

OCTOBRE 2017

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



**Louvain
médical**

ACTUALITÉ FACULTAIRE

**25^{ème} JOURNÉE DE CARDIOLOGIE
POUR LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE
7 octobre 2017**

**25 000^{ème} angioplastie coronaire réalisée
aux Cliniques universitaires Saint-Luc**

Pradaxa[®]

dabigatran etexilaat



Praxbind[®]

idarucizumab



Boehringer
Ingelheim

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en c de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	C. MINGUET	D. VANPEE
O.S. DESCAMPS	J. MORELLE	
C. HERMANS	R.J. OPSOMER	
Fr. HOUSIAU	A. PASQUET	

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- **Papier + site Internet** : médecins 110 € ; pensionnés : 55 € ; étudiants et maccs : 55 € (TVAC)
- **site Internet + app' mobile ios et Android** : 95 € (TVAC)

L'accès Internet est gratuit pour les maccs de 1^{er} et 2^e année

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

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

Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80

E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be

ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

ISSN : 0024-6956

TVA BE 0445.001.455

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be



SOMMAIRE

OCTOBRE 2017

ÉDITORIAL

Plaidoyer pour l'écriture médicale et scientifique

Cédric Hermans 459

ACTUALITÉ FACULTAIRE

Nouvelles perspectives pour le Centre Académique de Médecine Générale

Cassian Minguet 460

25^{ème} JOURNÉE DE CARDIOLOGIE POUR LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE
7 OCTOBRE 2017

Session 1 – Angioplastie

Histoire de l'angioplastie coronaire : 40 ans déjà !

Jean Renkin 463

Quel traitement pour l'angor stable ?

David Vancaeraynest 470

Traitement de l'infarctus myocardique. Pourquoi l'angioplastie coronaire ?

Christophe Beauloye 474

Reculer les limites de l'angioplastie au-delà du raisonnable ?

Olivier Gurné 478

Session 2 – Angioplastie, l'antiagrégation

Quelle « anticoagulation/ antiagrégation » post stent en pratique ?

Sophie Pierard, Christophe Beauloye 481

Mon patient sous bithérapie anti-plaquettaire doit bénéficier d'une intervention. Quid ?

Cédric Hermans, Catherine Lambert 487

SOMMAIRE

OCTOBRE 2017

Session 3 – La maladie multitrunculaire

La revascularisation de la maladie coronarienne pluritrunculaire : rôle du Heart-Team et d'une approche multidisciplinaire

Joëlle Kefer, Stefano Mastrobuoni 495

Session 4 – Socio-économique

« Les dyslipidémies dans la pratique de tous les jours »

Baisse du cholestérol et diminution de la mortalité cardiovasculaire avec des aliments ou des compléments alimentaires. Mythe ou réalité ?

Thierry Muller 499

Le révisionnisme et le négationnisme du bénéfice vs. risque des statines dans l'athérosclérose

Michel P. Hermans 505

Une statine au-delà de 80 ans : est-ce raisonnable et utile ?

Benoit Boland 508

NovoRapid® 100 unités/ml, solution injectable en flacon. **NovoRapid® Penfill® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **NovoRapid® FlexPen® 100 unités/ml**, solution injectable en stylo prérempli. **NovoRapid® PumpCart® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **Composition** : 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline asparte (ADNr). NovoRapid flacon : 1 flacon contient 10 ml équivalent à 1 000 unités. NovoRapid Penfill : 1 cartouche contient 3 ml équivalent à 300 unités. NovoRapid FlexPen : 1 stylo prérempli contient 3 ml équivalent à 300 unités. NovoRapid PumpCart : 1 cartouche contient 1,6 ml, équivalent à 160 unités. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. La solution est limpide, incolore et aqueuse. **Indications** : NovoRapid est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline asparte, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales. La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. De plus, NovoRapid peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) dans une pompe. NovoRapid peut également être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical si besoin. Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid et le restant par de l'insuline à action inter-

perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline. Pour des instructions d'utilisation plus détaillées, veuillez vous référer à la notice. NovoRapid flacon : **Administration avec une seringue** : Les flacons de NovoRapid doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate. NovoRapid Penfill : **Administration avec un système d'administration d'insuline** : NovoRapid Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. NovoRapid FlexPen : **Administration avec FlexPen** : NovoRapid FlexPen est un stylo prérempli (avec un code-couleur) conçu pour être utilisé avec les aiguilles à usage unique NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. NovoRapid PumpCart : **Administration par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)** : NovoRapid PumpCart est à utiliser uniquement avec une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight et Ypsopump. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. **Contre-indications** : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoRapid sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. **Liste des effets indésirables** : **Très fréquent** : hypoglycémie (survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insulinothérapeutiques. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline asparte et ceux traités par l'insuline humaine). **Peu fréquent** : urticaire, rash, éruptions, anomalies de la réfraction, rétinopathie diabétique, lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipotrophie). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions), réactions au site d'injection, œdème. **Rare** : neuropathie périphérique. **Très rare** : réactions anaphylactiques (ces réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent potentiellement engager le pronostic vital). **Population pédiatrique** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Autres populations particulières** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation

Prix public

FlexPen® 5 x 3 ml	€ 42,52
Penfill® 5 x 3 ml	€ 39,32
Flacon 10 ml	€ 25,28
PumpCart® 5 x 1,6 ml	€ 23,98

PRENDRE SOIN

...c'est cela qui compte.

Prendre soin de votre patiente diabétique enceinte qui se demande si elle peut continuer à prendre ses médicaments. Rassurer. Ecouter. Et finalement poser le bon choix. Car elle ne sait pas forcément ce que vous savez déjà : qu'elle peut continuer à prendre NovoRapid® tout au long de sa grossesse.¹

Et c'est toujours un souci de moins !

Novo Nordisk est heureux de la confiance que les médecins placent en NovoRapid®, l'analogue de l'insuline rapide le plus utilisé², enregistré pour un large éventail de patients¹ - y compris les femmes enceintes.¹



Novo Rapid®
(insuline asparte)

de l'activité physique. En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoRapid peut être injecté peu après un repas. **Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)** : NovoRapid peut être administré par PSCI à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre insuline. Les patients traités par PSCI recevront des instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. Lorsque NovoRapid est administré par PSCI, le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe. **Voie intraveineuse** : Si nécessaire, NovoRapid peut être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline asparte allant de 0,05 unité/ml à 1,0 unité/ml dans des solutés de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 %, ou de dextrose à 10 % avec 400 mmol/l de chlorure de potassium, restent stables à température ambiante pendant 24 heures dans une poche à perfusion en polypropylène. Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbera dès le départ à la poche à

perfusion. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéros d'AMM** : EU/1/99/119/001 (1 flacon), EU/1/99/119/003 (5 Penfill), EU/1/99/119/009 (5 FlexPen), EU/1/99/119/024 (5 PumpCart). **Date de mise à jour du texte** : 10/2016.

Système national de déclaration des effets indésirables : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html.

NovoRapid®, Penfill®, FlexPen®, PumpCart®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark. Accu-Chek® est une marque appartenant à Roche Diagnostics GmbH. Ypsopump® est une marque déposée de TecPharma Licensing AG.

1. NovoRapid® RCP 2. IMS Health MIDAS QUANTUM Data - January 2017 - Data available on request.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de paracétamol. Excipients: Noyau du comprimé: Amidon, pré-gélatinisé - Amidon de maïs - Povidone K-30 - Acide stéarique - Talc - Enrobage: Opadry blanc (Y 1 7000) contenant: Dioxyde de titane (E171) - Macrogol 400 - Hypromellose 5cP. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 1000 mg de paracétamol. Excipients: Noyau du comprimé: Amidon, pré-gélatinisé - Amidon de maïs - Povidone K-30 - Acide stéarique - Talc - Enrobage: Opadry blanc (Y 1 7000) contenant: Dioxyde de titane (E171) - Macrogol 400 - Hypromellose 5cP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés blancs, en forme de capsule, dont une face porte les indications "P" et "500", ainsi qu'une barre de cassure, et dont l'autre face est lisse. Le comprimé peut être divisé en doses égales. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés blancs, en forme de capsule, biconvexes, avec une barre de cassure sur une face et l'autre face lisse. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **DONNÉES CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, légères et modérées. **Posologie et mode d'administration:** Posologie Adultes (y compris les patients âgés) (Paracetabs

avec un verre d'eau. **Contre-indications:** Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés ne convient pas aux enfants de moins de 8 ans. D'autres concentrations et/ou formulations sont disponibles pour cette classe d'âge. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans. D'autres concentrations et/ou formulations sont disponibles pour cette classe d'âge. **Effets indésirables:** Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: On observe peu d'effets indésirables à la posologie thérapeutique. On a cependant rapporté les effets indésirables suivants dans de rares occasions. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par l'effet indésirable le plus fréquent, et en utilisant la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), très rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles). Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique: Anémie, anémie non hémolytique et

Paracetabs® 500 mg 30 cpr:	3,52€
Paracetabs® 500 mg 100 cpr:	7,56€
Paracetabs® Forte 1000 mg 10 cpr:	2,06€
Paracetabs® Forte 1000 mg 30 cpr:	6,19€
Paracetabs® Forte 1000 mg 60 cpr:	8,18€

dépression médullaire, dépression médullaire, thrombocytopenie (rare) - Affections du système immunitaire: Anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson (très rare) - Affections cardiaques: Œdème (rare) - Affections vasculaires: Œdème (rare) - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Bronchospasme chez des patients hypersensibles à l'acide acétylsalicylique et aux autres AINS (très rare) - Affections gastro-intestinales: Troubles du pancréas exocrine, pancréatite aiguë ou chronique, hémorragie, douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissement, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère (rare) - Affections hépatobiliaires: Dysfonction hépatique (très rare) - Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Prurit, rash, sudation, purpura, œdème de Quincke, urticaire (rare) - Affections du rein et des voies urinaires: Néphropathies, néphropathies et troubles tubulaires (rare). Le paracétamol a été largement utilisé et les rapports d'effets indésirables sont rares; ils sont généralement associés à un surdosage. Les effets néphrotoxiques sont peu fréquents et n'ont pas été rapportés avec des doses thérapeutiques, sauf en cas d'administration prolongée. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Luxembourg Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> Durée de conservation Paracetabs 500 mg et Paracetabs forte 1 g comprimés pelliculés: 30 mois **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés Apotex Europe BV -

PARACETABS®

PARACETABS® FORTE

Le paracétamol en comprimés pelliculés au prix le plus bas*

Paracetabs® 500 mg 30 cpr
Paracetabs® 500 mg 100 cpr

Paracetabs® Forte 1000 mg 10 cpr
Paracetabs® Forte 1000 mg 30 cpr
Paracetabs® Forte 1000 mg 60 cpr



ne convient pas à cette classe d'âge. D'autres concentrations et/ou formulations sont disponibles pour cette classe d'âge. Insuffisance de la fonction hépatique ou rénale (Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés): Il convient de réduire la dose ou d'allonger l'intervalle entre les prises chez les patients avec insuffisance hépatique ou rénale, ou syndrome de Gilbert. Patients avec insuffisance rénale (Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés): Insuffisance rénale: La posologie doit être réduite chez les patients avec insuffisance rénale: Filtration glomérulaire 10-50 ml/min: Posologie 500 mg toutes les 6 heures - Filtration glomérulaire < 10 ml/min: Posologie 500 mg toutes les 8 heures. Ces prises ne doivent pas être répétées plus souvent que toutes les 4 heures et il ne faut pas dépasser plus de 4 prises par période de 24 heures. Durée maximale d'utilisation continue sans prescription médicale: 3 jours. Il faut utiliser la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus brève possible. Patients alcooliques: Ne pas dépasser une dose quotidienne maximale de 4 comprimés sur 24 heures. **Mode d'administration** (Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés): Voie orale. Le comprimé doit être avalé

Darwinweg 20 - 2333 CR Leiden - Pays-Bas. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés: BE469137 (plaquette) - BE469146 (flacon) Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: BE469155 (plaquette) - BE469164 (flacon). **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés Date de première autorisation: 30/01/2015 - Date de renouvellement de l'autorisation: 18/08/2019 (CRD). **MODE DE DELIVRANCE:** Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés: Plaquettes: 10, 12, 20 comprimés pelliculés: délivrance libre - 24, 30, 50, 60 et 100 comprimés pelliculés: demande écrite ou prescription médicale. Flacons: 30 et 100 comprimés pelliculés: demande écrite ou prescription médicale. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: Plaquettes: 5, 6, 10 comprimés pelliculés: délivrance libre - 12, 20, 24, 30, 50, et 60 comprimés pelliculés: demande écrite ou prescription médicale Flacons: 30 et 100 comprimés pelliculés: demande écrite ou prescription médicale DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés. Date de mise à jour du texte: 01/2016 - Date d'approbation du texte: 07/2016.

* Comparaison sur base des prix du CBIP

MG-20170307-01

HISTOIRE DE L'ANGIOPLASTIE CORONAIRE : 40 ANS DÉJÀ !

Jean Renkin

Louvain Med 2017; 136 (8): 463-469

Depuis son introduction en 1977 par Andreas Grüntzig à Zurich, l'angioplastie coronaire a pris une place prépondérante dans les techniques de revascularisation myocardique grâce à des développements techniques et pharmacologiques constants. Une dizaine d'années après les premiers cathéters à ballonnet, l'introduction des endoprothèses (stents) a permis d'une part de réduire les complications aiguës et les récives tardives mais aussi d'appliquer avec succès cette technique aux syndromes coronariens aigus. Une décennie plus tard le développement des stents à élution de drogue a permis de positionner l'angioplastie comme alternative crédible par rapport au pontage coronarien et devenir le traitement de référence en matière de maladie coronarienne. Cet article va parcourir l'histoire de ces quatre décennies, en préciser les étapes marquantes, les réussites mais aussi les doutes et les difficultés inhérentes aux avancées médicales successives.

QUEL TRAITEMENT POUR L'ANGOR STABLE ?

David Vancraeynest

Louvain Med 2017; 136 (8): 470-473

L'angor stable est un syndrome clinique caractérisé par un inconfort dans la poitrine, les mâchoires, les épaules, le dos ou les bras, qui apparaît typiquement à l'effort ou au stress. C'est un syndrome fréquent. Sa prise en charge thérapeutique dépend avant tout du pronostic individuel du patient. Le pronostic dépend de facteurs cliniques et de l'imagerie non invasive. La base du traitement repose sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et sur le traitement pharmacologique. Certains patients bénéficieront également d'une revascularisation percutanée ou chirurgicale.

TRAITEMENT DE L'INFARCTUS MYOCARDIQUE. POURQUOI L'ANGIOPLASTIE CORONAIRE ?

Christophe Beauloye

Louvain Med 2017; 136 (8): 474-477

L'angioplastie occupe une place centrale dans le traitement de l'infarctus du myocarde, diminuant la mortalité. Le traitement de choix du STEMI est l'angioplastie primaire. Etant donné l'occlusion complète de l'artère coronaire, la reperfusion par angioplastie est une urgence et doit être réalisée dans les 60 à 90 minutes après le premier contact médical. Tous les acteurs de la chaîne de soins doivent joindre leurs efforts pour réduire les délais de traitement. La stratégie de traitement est différente pour le patient souffrant d'un infarctus NSTEMI. Dans la plupart des cas, la lésion responsable de l'infarctus n'est pas totalement occlusive. Le délai de prise en charge est moins un enjeu majeur. La stratégie de revascularisation, y compris par angioplastie, doit être discutée en Heart Team après une évaluation précise du risque du patient et plus particulièrement de ses comorbidités.

RECULER LES LIMITES DE L'ANGIOPLASTIE AU-DELÀ DU RAISONNABLE ?

Olivier Gurné

Louvain Med 2017; 136 (8): 478-480

L'angioplastie coronaire a franchi différentes frontières. Tout d'abord, les occlusions thrombotiques ont pu être traitées puis les infarctus aigus avec désocclusion en aigu de l'artère en « coupable ». Au fil du temps, les lésions de plus en plus complexes ont pu être abordées avec succès comme les lésions de bifurcation et la sténose du tronc commun. Enfin, l'angioplastie coronaire peut actuellement entreprendre des désocclusions dans les cas d'occlusions chroniques coronaires.

RÉSUMÉS

25^e JOURNÉE DE CARDIOLOGIE POUR LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE

7 OCTOBRE 2017

QUELLE « ANTICOAGULATION / ANTIAGRÉGATION » POST STENT EN PRATIQUE ?

Sophie Pierard, Christophe Beauloye

Louvain Med 2017; 136 (8): 481-486

L'arrivée des nouveaux anticoagulants a ouvert une porte vers une nouvelle indication qui est la prévention secondaire en post-syndrome coronarien aigu. Les premiers résultats mettent en évidence une réduction de récurrence d'évènement cardiovasculaire et de mortalité, avec toutefois un risque hémorragique accru. Par ailleurs, avec l'avènement des nouveaux antiagrégants dans le syndrome coronarien aigu, le clinicien est amené à rencontrer des patients associant ces deux thérapeutiques : antiagrégation (simple ou double) et anticoagulation. Les premières études montrent une majoration du risque hémorragique lorsque le traitement conventionnel de la fibrillation auriculaire est donné conjointement au traitement du syndrome coronarien aigu. Dès lors, bon nombre d'études sont en cours afin d'évaluer cette association et les doses les plus adaptées tant du point de vue de l'efficacité que du risque hémorragique.

MON PATIENT SOUS BITHÉRAPIE ANTI-PLAQUETTAIRE DOIT BÉNÉFICIER D'UNE INTERVENTION. QUID ?

Cédric Hermans, Catherine Lambert

Louvain Med 2017; 136 (8): 487-494

Un nombre croissant de patients bénéficie d'une bithérapie antiplaquettaire (*dual antiplatelet therapy*) associant une petite dose d'acide acétylsalicylique et un inhibiteur du récepteur plaquettaire à l'ADP (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) généralement indiquée par la présence d'un stent coronarien et/ou des antécédents de syndrome coronarien aigu. La gestion de cette association d'agents antiplaquetitaires à l'occasion de gestes invasifs (opérations, biopsies, ponctions, soins dentaires...) réalisés de façon élective ou en urgence est souvent problématique. Elle doit mettre en balance les risques thrombotiques liés à leur arrêt et les risques hémorragiques liés à leur poursuite. Ce bref article résume les stratégies pratiques de gestion des associations d'antiplaquetitaires lors de gestes invasifs.

LA REVASCULARISATION DE LA MALADIE CORONARIENNE PLURITRONCULAIRE : RÔLE DU HEART-TEAM ET D'UNE APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE

Joëlle Kefer, Stefano Mastrobuoni

Louvain Med 2017; 136 (8): 495-498

La chirurgie de revascularisation myocardique a longtemps été considérée comme le traitement de choix pour les patients avec une maladie multitrunculaire. L'arrivée des stents coronaires allaient modifier ce paradigme. Les études Syntax et Syntax II ont permis de préciser le risque lié aux lésions coronaires. Elles permettent aussi d'orienter la discussion médico-chirurgicale (Heart-Team) pour proposer la meilleure option de revascularisation au patient.

BAISSE DU CHOLESTÉROL ET DIMINUTION DE LA MORTALITÉ CARDIOVASCULAIRE AVEC DES ALIMENTS OU DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES. MYTHE OU RÉALITÉ ?

Thierry Muller

Louvain Med 2017; 136 (8): 499-504

Un certain nombre d'aliments et de suppléments diététiques peuvent affecter les taux de lipides. Cependant, les données sont limitées quant à leur effet sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. La levure de riz rouge contient des substances naturelles qui ont une activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase. Le manque de standardisation, la grande variabilité entre les différentes marques et le risque d'interaction nous incitent à limiter son utilisation. Bien que les stérols végétaux dans les margarines réduisent le LDL-C, ils n'ont pas été évalués cliniquement. Il existe même des signes d'effets vasculaires nuisibles dans les modèles de souris. Le régime méditerranéen réduit le risque d'événements cardiovasculaires. Il n'y a pas un régime méditerranéen unique, mais plusieurs régimes riches en fruits, légumes, grains entiers, haricots, noix et graines, qui incluent l'huile d'olive comme source importante de graisse.

LE RÉVISIONNISME ET LE NÉGATIONNISME DU BÉNÉFICE VS. RISQUE DES STATINES DANS L'ATHÉROSCLÉROSE

Michel P. Hermans

Louvain Med 2017; 136 (8): 505-507

Le courant révisionniste actuel et scientifiquement infondé qui est dirigé contre la classe toute entière des statines pose une série de problèmes de prise en charge cliniques immédiats (dont le renforcement de l'adhérence médicamenteuse), et expose les patients qui seraient amenés à interrompre intempestivement leur traitement à une recrudescence brutale du risque fatal et non fatal de maladie cardiovasculaire incidente.

UNE STATINE AU-DELÀ DE 80 ANS : EST-CE RAISONNABLE ET UTILE ?

Benoit Boland

Louvain Med 2017; 136 (8): 508-513

L'association entre cholestérolémie et accidents cardiovasculaires s'estompe avec l'âge, s'annule vers 75 ans, puis s'inverse au 4^{ème} âge. Au 4^{ème} âge, les essais cliniques randomisés sur les effets des statines sont inexistantes, et les patients sont très hétérogènes. Chez un patient de 80 ans et plus, l'évaluation de l'état fonctionnel, de son espérance de vie résiduelle et de ses préférences est essentielle lorsqu'un traitement préventif, une statine par exemple, est envisagé. En l'absence de preuves scientifiques solides, le bon sens suggère de cibler au 4^{ème} âge la prescription d'une statine chez les patients en prévention secondaire dont l'espérance de vie dépasse un an, et de ne pas prescrire de statine chez les patients en prévention primaire (y compris les diabétiques), quelle que soit leur cholestérolémie, qu'il convient de ne pas mesurer.



Xarelto®

rivaroxaban

PLAIDOYER POUR L'ÉCRITURE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE



Est-il encore utile et réellement pertinent de savoir bien écrire en 2017 ? Telle est la question que l'on peut se poser alors que les SMS, Twitter, WhatsApp ont encouragé le développement d'une communication écrite faite de messages brefs, compacts, sans réelle structure grammaticale, alliant parfois des langues diverses, en partie basés sur des « Smileys » ou « Emojis » et peut-être compréhensibles par certains seuls assidus riches d'imagination pour compacter en quelques signes ou symboles des concepts multiples. Certes, l'humanité n'a peut-être jamais tant communiqué par l'écriture mais les messages écrits d'aujourd'hui n'ont rien à voir avec les courriers épistolaires du passé.

Est-il même encore utile de lire ? Telle est l'autre question que l'on peut se poser. Nous pouvons en effet désormais tout apprendre en visionnant YouTube qui est devenu le moyen de communication privilégié dans pratiquement tous les domaines. La médecine n'y échappe pas. Des revues scientifiques aussi prestigieuses que le *New England Journal of Medicine*

agrémentent désormais plusieurs articles de capsules d'une qualité didactique excellente qui, en 90 secondes, vous résumant les points pertinents des articles majeurs et souvent complexes.

Quelle est dans ce monde la place de la rédaction d'articles scientifiques et quel est le rôle d'une revue telle que le *Louvain Médical* ? Plus que jamais, les articles scientifiques de qualité sont nécessaires sinon indispensables. Pour les auteurs, jeunes ou plus expérimentés, l'écriture d'un article scientifique représente un formidable défi personnel, un exercice intellectuel vif et intense d'intégration, de synthèse, de structuration et de rigueur. L'article doit combiner souci de qualité, d'exhaustivité en faisant référence aux données existantes. Tout article est une formidable opportunité de partage et d'altruisme avec la communauté médicale et scientifique. La rédaction d'un article est aussi l'occasion d'aborder une thématique avec sa propre originalité, sensibilité, analyse, un argument majeur contre le plagiat qui gangrène une partie de la production scientifique médicale mondiale. Le plagiat, certes source de facilité, prive l'auteur de l'opportunité de mettre à l'épreuve et valoriser sa propre pensée, compréhension et perception et de la diffuser. Ne négligeons pas la pérennité des articles qui survivent à leurs auteurs éphémères à l'échelle de l'Histoire. Il n'est pas rare que certains « case reports », publiés il y a plusieurs décennies dans des revues peu prestigieuses, connaissent aujourd'hui une popularité inattendue longtemps après la disparition de leurs auteurs.

Dans ce contexte, on peut se féliciter que la Faculté de Médecine de l'UCL ait instauré la filière des mémoires de recherche clinique et des portfolios qui se concrétisent de plus en plus fréquemment sous forme de publications scientifiques dans des revues nationales ou internationales. N'oublions pas que la défense d'une thèse de doctorat exige des articles de qualité et que la promotion académique est intimement liée aux publications ainsi que l'obtention ou le renouvellement des maîtrises de stage dans la cadre de la formation des assistants. Il s'agit d'autant d'exigences qui ne peuvent que motiver les auteurs.

La rédaction en anglais de qualité, souvent encouragée sinon indispensable, est par ailleurs de plus en plus facilitée pour les « non-native speakers » par la collaboration avec des sociétés spécialisées. Sans se substituer au travail de rédaction, ces sociétés apportent une réelle plus-value aux publications et permettent aux auteurs de progresser dans leur maîtrise de l'anglais médical et scientifique. C'est pour cette raison que le *Louvain Médical* a établi un partenariat avec la Société Cremer Consulting (<https://cremerconsulting.com/fr/>) pour la révision des résumés en anglais de toutes ses publications.

Sur base de ces arguments, la responsabilité de celles et ceux qui sont impliqués dans l'enseignement ou la recherche est d'écrire et de promouvoir le goût et la satisfaction de l'écriture scientifique parmi les plus jeunes. C'est aussi la vocation du *Louvain Médical* que d'y contribuer tout en valorisant l'énorme potentiel des nouvelles technologies comme outils exceptionnels de diffusion du savoir.

Pr Cédric Hermans
Rédacteur en chef



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg
Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40
www.cremerconsulting.com

 [CREMERCONSULTINGSARL](https://www.facebook.com/cremerconsultingsarl)

Depuis quelques semaines le Docteur Cassian MINGUET assume la tâche de gestionnaire académique du CAMG (Centre Académique de Médecine Générale). Il s'agit d'une responsabilité majeure alors que la Médecine Générale connaît de réelles mutations et que son rôle est de plus en plus valorisé. Après une brève présentation de la carrière du Docteur MINGUET, le Louvain Médical lui ouvre ses pages pour décrire son projet, sa vision, ses ambitions alors que l'évolution des études de médecine, avec la double cohorte d'étudiants qui arriveront au terme de leur formation en 2018, représente une opportunité majeure pour cette discipline que l'UCL a toujours activement promu avec succès.

PARCOURS PROFESSIONNEL DU Dr CASSIAN MINGUET, NOUVEAU RESPONSABLE DU CENTRE ACADÉMIQUE DE MÉDECINE GÉNÉRALE (CAMG)



Après avoir obtenu son diplôme de Docteur en médecine, Chirurgie et Accouchements à l'UCL en juillet 1985, le Docteur Cassian MINGUET assume des remplacements de confrères dans différentes régions de la Belgique, en attendant d'être appelé sous les drapeaux. Il réalise son service militaire comme officier de réserve et s'installe par la suite dans son village natal, Aywaille, comme médecin généraliste.

En 1996, il débute des activités d'animateur de séminaire locorégional, à Verviers. En 1999, il forme son premier assistant et, depuis cette première expérience, continue à en former et à encadrer des stagiaires.

En 2000, il rejoint l'équipe du Centre académique de médecine générale (CAMG) de l'UCL comme maître de conférence invité. Il siège douze ans à la Commission d'agrément et, en 2003, est nommé représentant pour les universités belges au Comité Directeur de la formation spécifique en Médecine Générale du Grand-Duché de Luxembourg. En 2009, il suit un DIU de pédagogie médicale à Paris V.

Depuis 2016, il est membre du Conseil Supérieur des médecins spécialistes et des médecins généralistes et du groupe de travail médecins généralistes. Il travaille toujours comme médecin généraliste, au sein d'un cabinet de groupe, dans son village.

En juillet 2017, il été nommé responsable du CAMG. Ses travaux de publications portent sur la pédagogie, en particulier sur la notion de flexibilité en médecine générale.

Nouvelles perspectives pour le Centre Académique de Médecine Générale

Cassian Minguet

La formation en médecine générale à l'UCL vit en ce moment un certain nombre de changements. À l'occasion du renouvellement du poste de gestionnaire de cette entité académique, une perspective des défis qui s'annoncent est vue sous un angle entrepreneurial qui prend pour symbole la reconstruction d'un navire du XVIII^{ème} siècle, l'*Hermione*.

Men do change, and change comes like a little wind that ruffles the curtains at dawn, and it comes like the stealthy perfume of wildflowers hidden in the grass.

John Steinbeck

Au début des années 1990, à Rochefort en France, des passionnés décident de reconstruire un navire du XVIII^{ème} siècle : l'*Hermione*¹. C'était la frégate qui amena Lafayette aux côtés de Washington durant la guerre d'indépendance des Etats-Unis.

Printemps 2017, la Faculté de médecine de l'Université catholique de Louvain ouvre le poste de gestionnaire académique du Centre Académique de Médecine Générale (CAMG) pour une nouvelle période de cinq ans.

Quoi de commun entre la grande idée navale et la mission de gestion d'une petite entité universitaire ?

Toute entreprise a besoin d'un symbole. Reconstruire l'*Hermione*, c'était commémorer l'aide de la France au futur Etat américain. Marie-Joseph Gilbert Motier, marquis de Lafayette (1757-1834) qui depuis trois ans se battait aux côtés des insurgés, est revenu en France convaincre le Roi. Il embarque secrètement à bord de l'*Hermione* qui appareille le 10 mars 1780 « en évitant toutes les voiles qui se rencontreraient » pour toucher Boston trente-huit jours plus tard : il vient annoncer l'arrivée d'un contingent commandé par Rochambeau.²

La gestion d'une équipe universitaire comme le CAMG est aussi, toutes proportions gardées, une entreprise. Son symbole serait ce navire, s'inspirant de sa reconstruction, depuis les plans des débuts jusqu'à sa traversée de l'Atlantique.

L'Hermione avait une structure ; *L'Hermione* avait un équipage ; *L'Hermione* avait une façon de naviguer ; *L'Hermione* avait une destination.

LA STRUCTURE

*Les bateaux naissent en forêt*³

Cinq mille arbres, des chênes - tors pour la solidité des courbes - bâtissent une coque de quarante-quatre mètres de long. Des pins pour les trois mâts, cinquante six mètres pour le plus grand, et mille deux cent mètres carrés de voilure. La construction de la nouvelle *Hermione* a duré dix-huit années, et a coûté vingt-six millions d'euros ; celle de la première *Hermione* avait nécessité « trente-trois mille journées du Roy » sur six mois de temps.⁴ Dans un navire, chaque compartiment a sa fonction. La cale, pleine de victuailles, le pont de batterie et ses trente-deux canons de douze, le pont de gaillard où l'on manœuvre, l'entrepont où on dort dans des hamacs et la mâture où les gabiers travaillent dans les vergues. Un marin est installé en permanence de surveillance sur la grande hune.

Le CAMG, entité qui dépend directement du Doyen de la Faculté de médecine, fonctionnera un peu de la même manière, avec des cellules : cellules qui auront pour nom concours, stages, enseignement, master de spécialisation, communication, publication, médiation, rôle sociétal, recherche, évaluation.

L'ÉQUIPAGE

« Il a fallu sélectionner des hommes du XXI^{ème} siècle capables de faire un travail du XVIII^{ème} siècle et mon principal critère a été la motivation »⁵ (Yann Cariou, commandant de l'*Hermione*)

L'*Hermione* avait un équipage. Trois cent-trente marins accompagnaient Lafayette, des officiers dont le chirurgien, l'apothicaire et l'aumônier, des officiers mariniers, dont le maître canonier, le maître charpentier et le maître calfat, des gabiers, des timoniers, des soldats et des boulangers, des armuriers, des mousses. Dans la nouvelle *Hermione*, ils étaient septante-huit.⁶

Le CAMG est une équipe. Un secrétariat de quatre personnes et une douzaine de médecins généralistes, venus de toutes les régions de la Fédération Wallonie-Bruxelles, des vrais bruxellois, d'authentiques wallons ; des médecins de ville, des médecins de campagne, médecins de la capitale, du Brabant-Wallon, du Hainaut, du Namurois et de toutes les régions de l'Ardenne. Et aussi cinq cent maîtres de stage, plus de mille si l'on compte les maîtres de stage de Master, et des animateurs de séminaires, des référents pédagogiques régionaux,...

LA NAVIGATION

Pour lever l'ancre, soixante hommes manœuvraient le grand cabestan

L'Hermione devait affronter l'océan et ses tempêtes. Le CAMG, à son niveau, va affronter une période chahutée, due aux conséquences de la réforme des études de médecine qui passent en Belgique de sept à six ans. La première cohorte de médecins diplômés en six ans sortira en juillet 2018, en même temps que la dernière cohorte des diplômés après sept ans. Avec celle-ci s'éteindra cette exception qui autorisait de valoriser la septième année filière médecine générale comme année de spécialisation, réduisant la durée de celle-ci de trois à deux ans. Tout l'enseignement de cette année patiemment construit depuis les débuts du CAMG, avec des journées de retour durant les six mois de stage chez le généraliste, un enseignement apprécié et qui avait trouvé son rythme, basculera dans le master de spécialisation d'une durée de trois années pour tous. Ce qu'on appelle la *double-cohorte* donnera au CAMG une quantité importante de

futurs médecins généralistes à former. C'est une chance pour la médecine générale en Communauté Wallonie-Bruxelles, qui bénéficiera d'un apport de jeunes médecins pour faire face au risque de pénuries régionales et au départ à la retraite de nombreux confrères diplômés au temps de la pléthore. C'est un défi pour le CAMG qui devra accompagner, former, évaluer une quantité importante d'étudiants-médecins et encadrer leurs maîtres de stage.

LA DESTINATION

L'océan atlantique s'ouvre sous la proue de la frégate⁷

L'Hermione avait pour destination l'Amérique. La destination du CAMG est d'amener à bon port ces centaines de médecins qui débarqueront avec un diplôme de master de spécialisation en médecine générale. En master de médecine déjà, les enseignants du CAMG interviennent, et la cohérence des cours va être renforcée pour donner à tout futur médecin une vue explicite du travail du médecin généraliste qu'ils verront à l'œuvre durant le stage de cinquième année, stage obligatoire destiné à tous, et durant celui, optionnel, de sixième année. Ensuite, ceux qui choisiront la médecine générale comme spécialité recevront un enseignement de type modulaire qui les accompagnera durant les trois années d'assistantat auprès d'un maître de stage, dont six mois en service hospitalier. L'UCL forme traditionnellement près de la moitié des généralistes de la Communauté Wallonie-Bruxelles, le CAMG doit continuer de leur donner, même à cohorte doublée, une formation de qualité. Le succès de la reconstruction de *L'Hermione* est, dans cette perspective, un puissant soutien symbolique.

RÉFÉRENCES

1. www.hermione.com
2. Ballu J-M. *L'Hermione, l'aventure de sa reconstruction*. Vagon, Paris, 2016, pg 14
3. Ibid., pg 17
4. Ibid., pg 23
5. Ibid., pg 151
6. Ibid., pg 151
7. Ibid., pg 156

Histoire de l'angioplastie coronaire : 40 ans déjà !

Jean Renkin

History of coronary angioplasty : a forty years journey !

Since its introduction back in 1977 by Andreas Grüntzig in Zurich, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) has taken a major place among myocardial revascularization techniques due to constant technical and pharmacological improvements. The introduction of metal stents, about 10 years after the first balloon catheters, has not only allowed the incidence of acute complications and delayed restenosis to be reduced, but the technique has since been applied to acute coronary syndrome patients. Owing to the development of drug-eluting stents a decade later, percutaneous coronary interventions have meanwhile been proven effective and reliable in coronary disease patients, as compared to surgery. This paper provides a brief review on these four last decades, pointing out the major stages and victories but also the doubts and difficulties inherent to these medical advances.

KEY WORDS

Percutaneous transluminal coronary angioplasty, balloon catheter, stent

What is already known about the topic?

Coronary angioplasty has currently become part of the therapeutic arsenal for coronary patients.

What does this article bring up for us?

The article sums up the turbulent history of coronary angioplasty, from the pioneer days to the current successes.

Depuis son introduction en 1977 par Andreas Grüntzig à Zurich, l'angioplastie coronaire a pris une place prépondérante dans les techniques de revascularisation myocardique grâce à des développements techniques et pharmacologiques constants. Une dizaine d'années après les premiers cathéters à ballonnet, l'introduction des endoprothèses (stents) a permis d'une part de réduire les complications aiguës et les récives tardives mais aussi d'appliquer avec succès cette technique aux syndromes coronariens aigus. Une décennie plus tard le développement des stents à élution de drogue a permis de positionner l'angioplastie comme alternative crédible par rapport au pontage coronarien et devenir le traitement de référence en matière de maladie coronarienne. Cet article va parcourir l'histoire de ces quatre décennies, en précisant les étapes marquantes, les réussites mais aussi les doutes et les difficultés inhérentes aux avancées médicales successives.

Que savons-nous à ce propos ?

Aujourd'hui l'angioplastie coronaire est une technique faisant partie de l'arsenal thérapeutique des patients coronariens.

Que nous apporte cet article ?

Cet article reprend l'histoire mouvementée de l'angioplastie coronaire des pionniers aux succès actuels.

Il y a exactement 40 ans, Andreas Grüntzig met au point un cathéter à ballonnet avec lequel il dilatera une artère coronaire chez l'homme le 16 septembre 1977. Cette intervention « princeps » ouvrira la voie à ce que l'on appellera bien plus tard la Cardiologie Interventionnelle, nouvelle discipline ayant permis de traiter des millions de patients souffrant de multiples pathologies cardiovasculaires, bien au-delà des artères coronaires. Cet article essaie de résumer les principales étapes de cette histoire qui ne fut pas celle d'un long fleuve tranquille.

LES ORIGINES DE L'ANGIOPLASTIE ARTÉRIELLE

L'avènement de l'angioplastie coronaire transluminale percutanée repose sur les travaux des pionniers et donc des pères de la radiologie puis de la cardiologie interventionnelle.

- En 1929, Werner Forssmann (médecin allemand), prouve sur lui-même que le cathétérisme des cavités droites sous radioscopie est réalisable sans risque, ouvrant la voie au cathétérisme diagnostique et thérapeutique.
- En 1953, Sven Seldinger (radiologue suédois) met au point une technique de ponction artérielle par voie percutanée avec trois éléments (un trocard avec mandrin, un guide souple et un cathéter), facilitant ainsi la pratique de l'angiographie.
- En 1958, Mason Sones (cardiopédiatre à la *Cleveland Clinic*) réalise involontairement la première coronarographie. En effet, un mauvais positionnement de sonde lors d'une aortographie opacifie involontairement une artère coronaire et lui permet de développer ensuite la coronarographie sélective par artériotomie brachiale.
- En 1964, Charles Dotter (radiologue à Portland), réalise le premier cathétérisme thérapeutique d'une artère périphérique chez une femme refusant l'amputation. La technique de Dotter consistait à utiliser des cathéters en téflon coaxiaux de calibre croissant qui exerçaient une force longitudinale sur la sténose pour en réduire la sévérité (Figure 1).

Figure 1 : Image illustrant un des premiers cas de dilatation d'artère fémorale par Charles Dotter



- En 1968 Eberhard Zeitler (radiologue allemand à Nuremberg) effectue la première angioplastie périphérique en Europe selon la technique de Dotter.
- À la fin des années 1960, Melvin Judkins (Portland) suivi par Kurt Amplatz (Minneapolis) et Martial Bourassa (Montréal) rendent possible la coronarographie par voie fémorale percutanée grâce à des cathéters préformés facilitant l'injection sélective des coronaires. Rappelons que c'est en 1967 que René Favaloro réalise en Argentine le premier pontage aorto-coronarien utilisant la veine saphène.

LE CONCEPT DU CATHÉTER À BALLONNET

Andreas Grüntzig, né à Dresde en 1939, intègre l'hôpital de Zurich en 1969 acquérant successivement une compétence en angiologie, en radiologie puis en cardiologie. Après avoir appris la technique de Dotter chez Eberhard Zeitler, il réalise quarante-deux dilatations périphériques sur une période de deux ans avec l'appui d'Ake Senning, l'éminent patron du service de chirurgie cardiaque.

L'intérêt d'un ballonnet permettant d'exercer une force radiale sur la sténose lui apparut évidente. Après quelques tentatives infructueuses (ballon de Fogarty, catheter de Portsmann...), A. Grüntzig décida de réaliser son propre ballon de façon artisanale. Ses travaux lui permettent de fabriquer un ballonnet en polychlorure de vinyle, flexible, de petite taille, non élastique, qu'il utilisera pour la première fois le 12 février 1974 pour dilater une artère fémorale superficielle. Mais il pense déjà aux artères coronaires.

LA NAISSANCE DE L'ANGIOPLASTIE CORONAIRE

Après avoir miniaturisé son ballon périphérique, A. Grüntzig le teste de façon expérimentale dans les coronaires de chien en octobre 1975. Pour minimiser l'ischémie myocardique, il utilise alors un ballon à double lumière lui permettant de maintenir une perfusion sanguine de la coronaire lors de l'inflation du ballon grâce à un système de pompe externe. Parallèlement à l'aspect technique de ses travaux il réalise des analyses anatomopathologiques des artères traitées. La dilatation au ballon provoque une dissection intimale avec parfois hémorragie et après un mois on constate une cicatrisation avec prolifération cellulaire intimale. Dès les premières dilatations coronaires les deux futurs écueils cliniques de l'angioplastie sont identifiés : le risque immédiat d'occlusion et le risque plus tardif de re-sténose.

En mai 1977, A. Grüntzig réalise à San Francisco avec Richard Myler une angioplastie coronaire chez un patient durant une intervention de pontage coronaire, le vaisseau dilaté bénéficiant de toute façon d'un pontage coronaire.

La technique semble au point après un travail intensif de sept années pendant lesquelles l'expérience accumulée avec les dilatations artérielles périphériques, les données expérimentales obtenues chez l'animal, et les observations au cours des dilatations coronaires peropératoires permettent d'envisager l'application chez l'homme. Le cathéter-ballon possédant un guide fixe à son extrémité n'est cependant pas aisé à manœuvrer dans l'arbre coronaire en cas d'angulation ou de bifurcation (Figure 2).

La première angioplastie coronaire percutanée est réalisée à Zurich le 16 septembre 1977 avec, et c'est à souligner, le soutien du chirurgien Ake Senning qui lui avait proposé une couverture chirurgicale. L'inflation du ballon dans la sténose de l'artère interventriculaire antérieure proximale du patient de 38 ans est parfaitement supportée (Figure 3) et A. Grüntzig décide de ne pas mettre en route son

Figure 2 : Le ballon DG 20-30 utilisé en 1977 par A. Grüntzig, développé par Schneider Medintag



système de pompe rotative qu'il avait expérimenté chez le chien pour perfuser l'aval de l'artère, permettant ainsi à la dilatation coronaire de rester un geste thérapeutique

simple. Un contrôle angiographique réalisé 1 mois plus tard confirme la stabilité du résultat immédiat.

A. Grüntzig présente en novembre 1977 au Congrès de l'*American Heart Association* les résultats de ses 4 premiers patients (2 réalisés à Zurich et 2 réalisés à Francfort avec Martin Kaltenbach) sous les applaudissements de l'auditoire. Il publie ses 5 premiers patients dans une lettre au *Lancet* en février 1978, puis son expérience sur ses cinquante premiers patients dans le *New England Journal of Medicine* en juillet 1979 (Figure 4). L'expérience totale d'A. Grüntzig à Zurich porte sur 169 patients dilatés entre septembre 1977 et octobre 1980. Le taux de succès primaire est de 79 % sans aucun décès hospitalier. Une resténose plus ou moins sévère est observée chez 25 % des patients dans les six mois suivant l'intervention. À noter qu'en 1978 il appliquera déjà sa technique aux artères rénales dans l'hypertension réno-vasculaire.

Figure 3 : Images illustrant la première dilatation coronaire réalisée par A. Grüntzig en septembre 1977

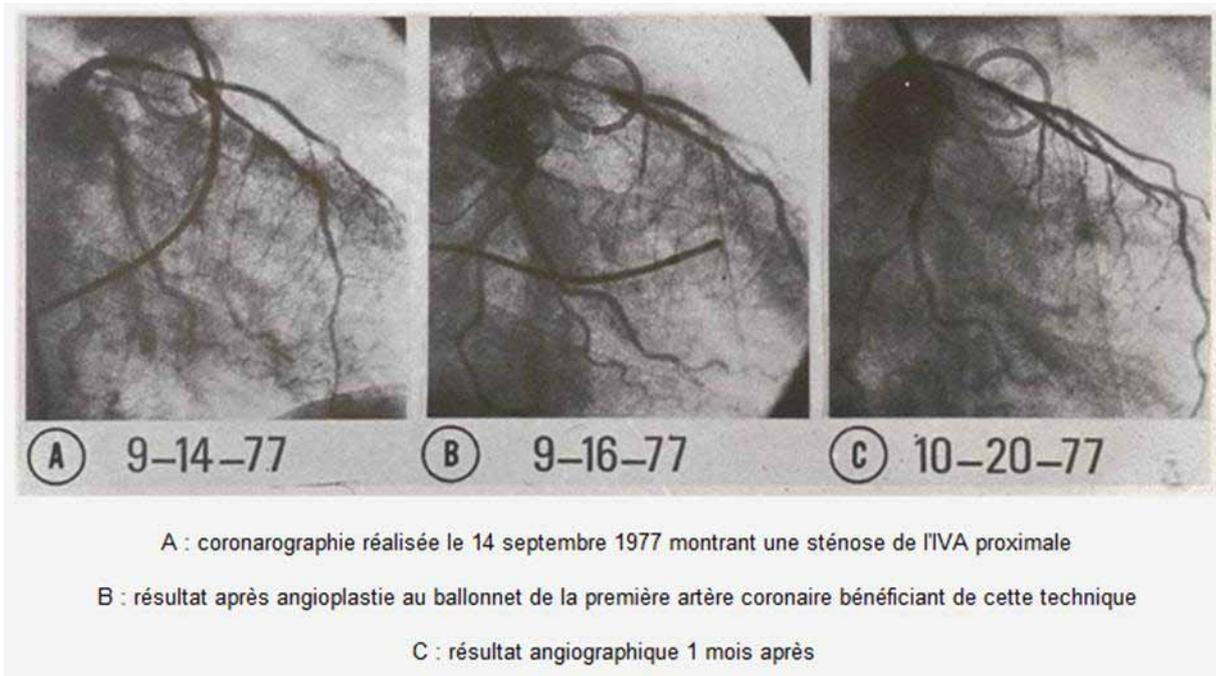
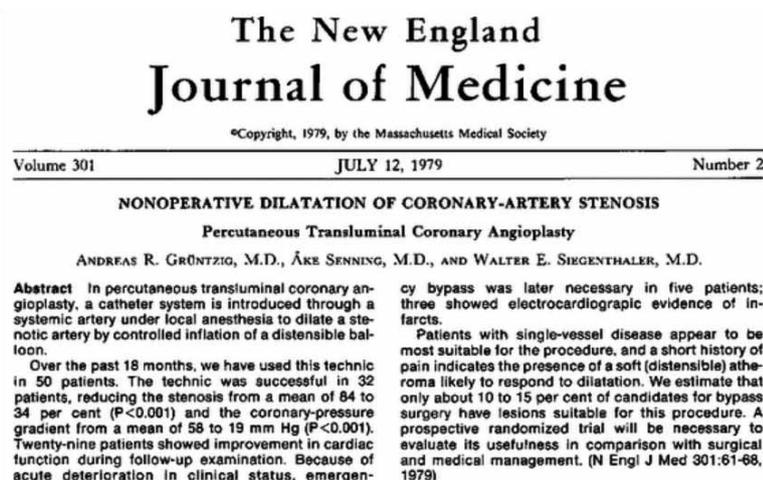


Figure 4 : Publication des résultats des 50 premiers patients dilatés par A. Grüntzig en 1978



LES DÉVELOPPEMENTS DE L'ANGIOPLASTIE CORONAIRE

Les premières angioplasties coronaires aux Etats Unis sont réalisées par Richard Myler à San Francisco et Simon Sterzer à New York en mars 1978. En 1980, Kenneth Kent présente pour la première fois les données du registre du NHLBI concernant 504 patients dilatés dans 26 centres US. Rapidement d'autres centres commencent un programme d'angioplastie au Canada (Montréal avec Paul Robert David) et en Europe (Versailles avec J-L Guermont, Toulouse avec Jean Marco, Rotterdam avec Patrick Serruys).

C'est en 1981 que fut réalisée la première angioplastie coronaire aux Cliniques universitaires Saint-Luc par Michel Rousseau, Guy Heyndrickx, Philippe Mingeot et Michel Vandormael.

Afin de pouvoir développer la dilatation coronaire à plus grande échelle, A. Gruntzig émigre aux Etats-Unis à Atlanta en octobre 1980. À cette période, des noms comme John Simpson ou Geoffrey Hartzler apportent des innovations en termes tant technique que stratégique. John Simpson (Redwood City) en 1981 développe un nouveau cathéter-ballon avec guide coaxial mobile et orientable, remplaçant le guide fixe du cathéter-ballon de Gruntzig, et facilitant ainsi l'accès aux 3 artères coronaires et à quasi toutes les sténoses. C'est lui qui plus tard développera entre autres le cathéter d'athérectomie dirigée et les premiers cathéters à ultrason intracoronaire tout comme certains systèmes de fermeture vasculaire.

Alors que l'angioplastie était réservée à certaines lésions courtes, non calcifiées et monotronculaires, Geoffrey Hartzler (Kansas City) va rapidement élargir les indications et dilater les patients pluritronculaires en un seul temps, osant traiter des patients considérés comme à haut risque et plutôt considérés comme candidats à la chirurgie de pontage. Enfin, Tassilo Bonzel en 1986 invente le système « monorail », dans lequel le guide mobile n'est coaxial que dans les 10 derniers cm du cathéter-ballon, idée géniale permettant un échange de ballon simple et rapide, réalisable par un seul opérateur. Trente ans plus tard, la grande majorité des cathéters-ballon actuels sont encore construits selon ce principe.

Comme déjà observé dans les travaux préliminaires de Gruntzig, l'angioplastie coronaire par ballonnet est grevée durant cette première décennie de deux problèmes cliniques significatifs : (1) un taux d'occlusion aiguë ou subaiguë du vaisseau traité dans près de 10-15% des cas par dissection traumatique de la paroi nécessitant une intervention de pontage coronaire urgente avec une mortalité élevée ; ce risque impose donc un « standby » chirurgical systématique ; (2) un taux de re-sténose après 6 mois supérieur à 20% nécessitant une nouvelle angioplastie avec parfois des re-sténoses à répétition.

De multiples tentatives de corriger ces limitations feront appel à des développements techniques multiples dominés par les techniques ablatives au succès souvent aléatoire. Retenons le *cathéter de perfusion* permettant d'assurer un flux sanguin distal pendant une inflation de

longue durée visant à « recoller » une dissection occlusive, le *cathéter d'athérectomie dirigée* permettant une excision de la plaque plutôt que sa compression/dissection, le *rotablator* permettant une abrasion des lésions calcifiées grâce à une fraise tournant à 200.000 tours /min avant l'angioplastie par ballonnet, le *cutting balloon* dont les fines lames de rasoir devaient fragmenter la plaque pour mieux l'écraser ensuite...et même le *laser* dont on espérait une évaporation de la plaque...

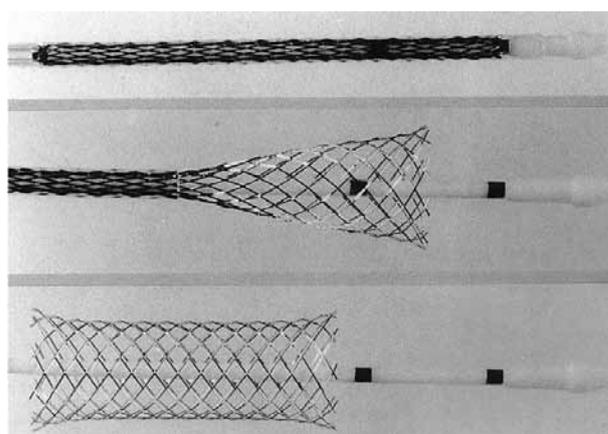
Finalement, le stent coronaire s'est imposé en démontrant ses capacités à traiter les complications aiguës et réduire le taux de récidives à long terme.

LE STENT MÉTALLIQUE

Pour éviter les deux écueils de l'angioplastie coronaire, un étayage intraluminal exerçant une force radiale permanente a été proposé pour traiter la dissection et limiter le retour élastique de la paroi et la prolifération intinale à l'origine de la re-sténose. Mais laisser un corps étranger permanent dans un vaisseau coronaire était-il réaliste ?

La première endoprothèse coronaire a été posée par Jacques Puel à Toulouse le 28 mars 1986 pour traiter une resténose après angioplastie au ballon : il s'agissait d'un Wallstent (Figure 5), endoprothèse métallique auto-expansible (donc sans ballonnet porteur) conçue par Ake Senning, Hans Wallsten et Christian Imbert. Quelques semaines plus tard, en juin 1986, Ulrich Sigwart à Lausanne pose pour la première fois une endoprothèse de type Wallstent pour traiter une occlusion aiguë lors d'une dilatation au ballon. L'ère du stent s'ouvrait.

Figure 5 : Image illustrant le Wall Stent placé en 1986. Il est autoexpansible après retrait de la gaine qui l'enserme et se raccourcit durant son expansion



A. Gruntzig ne connaîtra malheureusement pas cette ère nouvelle puisqu'il se tue avec son avion privé en 1985, année noire qui verra en outre la disparition des pionniers Sones, Judkins et Dotter.

Julio Palmaz (radiologue argentin) est l'inventeur du deuxième stent arrivé sur le marché. Avec Richard Schatz (cardiologue américain) il fabrique le Palmaz-Schatz, stent expansible serti sur un ballon. Le premier Palmaz-Schatz sera posé par Eduardo Sousa à Sao Paulo en décembre 1987 (Figure 6). Il a fallu presque dix ans pour que cette idée, *a priori* aberrante, d'insérer une structure métallique rigide dans une artère coronaire souple, et perpétuellement en mouvement, apporte une réelle valeur ajoutée dans la pratique de l'angioplastie coronaire, et remplace progressivement l'angioplastie au ballon seul, faisant du stent coronaire la **deuxième révolution** dans l'histoire de l'angioplastie coronaire. De multiples firmes vont développer de nombreux stents au design parfois très différent (Figure 7).

Figure 6 : Image illustrant le Palmaz-schatz stent placé sur un ballonnet

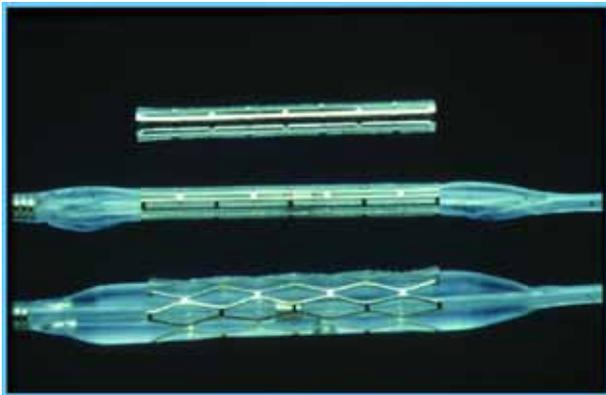
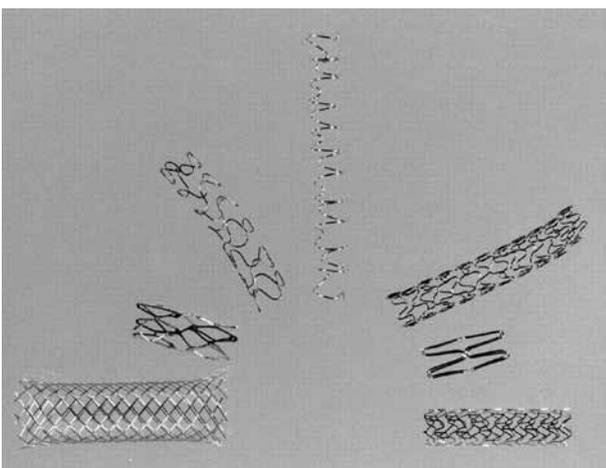


Figure 7 : Exemple de 7 types de stents métalliques disponibles et utilisés dans les années 1990



Bien sûr le stent apporte un étayage immédiat, mais on découvre rapidement ses limites. D'une part, sa présence induit un risque de thrombose élevé. Sur les 17 premiers patients implantés, on observe un taux de thrombose subaiguë de 40% entraînant un taux inacceptable d'infarctus. Les patients étaient donc hospitalisés plus

longtemps pour détecter une thrombose éventuelle et instaurer un traitement anticoagulant agressif, responsable de complications hémorragiques ultérieures notamment au point de ponction fémoral. En cas d'implantation pour occlusion aiguë, qui fut sa première indication, certains centres vont systématiquement opérer de pontage ces patients dans les 24 heures par précaution. D'autre part, on découvre que le stent connaît lui aussi des resténoses.

Dans la recherche de solutions aux problèmes rencontrés avec les stents, deux nouvelles approches vont (lentement) voir le jour. Tout d'abord une optimisation technique dans le choix du diamètre du stent et son parfait déploiement grâce aux techniques d'angiographie quantitative et d'ultrasons intra-coronaires. Ensuite une approche innovante en termes de prévention de la thrombose par l'utilisation des antiagrégants plaquettaires à savoir l'aspirine, plus tard associée à la Ticlopidine (double antiagrégation). C'est à partir de 1999 que l'association clopidogrel-aspirine est devenue le standard utilisé après toute pose de stent.

Les deux études randomisées publiées en 1994, européenne (BENESTENT) et américaine (STRESS), ont clairement démontré que, malgré des complications hémorragiques plus fréquentes et une durée d'hospitalisation prolongée, le stent diminue la resténose par rapport au ballon (mais celle-ci reste quand même élevée comprise entre 15 et 30 %). L'étude DEBATE II publiée en 2000 montre la valeur ajoutée du stent par rapport au ballon. Lorsque l'on obtient un résultat suboptimal au ballon, l'adjonction d'un stent diminue par 2 les événements cardiaques majeurs à un an. C'était attendu. Mais le bénéfice se maintient en présence d'un résultat optimal au ballon. Donc le stent fait toujours mieux que le ballon, quel que soit le résultat obtenu par celui-ci.

Si le stent diminue le taux de re-sténose après ballon, il ne l'a pas supprimée et se pose alors le difficile problème du traitement de la re-sténose intrastent, nouvelle maladie induite par une technologie nouvelle. Les techniques ablatives s'étant montrées décevantes, c'est la brachythérapie (curiethérapie endocoronaire utilisant un rayonnement bêta) qui suscite l'intérêt principal de l'industrie et de la recherche clinique comme traitement des re-sténoses prolifératives intrastent.

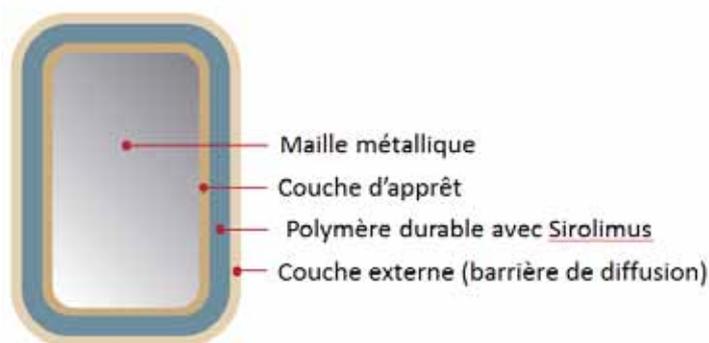
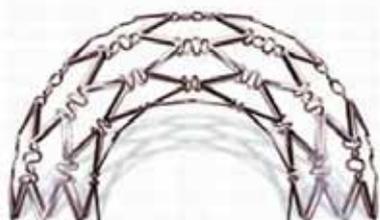
La brachythérapie, technique complexe à mettre en œuvre, notamment sur le plan de la radioprotection sans parler de son coût élevé, a été abandonnée avec l'avènement du stent actif, considéré comme la **troisième révolution** dans l'histoire de l'angioplastie coronaire.

LE STENT ACTIF

D'une plateforme inerte, on va passer à une plateforme couverte d'un polymère libérant une drogue active (sirolimus et paclitaxel) pour lutter contre la re-sténose en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses en regard de la prothèse. Plutôt que de "stent actif" on devrait

parler d'endoprothèses à libération d'agents pharmacologiques (*drug eluting stent* en anglais). Le premier stent actif (Cypher[®] délivrant du sirolimus - Cordis) est posé par Eduardo Sousa à Sao Paulo en décembre 1999 (Figure 8). L'étude RAVEL publiée en 2002 fait entrevoir le rêve d'éradiquer la re-sténose avec le Cypher[®]. En effet, même s'il s'agit de lésions très sélectionnées, le taux de 26 % de re-sténose observé avec un stent métallique est réduit à 0 % avec ce stent actif. Ce chiffre magique (mais improbable en médecine) observé dans une série limitée de 50 patients explique une courte période d'euphorie qui fait exploser le nombre d'implantations de stents actifs essentiellement aux USA, leur prix prohibitif tempérant l'enthousiasme des européens.

Figure 8 : Image illustrant schématiquement une coupe transversale d'une maille du stent actif Cypher[®]



Cependant, six ans après le début de l'utilisation clinique du stent actif se pose un nouveau problème, celui du risque de thrombose tardive, complication rare mais grevée d'une mortalité élevée, que l'on attribue à un retard d'endothélialisation de ce type de stent (logiquement induit par la drogue antiproliférative) associé à un effet pro-inflammatoire du polymère à quoi s'ajoute une double antiagrégation plaquettaire sans doute trop limitée dans le temps. Après des débats passionnés entre pro et contra, le respect des recommandations, un perfectionnisme dans l'implantation (arrivée de la post-dilatation), l'extension de la double antiagrégation, la réévaluation rigoureuse des études et les nouvelles générations de stents actifs vont désamorcer la polémique. La deuxième génération de stent actif est caractérisée par une réduction de l'épaisseur des mailles de la plateforme et du polymère durable (permettant la fixation de la drogue), et une meilleure biocompatibilité de la drogue active (everolimus, zotarolimus). La troisième génération innove radicalement

en utilisant un polymère biodégradable. On va ainsi avoir les avantages du stent actif à court terme (taux de re-sténose < 5%), puis les avantages du stent nu à moyen et long terme (pas de thrombose tardive). Des concepts de niche mais innovants se développent parallèlement sans convaincre d'une supériorité jusqu'à présent. Citons la suppression du polymère, la drogue étant contenue dans des micropores ou dans des réservoirs à la surface du stent (Nevo-Cordis). D'autres développent un nouveau revêtement couvert d'anticorps anti-CD34 captant les cellules endothéliales circulantes (Combo-Orbus Neich), visant à accélérer l'endothélialisation et donc diminuer le risque de thrombose de stent. On va parler de stent bioactif.

LE FUTUR : LE STENT BIO-RÉSORBABLE

Le fait d'utiliser un implant permanent (stent métallique) pour traiter une lésion sténosante rendue somme toute temporaire grâce aux drogues antiprolifératives suscite l'idée de créer un implant temporaire. L'idée est donc celle d'un stent bio-résorbable qui disparaîtra une fois le processus de cicatrisation terminé. On va utiliser des polymères (essentiellement l'acide poly L-lactique) et certains alliages bio-résorbables. Le pionnier en la matière fut Igaki Tamai dont le premier prototype (stent non actif c'est-à-dire sans drogue) implanté chez l'homme a un recul de plus de 10 ans. Malgré la complexité de mise en place et son taux élevé de récurrences qui limitera sa commercialisation, il valida le concept. On s'est donc orienté logiquement vers un stent bio-résorbable actif à libération de drogue (éverolimus) avec polymère biodégradable, à savoir l'Absorb BVS (Abbott) dont les premières études très encourageantes sont publiées en 2010. Certains parlent déjà de la **4^{ème} révolution** dans l'histoire de l'angioplastie coronaire. Cependant les résultats de l'étude ABSORB II qui va comparer deux endoprothèses à libération de la même drogue active, l'une permanente et l'autre résorbable ne montre pas de supériorité du stent bio-résorbable en termes d'événements cardiovasculaires mais surtout un taux de thromboses subaiguës et tardives plus élevé. La méta-analyse publiée dans le *Lancet* de juillet 2017 confirme ces données décevantes. L'adage qui veut que chaque progrès technologique amène un nouvel écueil imprévu se confirme une fois encore. Le second stent bio-résorbable qui vient d'être mis sur le marché est en Magnesium (Magmaris[®] - Biotronik) et les études cliniques sont en cours. La place de ce type stent en pratique clinique n'est donc pas encore clarifiée d'autant que de nombreux modèles sont en phase pré-clinique, et il est certainement prématuré de parler de révolution.

Mais laissons à la recherche le temps d'avancer encore...

CONCLUSION

L'angioplastie coronaire a révolutionné le traitement de la maladie coronaire et ses progrès continus au cours de quatre décennies expliquent que la part de l'angioplastie

dans les interventions de revascularisation myocardique atteint actuellement près de 80 %, la chirurgie de pontage se limitant à 20% environ.

Ces progrès ne tiennent pas uniquement aux progrès techniques rappelés plus haut. La compréhension du rôle de la coagulation et des plaquettes sanguines a modifié l'environnement pharmacologique grâce au traitement antiagrégant plaquettaire prolongé et significativement réduit le risque thrombotique.

Si l'on veut résumer 40 ans d'angioplastie coronaire, on peut distinguer trois périodes. La première décennie a été celle du ballon qui a permis de positionner l'angioplastie comme une alternative crédible au pontage coronaire. Le

stent est ensuite apparu. Il a fallu une deuxième décennie pour que son utilisation sécurise l'angioplastie à court terme. Une troisième décennie a été nécessaire pour modifier sa structure, ce qui a amélioré son efficacité à long terme, permettant à l'angioplastie de devenir le traitement de référence des coronaropathies.

Enfin, les avancées en angioplastie coronaire ont ouvert de larges voies vers le traitement endovasculaire de multiples pathologies comme les pathologies vasculaires périphériques, certaines valvulopathies, les shunts intracardiaques, sans parler de la rythmologie avec les ablations ou l'implantation de pace maker miniaturisés.

RÉFÉRENCES

1. The History of Coronary Angioplasty by Philippe Gaspard, 207 pages, Europa digital Publishing, PCR Editions 2017.

CORRESPONDANCE

Pr. JEAN RENKIN

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
jean.renkin@uclouvain.be

Quel traitement pour l'angor stable ?

David Vancraeynest

Which treatment for stable angina patients?

Stable angina is a common clinical syndrome characterized by discomfort in the chest, jaws, shoulders, back, or arms, typically induced by exercise or stress. The therapeutic management of this condition depends on the patient's individual prognosis, which itself depends on clinical factors and non-invasive imaging. The treatment is based on managing cardiovascular risk factors and on pharmacological treatments. A certain number of patients may benefit from percutaneous or surgical revascularization techniques

KEY WORDS

Stable angina, non-invasive imaging, pharmacological treatment, revascularization, prognosis

L'angor stable est un syndrome clinique caractérisé par un inconfort dans la poitrine, les mâchoires, les épaules, le dos ou les bras, qui apparaît typiquement à l'effort ou au stress. C'est un syndrome fréquent. Sa prise en charge thérapeutique dépend avant tout du pronostic individuel du patient. Le pronostic dépend de facteurs cliniques et de l'imagerie non invasive. La base du traitement repose sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et sur le traitement pharmacologique. Certains patients bénéficieront également d'une revascularisation percutanée ou chirurgicale.

Que savons-nous à ce propos ?

L'angor stable est un syndrome clinique auquel nous sommes souvent confronté qui se traduit par une douleur thoracique à l'effort ou au stress.

Que nous apporte cet article ?

Une vue d'ensemble sur la prise en charge et le traitement de l'angor stable en 2017

What is already known about the topic?

Stable angina is a clinical syndrome we are often confronted with, which translates into chest pain on exercise or stress

What does this article bring up for us?

The article provides an overview on the management and treatment of stable angina in 2017.

INTRODUCTION : C'EST QUOI UN ANGOR STABLE ?

L'angor stable est un syndrome clinique caractérisé par un inconfort dans la poitrine, les mâchoires, les épaules, le dos ou les bras, qui apparaît typiquement à l'effort ou au stress depuis plus d'un mois et qui est soulagé par le repos ou la nitroglycérine. Moins typiquement, l'inconfort peut apparaître dans la région épigastrique. Sa prise en charge diagnostique et thérapeutique est tout à fait spécifique et différente de l'angor instable. Si celui-ci constitue toujours une urgence médicale, la mise au point et le traitement de l'angor stable n'est jamais urgente. La prise en charge de l'angor stable est comparable à celle qui est proposée au patient asymptomatique mais chez lequel l'existence d'une coronaropathie est déjà avérée, typiquement le patient qui a présenté un syndrome coronarien instable stabilisé après traitement ou le patient chez lequel une imagerie a mis en évidence une ischémie silencieuse ou/et une sténose d'une artère épigastrique. Une précision importante concerne le patient qui se plaint de douleurs thoraciques depuis moins d'un mois, souvent au moindre effort. Celui-ci doit être considéré comme un angor *de novo* et comme l'équivalent d'un angor instable à prendre en charge de façon urgente.

Dans la majorité des cas, le substrat pathologique de l'angor stable est l'existence d'un ou plusieurs rétrécissements sur une ou plusieurs artères coronaires. Le lit vasculaire normal a la capacité de réduire sa résistance de telle sorte que le flux sanguin coronaire peut augmenter d'un facteur 5 à 6 durant l'exercice maximal. La réduction du diamètre d'une artère coronaire par une plaque d'athérome altère cette capacité de réduction de résistance et il en résulte de l'ischémie qui est directement dépendante du degré d'obstruction de l'artère et de la demande en oxygène du myocarde. Typiquement, si l'obstruction de la lumière du vaisseau ne dépasse pas 50%, le flux maximal pourra être maintenu. Si la sténose dépasse ce seuil, de l'ischémie pourra survenir à l'effort. Bien entendu, d'autres facteurs que le diamètre luminal interviennent et peuvent contribuer à aggraver ou retarder l'ischémie comme la longueur de la sténose, l'existence de collatérales, la dysfonction endothéliale, le degré de vasospasme à l'endroit de la sténose, la capacité oxydative du cardiomyocyte, etc.

La prévalence de l'angor reste importante en Europe, augmente avec l'âge dans les deux sexes, touchant 10 à 12 % des femmes et 12 à 14% des hommes entre 65 et 74 ans (1, 2). Même s'il existe une tendance à la diminution de l'incidence de l'angor lors des dernières décennies, la prévalence « d'une histoire clinique de maladie coronaire » ne semble pas diminuer puisque les patients vivent plus longtemps avec la maladie qu'auparavant. L'incidence de l'angor atteint malgré tout encore 4% entre 75 et 84 ans dans les deux sexes. La mortalité globale dans une population de patients coronariens stables atteindrait 1.5% par an (3). Cependant, en fonction des caractéristiques cliniques des patients, la mortalité annuelle des patients à haut risque (diabète, artériopathie périphérique, antécédents d'infarctus, ...) peut atteindre 3.8% et ne s'élever qu'à 0.63% chez les patients qui n'ont que des plaques coronaires non-obstructives (4). L'utilisation d'outils diagnostiques pour établir le pronostic individuel de chaque patient est donc primordiale et conditionnera le traitement. En particulier, les éléments majeurs qui conditionnent le pronostic vital des patients sont l'âge, la sévérité clinique de l'angor, l'existence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche, l'étendue de la maladie coronaire (maladie de 1, 2 ou 3 vaisseaux), la localisation proximale des sténoses et l'étendue de l'ischémie inductible lors d'un test fonctionnel. L'imagerie a donc toute son importance dans la prise en charge de la maladie coronaire stable.

L'IMAGERIE POUR GUIDER LE TRAITEMENT ?

Avant l'imagerie, le clinicien doit ausculter son patient à la recherche d'un souffle systolique pouvant faire évoquer une cardiopathie hypertrophique ou une valvulopathie significative. Il réalisera une biologie entre autre pour exclure une anémie sévère. En cas de doute sur le caractère instable de l'angor, le dosage de la troponine ultrasensible est d'une importance capitale. Enfin, l'électrocardiogramme de repos peut déjà procurer

des informations importantes, comme l'existence d'une séquelle de nécrose ou de troubles de la repolarisation.

L'imagerie est au centre de la prise en charge du diagnostic de l'angor stable et de l'ischémie myocardique associée. Le diagnostic une fois établi, l'imagerie tient un rôle capital dans la décision de ou de ne pas revasculariser. Il n'existe pas beaucoup d'études randomisées évaluant la survenue d'événements cardiovasculaires en fonction du test d'imagerie utilisé et la pratique clinique se base surtout sur des études non randomisées ou des méta-analyses. De façon schématique, il existe deux types d'imagerie pour la mise au point de l'angor et de l'ischémie myocardique. D'une part, les tests fonctionnels comme la scintigraphie myocardique ou l'échographie cardiaque réalisée lors d'un stress-test (effort physique ou test pharmacologique). Ces tests apportent uniquement des informations sur la présence et l'étendue de l'ischémie sans donner d'informations sur l'existence de lésions coronaires. D'autre part, l'imagerie anatomique qui, de plus en plus performante, permet d'apprécier l'existence, la sévérité et l'étendue de lésions coronaires mais sans donner d'informations sur les répercussions fonctionnelles des sténoses. Globalement, toutes modalités confondues, la spécificité et la sensibilité de l'imagerie non invasive est de l'ordre de 85%, autrement dit « imparfaite ». L'imagerie sera cependant d'autant plus rentable que la probabilité pré-test de l'existence d'une coronaropathie est élevée (5). Le choix de l'imagerie dépendra essentiellement des 'habitudes locales', de la préférence du médecin, des caractéristiques du patient. Compte tenu de son excellente valeur prédictive négative, l'angioscan sera généralement proposé aux patients dont la probabilité pré-test n'est pas très élevée et que l'on pourra donc rapidement « rassurer ». Au terme de l'évaluation clinique et de l'imagerie non invasive, on peut identifier les patients « à risque » qui devront bénéficier d'une évaluation invasive. Les caractéristiques des patients à risque sont reprises dans le **tableau 1**.

L'angiographie coronaire reste le gold-standard pour identifier les sténoses coronaires. Cependant, elle ne doit pas être proposée comme outil de screening de première intention. Elle sera généralement réalisée une fois le diagnostic d'ischémie myocardique établi grâce à l'imagerie non-invasive. Certaines exceptions peuvent intervenir. Par exemple, les patients qui présentent un angor typique associée à une dysfonction ventriculaire gauche ainsi que les patients dont la profession comporte des risques (pilote, ...) pourront se voir proposer une angiographie coronaire d'emblée sans avoir recours au préalable à une mise au point non invasive. Dans tous les cas, l'angiographie coronaire sera réalisée dans un but de stratification du risque et pour guider le traitement. Les facteurs angiographiques de mauvais pronostic dans l'angor stable et l'ischémie myocardique documentée sont l'existence d'une maladie de 3 vaisseaux et une atteinte proximale des troncs, en particulier du tronc commun et de l'interventriculaire antérieure.

Facteurs de risque de mortalité cardio-vasculaire selon les caractéristiques cliniques et de l'imagerie non invasive chez le patient présentant de l'angor.

▪ **La clinique pour catégoriser le risque:**

- Multiples facteurs de risque (surtout non contrôlés)
- Diabète
- Âge
- Insuffisance rénale
- Artérite périphérique
- Antécédents d'infarctus
- Signes d'insuffisance cardiaque
- Angor progressif et seuil angineux bas

▪ **L'imagerie pour catégoriser le risque:**

- Présence d'une dysfonction ventriculaire gauche
- Etendue de l'ischémie (>10% de la surface par scintigraphie, >3 segments en échographie de stress)
- Lésions coronaires multiples, proximales (en particulier du tronc commun et de l'IVA) identifiées par angioscan

LE TRAITEMENT : CONSERVATEUR OU NON ?

Les buts du traitement sont doubles : soulager les symptômes et prévenir les événements cardiovasculaires. À notre disposition, deux façons d'intervenir : les moyens pharmacologiques et les moyens non-pharmacologiques.

On ne le répètera jamais assez mais la base du traitement de l'angor stable réside avant tout dans la correction des facteurs de risque et dans l'amélioration du style de vie. Il est établi que supprimer le tabac, réduire son poids (en cas de surcharge ou d'obésité), réduire le LDL-Cholestérol jusqu'à 70 mg/dL, normaliser la pression artérielle (cible < 140/90 mmHg), contrôler le diabète et pratiquer une activité physique régulière même d'intensité légère à modérée (minimum 30 minutes/jour) diminue la mortalité des patients souffrant d'angor et de cardiopathie ischémique stable. L'anxio-dépression est un facteur de moins bon pronostic chez les patients angoreux mais sa prise en charge médicamenteuse ou non médicamenteuse n'améliore « que la qualité de vie » sans impacter la mortalité. La vaccination anti-grippe permet également de réduire les événements cardiovasculaires des patients coronariens stables sans impact (démonstré) sur la mortalité globale (puissance insuffisante des études) (6).

La prise en charge pharmacologique du patient présentant une cardiopathie ischémique stable ou stabilisée est relativement bien codifiée. Les dérivés nitrés à administration sublinguale, bien que sans effets sur la mortalité globale, sont des agents efficaces pour soulager (voir prévenir) une crise d'angor. On les associera à un agent anti-angineux de première ligne, à savoir un bêta-bloquant ou un inhibiteur calcique. En présence

d'une dysfonction ventriculaire gauche, on favorisera les bêta-bloquants dont l'effet sur la mortalité globale est clairement démontré. En cas d'hypotension artérielle ou de contre-indication à l'utilisation de ces médicaments, l'ivabradine constitue une seconde ligne efficace et en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche, son effet sur l'end-point composite associant mortalité cardiovasculaire et hospitalisation pour infarctus et insuffisance cardiaque est démontré (7). Tous les patients doivent également bénéficier d'une statine quel que soit le niveau de cholestérol de départ et les objectifs de réduction sont rappelés plus haut. Enfin, une faible dose d'aspirine (>75 mg par jour) est primordiale pour diminuer les événements thrombotiques et réduire la mortalité globale des patients porteurs d'une cardiopathie ischémique stable (2).

Et la revascularisation dans tout ça ? Il est indiscutable que les dernières années ont connu d'importantes avancées technologiques tant au niveau de la revascularisation percutanée (stents pharmaco-actifs) que de la revascularisation chirurgicale (pontages artériels, amélioration des techniques de circulation extra-corporelle, ...). Encore faut-il démontrer un bénéfice de la revascularisation pour le patient. Globalement, il est admis que le patient qui reste symptomatique sous traitement pharmacologique doit bénéficier d'une revascularisation myocardique si son espérance de vie est correcte, si le risque est acceptable et si c'est techniquement faisable. La revascularisation impactera surtout sa qualité de vie et peu son pronostic vital. Par contre, revasculariser un patient peut avoir d'importantes implications sur son pronostic vital s'il présente l'une des caractéristiques suivantes : une dysfonction ventriculaire gauche, une maladie du

tronc commun, une maladie des troncs proximaux surtout en cas d'atteinte de l'interventriculaire gauche ou une ischémie myocardique étendue (cf. paragraphe consacré à l'imagerie non invasive). Le choix entre revascularisation percutanée ou chirurgicale se fera essentiellement en fonction de l'anatomie coronaire du patient, de ses préférences personnelles et de ses comorbidités. Dans tous les cas, ce choix sera pris au terme d'une discussion associant les cardiologues interventionnels et les chirurgiens cardiaques.

CONCLUSIONS

Traiter un angor stable, c'est avant tout affiner un risque par la clinique et l'imagerie non invasive qui dictera les choix thérapeutiques. La prise en charge et la correction des facteurs de risque cardiovasculaire est primordiale. Le traitement pharmacologique associera un dérivé nitré à un bêta-bloquant, une faible dose d'aspirine et une statine. La revascularisation myocardique sera proposée au patient qui reste symptomatique sous traitement pharmacologique ou s'il existe des facteurs de mauvais pronostic comme une dysfonction ventriculaire gauche, une maladie du tronc commun, une atteinte multitrunculaire englobant l'IVA proximale ou une ischémie myocardique très étendue.

RÉFÉRENCES

1. European Cardiovascular Disease Statistics. 2017 Edition.
2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
3. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, *et al.* Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831-40.
4. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, *et al.* One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:197-206.
5. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, *et al.* A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316-30.
6. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, *et al.* Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD Study. *Eur Heart J* 2008;29:1350-8.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, *et al.* Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:817-21.

CORRESPONDANCE

Pr. DAVID VANCRAEYNES

Cliniques universitaires Saint-Luc
Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
david.vancraeynest@uclouvain.be

Traitement de l'infarctus myocardique. Pourquoi l'angioplastie coronaire ?

Christophe Beauloye

Coronary angioplasty in the treatment of myocardial infarction: why?

Percutaneous coronary intervention, or PCI, plays a central role in the treatment of acute coronary syndrome, including myocardial infarction, thereby reducing patient's mortality. In patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI), primary PCI is the recommended reperfusion strategy. It should be performed within 60 to 90 min from the first medical contact, which is considered as a good care quality indicator in this setting.

In contrast to STEMI, the time to intervention is of less significance in patients suffering from non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). Revascularization strategy, including PCI, has to be discussed within the Heart Team, taking into account the global risk of the patients, after careful assessment of comorbidities.

KEY WORDS

coronary angioplasty, STEMI, NSTEMI, reperfusion

What is already known about the topic?

In cases of myocardial infarction, rapid reperfusion plays a central role in the preservation of the myocardium.

What does this article bring up for us?

This article reviews the role of direct angioplasty in the treatment of myocardial infarction

L'angioplastie occupe une place centrale dans le traitement de l'infarctus du myocarde, diminuant la mortalité. Le traitement de choix du STEMI est l'angioplastie primaire. Étant donné l'occlusion complète de l'artère coronaire, la reperfusion par angioplastie est une urgence et doit être réalisée dans les 60 à 90 minutes après le premier contact médical. Tous les acteurs de la chaîne de soins doivent joindre leurs efforts pour réduire les délais de traitement. La stratégie de traitement est différente pour le patient souffrant d'un infarctus NSTEMI. Dans la plupart des cas, la lésion responsable de l'infarctus n'est pas totalement occlusive. Le délai de prise en charge est moins un enjeu majeur. La stratégie de revascularisation, y compris par angioplastie, doit être discutée en *Heart Team* après une évaluation précise du risque du patient et plus particulièrement de ses comorbidités.

Que savons-nous à ce propos ?

En cas d'infarctus du myocarde, la reperfusion rapide joue un rôle essentiel pour la préservation du myocarde.

Que nous apporte cet article ?

Cet article fait le point sur le rôle de l'angioplastie directe dans le traitement de l'infarctus du myocarde

L'angioplastie occupe une place centrale dans le traitement de l'infarctus du myocarde ou plutôt dans le traitement du syndrome coronarien aigu. Dans cette situation, l'angioplastie est un traitement qui entraîne une réduction de la mortalité des patients. Le syndrome coronarien aigu comprend deux entités pathologiques distinctes, dont la prise en charge est différente : (*ST-segment elevation myocardial infarction*) et le syndrome coronarien aigu sans sus-décalage persistant du segment ST ou NSTEMI (*acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation*). Cette dernière entité comprend des patients avec un angor instable (sans infarctus) et des patients avec un infarctus sans sus-décalage persistant du segment ST (NSTEMI). La distinction entre le STEMI et le NSTEMI est donc basée sur l'ECG qui est donc l'examen de première ligne et qui doit être réalisé le plus rapidement possible, comme nous allons le voir ci-dessous.

1. LE TRAITEMENT DE L'INFARCTUS STEMI

Le STEMI correspond à une occlusion complète et aigue d'une artère épicaudique. Le myocarde dépendant de cette artère occluse (ou encore appelé la zone à risque) va progressivement se nécroser et être remplacé par une cicatrice fibreuse. Une reperfusion, dans un délai le plus court possible, est donc indispensable pour sauver ce muscle cardiaque et limiter la taille de l'infarctus. Le temps et les délais de diagnostic et de traitement sont des éléments clés dans la prise en charge du STEMI : « time is muscle ». La stratégie de reperfusion de choix en 2017 est l'angioplastie immédiate encore appelée angioplastie primaire (2).

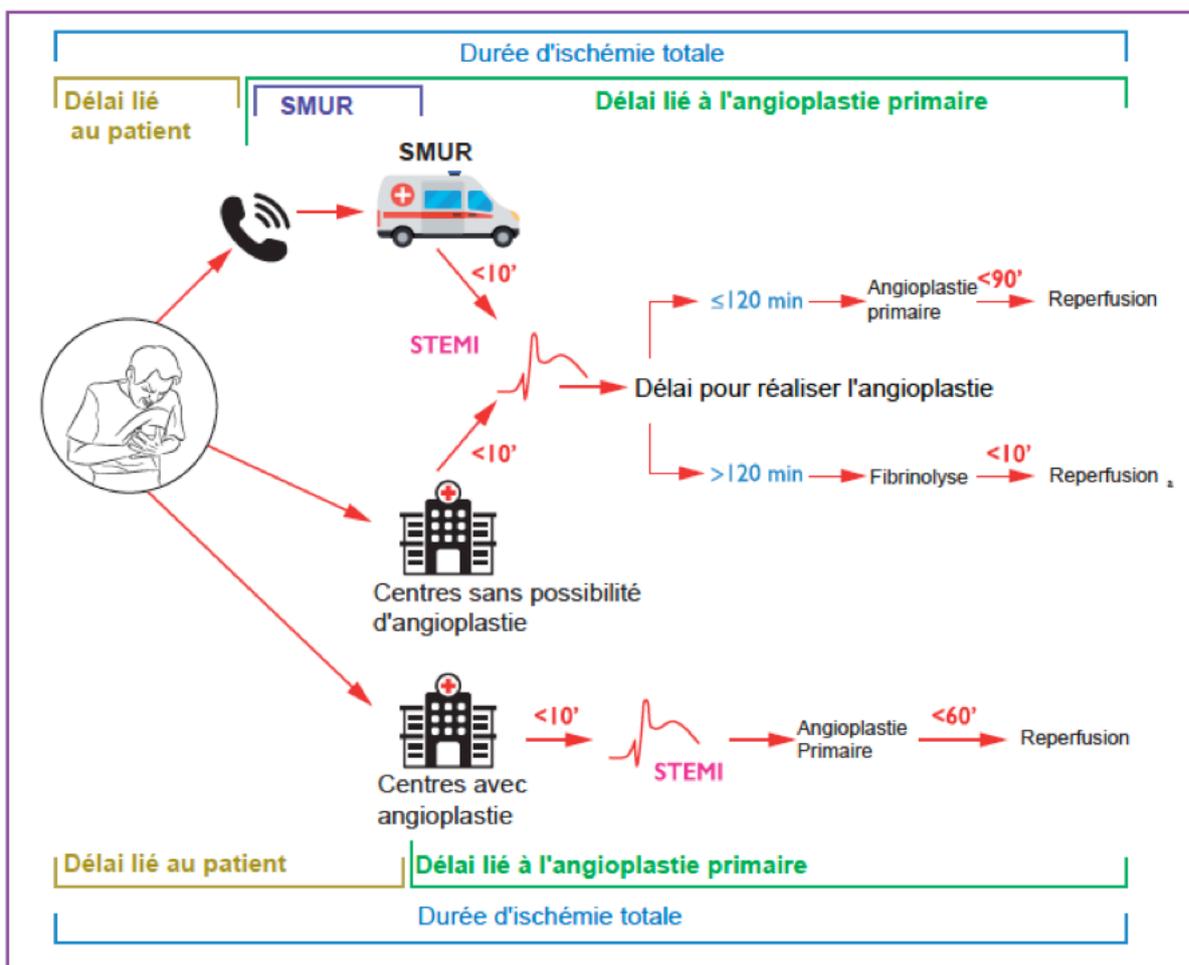
1.1. LE TRAJET DE SOINS D'UN PATIENT SOUFFRANT D'UN STEMI

Tout patient souffrant d'une douleur thoracique doit bénéficier au plus vite d'un électrocardiogramme. Un ECG doit être réalisé dans les 10 minutes qui suivent le premier contact médical, ce qui n'est pas toujours le cas en Belgique actuellement (1). Le premier contact médical peut être extrahospitalier et peut être également réalisé par le médecin généraliste. Le déclenchement d'un chronomètre doit s'opérer dès ce premier contact médical, y compris

s'il est extrahospitalier. Dès ce premier contact médical, tout doit être mis en œuvre pour que, le plus rapidement possible, le patient arrive en salle de cathétérisme cardiaque afin de réaliser l'angioplastie primaire. Un délai de 60 à 90 minutes est toléré pour l'ensemble de ce processus, comprenant l'appel du cardiologue, l'appel du personnel de la salle de cathétérisme cardiaque, l'arrivée et l'installation du patient en salle de cathétérisme cardiaque, la réalisation de la coronarographie diagnostique et enfin le début de l'angioplastie. Afin de réduire au maximum ces délais, la transmission de l'ECG et le rappel de l'équipe cardiologique doivent se faire dès le contact médical, y compris s'il est extrahospitalier. Dans cette dernière situation, il est également recommandé de court-circuiter et de se rendre directement en salle de cathétérisme cardiaque. Chaque minute est donc comptée et tous les acteurs de la chaîne doivent contribuer pour raccourcir les délais de prise en charge. La prise en charge du STEMI est résumée dans la figure 1.

Les délais de prise en charge sont des éléments objectifs qui sont monitorés dans le registre belge des patients STEMI et seront dans un avenir proche considérés comme des indicateurs de qualité de soins et permettront d'évaluer la performance des centres hospitaliers dans le traitement de l'infarctus.

Figure 1 : Prise en charge du patient souffrant d'un infarctus sans sus-décalage persistant du segment ST (STEMI), adapté des recommandations européennes de 2017. FMC, first medical contact ou premier contact médical.



1.2. L'ANGIOPLASTIE PRIMAIRE

L'angioplastie va permettre de limiter l'étendue de l'infarctus et améliorer le pronostic des patients souffrant de STEMI. Si un patient est admis dans un centre qui n'a pas la possibilité de réaliser une angioplastie (« non PCI center »), il doit être transféré dans le centre d'angioplastie le plus proche (« PCI center »). Idéalement, les services de secours (SMUR) devraient orienter directement un patient STEMI vers le centre d'angioplastie le plus proche. Ceci nécessite donc la définition et la création d'un réseau de soins entre hôpitaux permettant le traitement rapide du STEMI.

Le bénéfice de l'angioplastie primaire demeure *jusqu'à 12 heures de durée d'ischémie* (début des symptômes du patient jusqu'à la réalisation de l'angioplastie). Au-delà de 48 heures, l'angioplastie ne permet plus de changer le pronostic du patient et ne doit pas être réalisée de manière systématique.

L'angioplastie se fera par voie radiale, permettant une réduction du risque hémorragique. Au cours de l'angioplastie, l'implantation d'un stent pharmaco-actif sera systématique. Si d'autres lésions sont présentes, une revascularisation complète sera réalisée au cours de l'hospitalisation.

2. LE TRAITEMENT DE L'INFARCTUS NSTEMI OU DE L'ANGOR INSTABLE

La stratégie de traitement est très différente pour le patient souffrant d'un NSTEMI (3). Dans la plupart des cas, la lésion responsable de l'infarctus n'est totalement occlusive. Le délai de prise en charge est moins un enjeu majeur. L'angioplastie s'inscrit dans la stratégie de revascularisation du patient afin d'éviter des récives d'événements ischémiques ou d'éviter un infarctus. La stratégie de revascularisation sera discutée ci-dessous. Il est cependant nécessaire de rappeler que le NSTEMI n'a pas un meilleur pronostic que le STEMI. La différence est donc dans la prise en charge mais pas dans le pronostic.

2.1. LE TRAJET DE SOIN D'UN PATIENT SOUFFRANT D'UN NSTEMI OU UN ANGOR INSTABLE

La difficulté principale réside souvent dans le diagnostic. En effet, pour affirmer la présence d'un syndrome coronarien aigu, au moins deux des trois facteurs suivants sont nécessaires : la douleur thoracique, une modification électrique (soit un sous-décalage du segment ST ou une inversion des ondes T) et une élévation de la Troponine I ou T. Cependant, le caractère atypique des douleurs, l'absence de modifications électriques (ou un ECG non modifié) et le fait que la troponine T/I peut être élevée dans de nombreuses autres situations, rendent difficile l'affirmation du diagnostic. Actuellement, nous sommes aidés par le dosage de la troponine I/T ultrasensible qui accélère le processus de diagnostic, surtout la décision d'admettre ou de libérer le patient de la salle d'urgence (« rapid rule in – rule out »).

Une fois le diagnostic posé, le patient est admis dans une unité de surveillance monitorisée (*Coronary care unit*, CCU ou *Intensive cardiac care unit*, ICCU). La décision d'aller vers une stratégie invasive, c'est-à-dire de réaliser une coronarographie et éventuellement une angioplastie, sera prise *après avoir estimé et calculé le risque du patient*. Le calcul du score de risque GRACE nous aide à cela (GRACE ACS risk score 2.0, www.gracescore.org).

Les facteurs suivants sont pris en compte :

- l'âge du patient ;
- la tension artérielle et la fréquence cardiaque ;
- la présence de signe d'insuffisance cardiaque ;
- la fonction rénale ;
- les modifications électriques (surtout un sous-décalage du segment ST) ;
- l'élévation du taux de troponine.

Les patients à haut risque et à risque intermédiaire bénéficieront d'une coronarographie. La *coronarographie devrait être réalisée dans 24 à 72 h* de l'admission du patient selon les cas. Une stratégie d'une approche invasive immédiate, dès l'admission en salle d'urgence, comme pour le STEMI, n'a pas montré de bénéfice, au contraire. Elle ne doit pas être recommandée pour le NSTEMI sauf si le patient a une douleur thoracique qui persiste, une instabilité hémodynamique ou s'il présente des arythmies ventriculaires.

2.2. LES INDICATIONS D'ANGIOPLASTIE CORONAIRE ET LA REVASCULARISATION MYOCARDIQUE

La revascularisation sera discutée en fonction du résultat de la coronarographie. La plupart des patients (60 à 70 %) subiront une angioplastie coronaire, une partie des patients seront revascularisés chirurgicalement (10 à 20 % des patients) et enfin une autre partie des patients seront traités médicalement. En cas de discussion (par exemple, pour une maladie des trois vaisseaux), la décision sera prise en concertation multidisciplinaire par le « Heart Team ». L'angioplastie coronaire dans cette situation va réduire le risque de récive ischémique, d'infarctus et réduire la mortalité des patients souffrant d'un NSTEMI, surtout chez les patients à haut risque.

En conclusion, l'angioplastie est au cœur de la prise en charge du syndrome coronarien aigu que ce soit le STEMI ou le NSTEMI. Dans les deux situations, l'angioplastie est associée à une amélioration du pronostic du patient. Par contre, l'angioplastie s'inscrit dans un parcours de soin différent dans ces deux pathologies.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dans le STEMI, tous les acteurs de la chaîne de soins doivent joindre leur effort pour réduire les délais de prise en charge entre le premier contact médical (et le diagnostic) et la réouverture de l'artère par angioplastie. L'ECG doit être réalisé dans les 10 minutes qui suivent le contact médical.

RÉFÉRENCES

1. Beauloye C, Vrolix M, Claeys MJ, van de Borne P, Vandendriessche E, Van De Werf F. Pre-hospital management of acute coronary syndrome patients in Belgium and Luxembourg and other Western European countries. *Acta Cardiol* 2016 Feb;71(1):15-24.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2017, in press.
3. Roffi M, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37:267-315.

CORRESPONDANCE

Pr. CHRISTOPHE BEAULOYE, MD, PHD

Cliniques universitaires Saint Luc

Service de cardiologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

Tel : +32 2 764 2750

christophe.beauloye@uclouvain.be

Reculer les limites de l'angioplastie au-delà du raisonnable ?

Olivier Gurné

Pushing the boundaries of angioplasty beyond reason?

Coronary angioplasty has so far crossed several different borders. Thrombotic occlusions were the first to be treated by this novel approach, then acute myocardial infarctions by means of acute de-occlusion of the "culprit" artery. With time, the lesions treated by this method have become increasingly complex. Nowadays, bifurcation lesions and stenoses of the left main coronary artery can successfully be managed using coronary angioplasty. Lastly, coronary angioplasty has also proven able to address chronic total occlusions.

KEY WORDS

Coronary angioplasty, left main coronary artery, chronic total coronary occlusion

L'angioplastie coronaire a franchi différentes frontières. Tout d'abord, les occlusions thrombotiques ont pu être traitées puis les infarctus aigus avec désocclusion en aigu de l'artère en « coupable ». Au fil du temps, les lésions de plus en plus complexes ont pu être abordées avec succès comme les lésions de bifurcation et la sténose du tronc commun. Enfin, l'angioplastie coronaire peut actuellement entreprendre des désocclusions dans les cas d'occlusions chroniques coronaires.

Que savons-nous à ce propos ?

L'angioplastie coronaire n'est pas seulement réservée aux lésions simples

Que nous apporte cet article ?

L'angioplastie s'applique aussi à la dilatation du tronc commun et aux occlusions chroniques coronaires

What is already known about the topic?

Coronary angioplasty is not only reserved for treating simple lesions.

What does this article bring up for us?

The article emphasizes that angioplasty can also be applied for dilatation of the left main coronary artery and chronic coronary occlusions.

Il y a 40 ans déjà que la première angioplastie coronaire a été réalisée par Andreas Gruentzig et on peut dire que le chemin parcouru depuis lors est énorme. Le matériel utilisé s'est progressivement amélioré, d'années en années, pas toujours de manière contrôlée mais ce mouvement n'a jamais fait marche arrière. Le « sur place » n'a jamais été de mise chez les cathétériseurs qui, une fois une étude réalisée et publiée, étaient déjà en train d'utiliser la génération de stent suivante en se basant sur le fait que cela devrait être encore meilleur. Régulièrement, il y a eu ainsi de grosses études pivots pour prouver l'un ou l'autre concept (le stent est supérieur au ballon, le stent coaté (DES) est supérieur au stent nu (BMS), ...) mais on s'est souvent contenté d'études de faisabilité pour lancer des nouvelles versions plus ou moins légèrement modifiées de la version du stent précédent ! On est assez loin du monde « des médicaments » où on exige des études portant sur des milliers (et même parfois des dizaines de milliers) de patients prouvant une réduction significative de la morbidité et de la mortalité.

Le plus merveilleux dans cette réelle aventure est de pouvoir dire que cela a marché et que l'angioplasticien moderne envahit des territoires de plus en plus complexes, dont certains étaient auparavant interdits comme les lésions aiguës, thrombotiques, et d'autres réservés uniquement aux mains des chirurgiens, comme les lésions du tronc commun, les bifurcations ou encore les occlusions chroniques. L'amélioration s'est vue non seulement sur le plan du matériel mais aussi sur le plan médicamenteux tout d'abord.

Le thrombus a longtemps été l'ennemi public N° 1 et dans les temps héroïques, la présence d'un caillot faisait reculer mais dans le but de pouvoir mieux sauter. On parlait de prémédication et de refroidir la lésion. Les progrès dans les anticoagulants mais surtout dans les antiagrégants plaquettaires nous ont permis une approche invasive dans les syndromes coronariens aigus. À l'époque, il a fallu le développement des héparines de bas poids moléculaire et des antagonistes des récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa par voie intraveineuse pour s'attaquer à un angor instable ou à un infarctus sous-endocardique après avoir attendu un certain temps, qui a d'ailleurs été de plus en plus court. Actuellement, le patient présentant un syndrome coronarien aigu est pris rapidement en salle quand il s'agit d'un NSTEMI. Les antiagrégants plaquettaires de l'époque ont été remplacés à de rares exceptions près par les inhibiteurs plus modernes du récepteur P2Y₁₂, les successeurs de la brave ticlopidine qui en son temps avait permis la survie des stents qui avaient tendance à se boucher « un peu trop souvent ». En ce qui concerne les STEMI, la prise en charge invasive est même « immédiate » : l'angioplastie primaire étant devenue le traitement de premier choix par rapport à la fibrinolyse.

Le matériel est donc parallèlement devenu de plus en plus performant, avec des ballons et des stents dont le profil n'a plus rien à voir avec le matériel des temps héroïques. Il est loin le temps des stents qu'on attachait (crimpait) à la main sur le ballon (et qu'on perdait de temps en temps...). Ce matériel plus performant a non seulement pour but de faciliter le geste technique, de le rendre plus reproductible mais a surtout permis de se lancer à l'attaque de lésions dont on n'aurait pas osé penser avant, chez des patients de plus en plus fragiles et cela avec des résultats excellents, faisant reculer les limites du territoire réservé aux chirurgiens.

Les stents BMS nous avaient aidé à l'époque à rendre plus prédictif le résultat d'une dilatation au ballon (un geste finalement assez brutal pour une coronaire), en maîtrisant la problématique de la dissection et en diminuant la resténose. Les stents pharmacologiques (DES) ont permis non seulement d'avoir moins de resténoses sur des lésions « faciles » mais aussi d'aborder des lésions plus longues, des coronaires de plus petit calibre même si cela reste toujours une limitation. Enfin, les stents modernes ont aussi permis d'obtenir de bons résultats par rapport à la chirurgie dans les maladies touchant plusieurs vaisseaux. A ce niveau, une évaluation globale de l'arbre coronaire est toutefois indiquée avec par exemple des scores

comme le score SYNTAX. Il faut évaluer non seulement la complexité des lésions individuelles mais également le nombre de lésions coronaires et il reste une place pour la chirurgie coronaire quand ce score est trop élevé. La discussion pluridisciplinaire voit parfois alors toute son utilité, en respectant les avantages et limitations de ces deux approches.

Il y a bien longtemps déjà aussi que des techniques comme le rotablator permettent de s'attaquer à des lésions fort calcifiées, qui résistent au ballon. Ces petites fraises diamantées permettent d'ouvrir un passage avant de terminer le travail par une inflation au ballon puis par la mise en place d'un stent. L'utilisation de ballons avec des profils très bas, pouvant être gonflé à haute pression ou de ballons spéciaux permettant une petite « section » dans la paroi de l'artère rendent néanmoins l'utilisation du rotablator assez rare.

Les bifurcations constituent pour l'angioplasticien toujours un challenge. S'il est relativement facile d'avoir un bon résultat dans un axe, préserver l'autre branche n'est pas toujours facile mais nous avons appris progressivement à maîtriser les techniques de *kissing* : en gonflant simultanément un ballon dans les deux axes de la bifurcation, on parvient bien souvent à un bon résultat, surtout si la branche « latérale » est d'un bon calibre. La bifurcation suprême reste le tronc commun et dans cette indication naguère typiquement chirurgicale, les résultats deviennent dans des mains bien entraînées assez comparables à la chirurgie, surtout s'il n'y a pas « trop » de lésions ailleurs sur les coronaires, en d'autres termes si le score SYNTAX n'est pas prohibitif. L'angioplastie du tronc commun n'est donc plus uniquement la dernière option d'un patient qui aurait un risque chirurgical prohibitif mais peut être réellement considérée comme une option thérapeutique à part entière. Bien évidemment, une analyse soigneuse du film angiographique est indispensable pour bien peser le risque en fonction de la morphologie de la lésion (ou des lésions) et de l'expérience du cathétériseur.

Les occlusions chroniques (CTO ou OCT en anglais) ont longtemps constitué une barrière paraissant infranchissable ! Surtout à la suite de l'école japonaise, le matériel a progressé à ce niveau et le type d'approche a évolué. Les progrès ont porté sur les filaments, pouvant être « souples » pour se faufiler dans des micro-channels ou plus « rigide » pour perforer une plaque résistante, ainsi que sur certains dispositifs spécifiques comme les microcathéters en particulier. La philosophie pour aborder ce type de lésion s'éloigne de l'angioplastie conventionnelle avec la nécessité d'un abord bi-artériel, afin de pouvoir par exemple injecter l'artère controlatérale pour visualiser les collatérales et guider l'avancée du filament dans l'artère occluse. Cela permet aussi si on ne sait pas franchir l'occlusion par voie antérograde de passer par voie rétrograde, en empruntant les collatérales pour franchir l'occlusion. Ces techniques nécessitent une courbe d'apprentissage plus longue que l'angioplastie classique mais dans des mains expertes, les taux de succès peuvent atteindre les 90%.

La question de l'utilité de ces techniques chez un patient donné doit évidemment être posée en termes de viabilité et d'ischémie. Il existe actuellement des données, tirées de registres essentiellement, prouvant l'utilité clinique de ce type d'approche.

En conclusion, l'angioplastie coronaire a fortement progressé en 40 ans et permet d'aborder maintenant des lésions plus complexes chez des patients de plus en plus fragiles, avec des taux de succès élevés. Une évaluation

soigneuse de l'angiographie est pourtant toujours indispensable afin d'évaluer la probabilité de succès et les risques, et dans ce contexte, la concertation entre cardiologues et chirurgiens reste un MUST pour les cas complexes car les deux approches ont leurs avantages et leurs inconvénients respectifs. Connaître les limites de sa technique est la seule possibilité de progresser, pour pouvoir un jour espérer reporter plus loin cette limite.

CORRESPONDANCE

Pr. OLIVIER GURNÉ

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
olivier.gurne@uclouvain.be

QUELLE « ANTICOAGULATION/ANTIAGRÉGATION » POST STENT EN PRATIQUE ?

Sophie Pierard, Christophe Beauloye

Which anticoagulant/antiplatelet therapy to choose in practice after stent implantation?

New anticoagulants paved the way for a new indication in secondary prevention after an acute coronary syndrome. First results have shown a significant reduction of cardiovascular events, yet an increased hemorrhagic risk. On the other hand, the use of new antiplatelet therapies in patients with acute coronary syndrome increases the cases where an additional new oral anticoagulant is required. The first studies on this association have revealed an increased risk of bleeding. However, numerous studies assessing the efficacy and risk of this association are ongoing

KEY WORDS

Anticoagulant, antiplatelet agent, acute coronary syndrome

What is already known about the topic?

The advent of new anticoagulants in patients with acute coronary syndrome rose questions about their indications and use.

What does this article bring up for us?

This article reviews the current knowledge on the use of anticoagulants and antiplatelet agents in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome

L'arrivée des nouveaux anticoagulants a ouvert une porte vers une nouvelle indication qui est la prévention secondaire en post-syndrome coronarien aigu. Les premiers résultats mettent en évidence une réduction de récurrence d'évènement cardiovasculaire et de mortalité, avec toutefois un risque hémorragique accru. Par ailleurs, avec l'avènement des nouveaux antiagrégants dans le syndrome coronarien aigu, le clinicien est amené à rencontrer des patients associant ces deux thérapeutiques : antiagrégation (simple ou double) et anticoagulation. Les premières études montrent une majoration du risque hémorragique lorsque le traitement conventionnel de la fibrillation auriculaire est donné conjointement au traitement du syndrome coronarien aigu. Dès lors, bon nombre d'études sont en cours afin d'évaluer cette association et les doses les plus adaptées tant du point de vue de l'efficacité que du risque hémorragique.

Que savons-nous à ce propos ?

L'arrivée des nouveaux anticoagulants chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu a soulevé des questions concernant leurs indications et utilisation.

Que nous apporte cet article ?

Cet article fait le point sur les connaissances actuelles sur l'utilisation des anticoagulants et antiagrégants chez les patients en fibrillation auriculaire avec un syndrome coronarien aigu.

ABRÉVIATIONS

- FA** : fibrillation auriculaire
- NOAC** : nouveaux anti-coagulants
- SCA** : syndrome coronarien aigu
- AAS** : aspirine
- OAC** : anticoagulation orale

INTRODUCTION

Le domaine de la cardiologie vit depuis quelques années de nombreux bouleversements en matière de nouveautés thérapeutiques, notamment avec l'avènement des anticoagulants et des antiagrégants de nouvelle génération. Parmi les nouveaux anticoagulants, ceux qui sont remboursés en Belgique sont le Xarelto® (rivaroxaban), le Pradaxa® (dabigatran), l'Eliquis® (apixaban) et le Lixiana® (edoxaban). Parmi les nouveaux antiagrégants, on compte le Brilique® (ticagrelor) et l'Efient® (prasugrel).

Les recommandations européennes les plus récentes sont très claires au sujet de ces deux types de traitement. Les nouveaux anticoagulants doivent être administrés comme traitement de première ligne dans la prévention thromboembolique liée à la fibrillation auriculaire (1); tandis que les nouveaux antiagrégants constituent le traitement antiplaquettaire de première ligne après un syndrome coronarien aigu (2,3). Il n'en reste pas moins que la combinaison de ces deux traitements comporte quant à elle nettement moins de preuves et les avantages et effets secondaires sont actuellement encore peu connus. Les deux grandes situations dans lesquelles le praticien peut rencontrer un patient qui combine anticoagulants et antiagrégants sont (1) le patient qui est anticoagulé pour une FA et qui doit être stenté dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu ou de façon élective et (2) le patient qui a été stenté dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu ou de façon élective et qui présente de la FA. Ces deux situations vont être abordées plus bas.

Plus récemment, l'utilisation des nouveaux anticoagulants en post-syndrome coronarien aigu a été proposée suite à la persistance d'un risque résiduel élevé durant les mois qui suivent un évènement coronarien aigu. Cette nouvelle indication va également être détaillée dans la suite de l'article.

L'ANTICOAGULATION EN PRÉVENTION SECONDAIRE POST SYNDROME CORONARIEN AIGU

Depuis plus de dix ans déjà, on sait que 10 à 15% des patients ayant fait un SCA sont amenés, soit à mourir, soit à refaire un nouvel infarctus dans l'année malgré la mise sous aspirine (4). Ce phénomène est en partie expliqué par le fait que le facteur Xa et la thrombine sont encore présents à un taux élevé dans le sang de ces patients par rapport au groupe contrôle, et ce même six mois après l'évènement (5). D'autre part, l'étude Oasis-2 a montré il y a plus de 15 ans déjà que l'utilisation de warfarine en post-SCA réduisait de façon significative le taux de récurrence, mais au prix d'un risque hémorragique non-négligeable (6). Ces constatations ont constitué la base de la réflexion que l'introduction de NOAC dans le traitement post-SCA pourrait contribuer à réduire le risque résiduel de récurrence ischémique. Malheureusement, toutes les études de phase 2 menées avec les NOAC en post-SCA ont montré une augmentation du risque de saignement

parallèlement à une majoration de la dose (7). Parmi ces études, seule celle utilisant le rivaroxaban (ATLAS-ACS TIMI 46) a montré un intérêt en termes de réduction de risque ischémique, bien que ces études ne soient pas désignées pour cela (8). Parmi les études de phase III, APPRAISE 2, qui testait l'apixaban + aspirine ± clopidogrel vs. aspirine ± clopidogrel, a été stoppée prématurément pour un excès d'hémorragies en l'absence de diminution du risque thrombotique. Il faut néanmoins noter que dans cette étude, les doses d'apixaban étaient similaires à celles utilisées dans la FA (5mg 2x/jour et 2.5 mg 2x/jour dans certaines circonstances) (9). Par contre, l'étude ATLAS ACS 2 – TMIMI 51 testant le rivaroxaban aux doses de 2.5 mg ou 5mg 2x/jour chez des patients en post-SCA, a clairement montré une diminution du taux d'évènement cardio-vasculaires comparé à l'aspirine seule (7% des patients) ± clopidogrel (93% des patients) (10). Le prix à payer est néanmoins une majoration du risque hémorragique (excepté les hémorragies fatales).

Dès lors, s'il apparaît désormais clairement que l'association aspirine + inhibiteurs du récepteurs P_2Y_{12} + NOAC semble bénéfique en termes de réduction du risque de récurrence d'évènement cardiovasculaire, il n'en reste pas moins que la complication la plus redoutée reste l'hémorragie. Et certains donc d'évoquer la possibilité d'abandonner l'aspirine du triple traitement antiagrégant/ anticoagulant afin de potentiellement réduire ce risque. Cela a été étudié dans l'étude WOEST (11). Cette étude randomisée double aveugle a enrôlé 573 patients devant subir une angioplastie et requérant par ailleurs un traitement anticoagulant au long cours. Les patients ont été randomisés entre le bras aspirine + clopidogrel + warfarine et le bras clopidogrel + warfarine. La bithérapie a permis de diminuer de 60% le risque hémorragique sans augmenter le risque thrombotique par rapport à la trithérapie. Plus récemment, l'étude de phase II, GEMINI-ACS 1 évaluant l'utilisation du rivaroxaban à la dose de 2.5 mg 2x/jour en lieu et place de l'aspirine en post-SCA n'a pas montré de majoration significative des saignements dans le bras rivaroxaban, que ce soit en association avec le ticagrelor ou le clopidogrel (12). Des études d'efficacité sont toutefois nécessaires afin d'objectiver si cette stratégie permet également de diminuer le risque de récurrence d'évènement cardiovasculaires et de déterminer plus précisément à quelle population s'adresse cette stratégie thérapeutique.

Lors du congrès de la Société Européenne de Cardiologie 2017, ont été présentés les résultats de l'étude de phase III, COMPASS. Cette étude prometteuse a montré une diminution du risque d'évènements cardio-vasculaires chez les patients porteurs d'angor stable ou d'artérite périphérique et chez qui du Xarelto 2.5 mg 2x était ajouté au traitement par aspirine. Ce traitement était comparé à la prise d'aspirine seule ou de Xarelto seul (5mg 2x). Par contre, dans les deux bras Xarelto, le risque de saignement était accru comparativement à l'aspirine seule (13).

LE STENTING CHEZ LES PATIENTS SOUS NOAC OU LE DÉVELOPPEMENT DE FA CHEZ LES PATIENTS STENTÉS

LES ÉTUDES

Comme mentionné dans l'introduction, les recommandations sont claires quant à l'utilisation des NOAC comme prévention thrombo-embolique de première intention dans la FA ainsi que sur l'administration de nouveau antiagrégants dans le SCA. Toutefois, peu de données existent actuellement sur l'utilisation concomitante de ces deux traitements : NOAC + ticagrelor/prasugrel.

Les études *princeps* des NOAC montrent clairement que le risque thrombo-embolique des patients sous NOAC et sous antiagrégant n'est pas inférieur à ceux sous warfarine uniquement. En revanche, il est clairement démontré qu'en cas de prise concomitante d'anti-agrégant, le risque hémorragique s'en trouve majoré et ce d'autant plus si le patient prend deux antiagrégants (aspirine + inhibiteur des récepteurs P₂Y₁₂) plutôt qu'un (14). Comme mentionné ci-dessus, la stratégie qui semble prometteuse pour contrer cet excès de saignement est la bithérapie plutôt que la trithérapie avec le retrait de l'aspirine du traitement tel que démontré dans l'étude WOEST (11), mais également la réduction de la durée de la prise de clopidogrel de 6 mois à 6 semaines tels que testé dans l'étude ISAR TRIPLE où il n'y a pas de différence significative en termes d'évènement ischémique et hémorragique entre les deux bras (15).

Concernant l'utilisation des antiagrégants de dernière génération concomitamment aux NOAC, les études de phase II sont encore pour la plupart en cours et portent sur des patients anticoagulés par NOAC qui nécessitent une

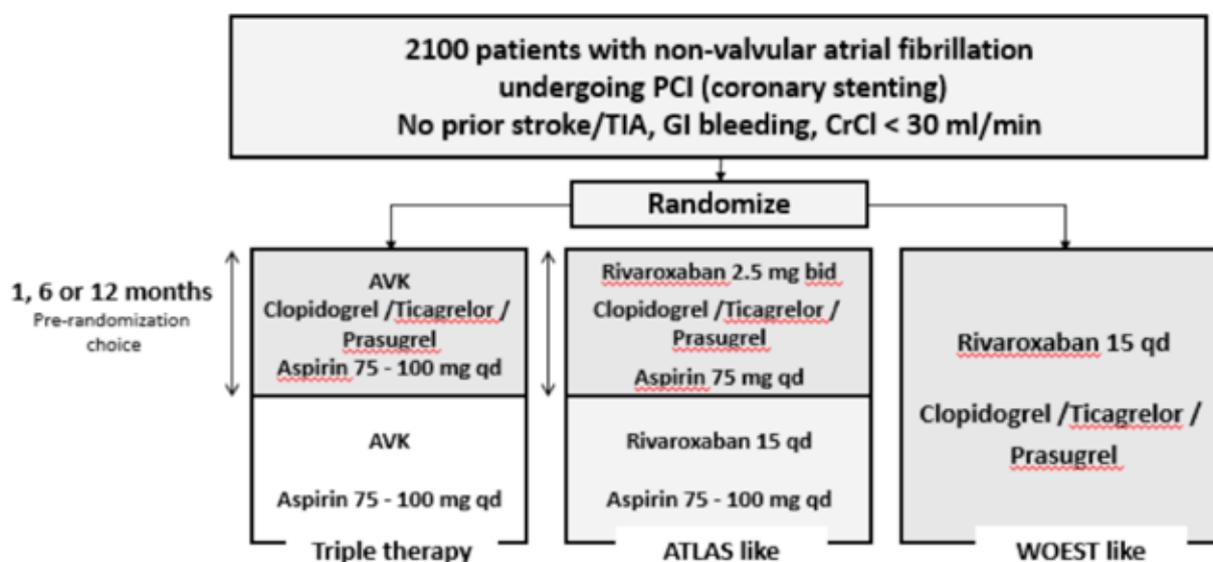
revascularisation percutanée pour syndrome coronarien aigu. Parmi ces études, on mentionne PIONEER-AF PCI (16) et RT-AF (17) qui testent le rivaroxaban, REDUAL-PCI avec le dabigatran (18), AUGUSTUS avec l'apixaban et ENTRUST AF - PCI avec l'edoxaban. Actuellement, seule l'étude PIONEER AF-PCI est terminée et les résultats sont connus. Le design de l'étude qui porte sur 2100 patients est complexe et compare trois bras qui sont repris dans la Figure 1. En termes de sécurité, il apparaît clairement que le risque de saignement est significativement moins élevé parmi les patients bénéficiant du rivaroxaban comme anticoagulant comparé à la warfarine. En termes d'efficacité, les patients sous rivaroxaban ont un taux d'évènement ischémique qui est significativement moindre que les patients sous warfarine. Cette première étude offre de belles perspectives dans l'ère des nouveaux traitements antithrombotiques et démontre que tant les recommandations sur la FA que sur les syndromes coronariens aigus ne sont pas incompatibles, pour autant que les indications soient ciblées, que les doses soient adaptées et que les patients soient suivis.

DES ÉTUDES À LA PRATIQUE : RECOMMANDATIONS EN 2017 CONCERNANT L'UTILISATION COMBINÉE DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS ET ANTIAGRÉGANTS

À l'heure d'aujourd'hui, à la lumière des premières études qui ont été citées mais où les données sont encore incomplètes pour établir de réelles recommandations, quelques précautions quant à l'utilisation combinée des antiagrégants et des anticoagulants doivent être mentionnées, à savoir :

- la durée de la période de la triple thérapie (aspirine + inhibiteur des récepteurs P2Y12 + OAC) doit être courte et doit être suivie par une double thérapie (inhibiteur des récepteurs P2Y12 + OAC) ;

Figure 1 : Design de l'étude PIONEER AF-PCI



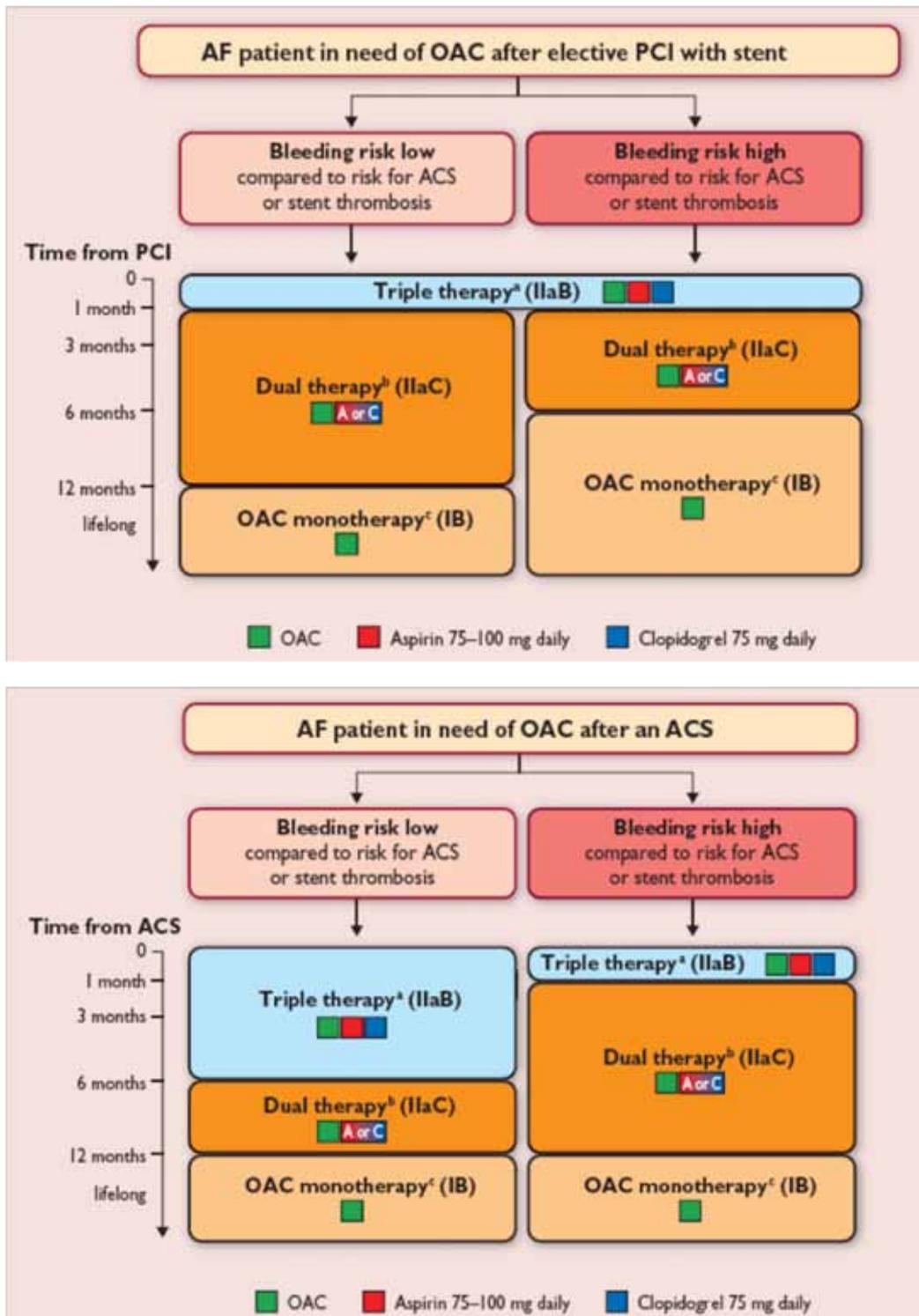
- l'utilisation de prasugrel ou ticagrelor doit être évitée à moins qu'il n'existe une raison à l'utilisation d'un de ces agents (thrombose de stent sous clopidogrel par exemple), suite au manque d'évidence et au risque plus élevé d'hémorragie ;
- concernant l'anticoagulation, l'INR visé sous AVK doit être de 2.0 à 2.5 (excepté les patients avec une valve mécanique en position mitrale) et les plus petites doses d'anti-coagulants doivent être utilisées le temps

de l'association avec les antiagrégants (Rivaroxaban 15 mg, Apixaban 2.5 mg, Dabigatran 110 mg) ;

- une protection gastrique par inhibiteur de la pompe à proton doit être instaurée ;
- pour la coronarographie, l'accès radial et l'utilisation de stent à libération de médicament (stent DES) doivent être privilégiés.

Les recommandations européennes concernant l'association anti-coagulant et anti-agrégant sont reprise dans les Figures 2A et 2B.

Figure 2A et 2B: recommandations européennes ESC sur l'utilisation combinée des anticoagulants et des anti-agrégants



CONCLUSION

À l'heure d'aujourd'hui, les NOAC semblent avoir une place de choix en prévention secondaire après un syndrome coronarien aigu. Toutefois, le prix à payer reste le risque hémorragique qui semble néanmoins pouvoir être raisonnablement contrôlé moyennant des adaptations thérapeutiques. Les études à ce sujet sont encore en cours.

D'autre part, l'utilisation des NOAC chez les patients ayant eu ou devant être stentés, soit de façon élective, soit dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu, doit se faire avec la

plus grande prudence. Dans le premier cas, le clopidogrel est préconisé comme inhibiteur des récepteurs P2Y12 et ce, moyennant une diminution des doses de NOAC, dans le second cas du syndrome coronarien aigu, l'association des NOAC avec les nouveaux anti-agrégants doit être évitée vu le risque hémorragique élevée. Bon nombre d'études de phase II sont actuellement en cours avec cette association.

RÉFÉRENCES

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-2962.
2. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
4. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, *et al.* Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006 ;25;333(7578):1091.
5. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C *et al.* Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90(1):61-8.
6. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardio.* 2001;37(2):475-84.
7. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F *et al.* New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardio.* 2012; 59(16):1413-25.
8. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F *et al.* Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009;374(9683):29-38.
9. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilari R, He Y, Mohan P *et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365(8):699-708.
10. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(1):9-19.
11. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP *et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381(9872):1107-15.
12. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J *et al.* Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2017;389(10081):1799-1808.
13. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O *et al.* Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017 Aug 27.
14. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M *et al.* Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127(5):634-40.
15. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D *et al.* Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(16):1619-29.
16. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P *et al.* Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375(25):2423-2434.

RÉFÉRENCES

17. Gao F, Shen H, Wang ZJ, Yang SW, Liu XL, Zhou YJ. Rationale and design of the RT-AF study: Combination of rivaroxaban and ticagrelor in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Contemp Clin Trials* 2015;43:129-32.
18. Boehringer Ingelheim (2014) Evaluation of Dual Therapy with Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (REDUAL-PCI). In: ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine, USA.

AFFILIATIONS

Département de Pathologies Cardio-vasculaires, Service de Cardiologie
Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. SOPHIE PIERARD

Cliniques universitaires Saint-Luc
Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
sophie.f.pierard@uclouvain.be

Mon patient sous bithérapie anti-plaquettaire doit bénéficier d'une intervention Quid ?

Cédric Hermans, Catherine Lambert¹

My patient under dual antiplatelet therapy has to undergo surgery: what to do?

An increasing number of patients benefit from a dual antiplatelet therapy combining a low dose of acetylsalicylic acid and a platelet adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), generally indicated in presence of a coronary artery stent and/or a history of acute coronary syndrome. During invasive procedures (operations, biopsies, punctures, dental care, etc.) carried out electively or urgently, the management of this antiplatelet association is often problematic. It must weigh the thrombotic risks following their cessation against the hemorrhagic risks associated with their continuation. This brief article summarizes the practical strategies for managing antiplatelet associations during invasive procedures.

KEY WORDS

Antiplatelet agents, invasive procedures, dual therapy, acetylsalicylic acid, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor

Un nombre croissant de patients bénéficie d'une bithérapie antiplaquettaire (*dual antiplatelet therapy*) associant une petite dose d'acide acétylsalicylique et un inhibiteur du récepteur plaquettaire à l'ADP (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), généralement indiquée par la présence d'un stent coronarien et/ou des antécédents de syndrome coronarien aigu. La gestion de cette association d'agents antiplaquetitaires à l'occasion de gestes invasifs (opérations, biopsies, ponctions, soins dentaires...) réalisés de façon élective ou en urgence est souvent problématique. Elle doit mettre en balance les risques thrombotiques liés à leur arrêt et les risques hémorragiques liés à leur poursuite. Ce bref article résume les stratégies pratiques de gestion des associations d'antiplaquetitaires lors de gestes invasifs.

Que savons-nous à ce propos ?

Un nombre croissant de patients bénéficie d'une bithérapie antiplaquettaire. La gestion de ces agents antithrombotiques à l'occasion de gestes invasifs est souvent complexe et problématique.

Que nous apporte cet article ?

Après une revue concise des propriétés des divers antiplaquetitaires, cet article synthétise de façon pratique à l'attention du médecin généraliste en première intention la bonne gestion de la bithérapie antiplaquettaire dans ces circonstances

What is already known about the topic?

An increasing number of patients benefit from a dual antiplatelet therapy. During invasive procedures, the management of these antithrombotic agents often proves complex and problematic.

What does this article bring up for us?

After briefly reviewing the properties of various antiplatelet agents, this article summarizes the practical strategies to manage properly antiplatelet therapy in these settings.

INTRODUCTION

Les agents anti-plaquettaires (AAP) représentent un des piliers du traitement et de la prévention des maladies thrombotiques artérielles, qu'il s'agisse de maladies coronariennes, cérébro-vasculaires ou artérielles périphériques. Plusieurs AAP différents sont actuellement disponibles. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 1.

1. L'**Acide Acétylsalicylique (AAS)** agit en inhibant de manière irréversible la cyclooxygénase de type 1 (COX-1), empêchant ainsi la conversion de l'acide arachidonique en thromboxane A_2 .
2. Le **Clopidogrel (Plavix®)** est largement utilisé depuis 1996, essentiellement dans le cadre de la prise en charge des syndromes coronariens aigus (SCA), la prévention des thromboses de stents, de même qu'en prévention secondaire de l'athérombose lorsque l'aspirine est contre-indiquée. Il s'agit d'une thiényridine de deuxième génération qui a quasi totalement remplacé la Ticlopidine, une thiényridine de première génération. Comme toutes les thiényridines, le Clopidogrel se lie de manière irréversible au récepteur plaquettaire P_2Y_{12} , empêchant ainsi la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) sur ce même récepteur. Il s'agit d'un mécanisme d'action totalement différent de celui de l'AAS. Le Clopidogrel est une pro-drogue qui nécessite l'action de plusieurs cytochromes pour générer le métabolite actif capable de se fixer sur le récepteur P_2Y_{12} et de l'inhiber. Il en résulte une variabilité biologique de l'effet du Clopidogrel et une latence dans l'obtention de l'effet antiplaquettaire, écourtée par l'administration d'une dose de charge. L'inhibition du récepteur étant irréversible, le délai nécessaire pour retrouver une fonction plaquettaire normale est en relation directe avec le temps de renouvellement des plaquettes. Généralement, les plaquettes se renouvellent à raison de 10 % par jour. Après 5 jours d'arrêt, le *pool* de plaquettes fonctionnelles est donc de 50 %. Cette régénération est cependant plus rapide en cas de *turnover* plaquettaire accéléré, tel que chez les patients diabétiques présentant une athéromatose diffuse ou lors d'un syndrome coronarien aigu. Dans ces circonstances de *turnover* plaquettaire accéléré, la régénération des plaquettes est plus rapide et une prise d'AAS en deux prises quotidiennes semble apporter aux patients une meilleure protection antithrombotique.
3. Le **Prasugrel (Efient®)** est une thiényridine de troisième génération qui comme le Clopidogrel est une pro-drogue qui se lie de manière irréversible au récepteur P_2Y_{12} des plaquettes. Par rapport au Clopidogrel, la métabolisation du Prasugrel est plus efficace, conduisant à une concentration plus importante du métabolite actif. Ceci explique une inhibition plaquettaire plus marquée. Comme pour le Clopidogrel, la récupération d'une fonction plaquettaire normale après l'arrêt du traitement est liée au renouvellement des plaquettes.
4. Le **Ticagrelor (Brilique®)** est un antagoniste réversible du récepteur P_2Y_{12} appartenant aux pyrimidines, analogue de l'adénosine triphosphate (ATP). Il est administré sous forme de composé actif, ne nécessitant pas de transformation *in vivo*, et présente une courte demi-vie (6-8 heures). L'effet biologique du Ticagrelor est plus rapide et plus intense que celui du Clopidogrel; la récupération de la fonction plaquettaire à l'arrêt du traitement est également plus rapide que celle à l'arrêt des thiényridines étant donné le caractère réversible de la liaison du Ticagrelor avec le récepteur P_2Y_{12} . Cela a pour conséquence que, même si l'inhibition plaquettaire est plus profonde qu'avec le Clopidogrel, le délai avant le recouvrement d'une fonction plaquettaire acceptable est similaire.
5. Le **Cangrelor** est un autre analogue de l'ATP, administré par voie intraveineuse uniquement, qui inhibe de manière réversible le récepteur P_2Y_{12} , sans nécessiter de biotransformation. Sa demi-vie est très courte, de l'ordre de trois minutes. De ses propriétés pharmacocinétiques découlent deux atouts : 1) le début de l'inhibition de la fonction plaquettaire est quasi-instantané et 2) le retour aux valeurs basales de fonction plaquettaire est très rapide après l'arrêt du traitement en moins d'une heure.

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacologiques des agents antiplaquettaires (AAP)

	Cibles	Voies d'administration	Pro-drogue	Réversibilité
Aspirine	COX-1	Orale/intraveineuse	Non	Non
Clopidogrel	P_2Y_{12}	Orale	Oui	Non
Prasugrel	P_2Y_{12}	Orale	Oui	Non
Ticagrelor	P_2Y_{12}	Orale	Non	Oui
Dipyridamole	PDE	Orale	Non	Oui
Cangrelor	P_2Y_{12}	Intraveineuse	Non	Oui

COX : cyclo-oxygénase; PDE : phosphodiesterase; P_2Y_{12} : récepteur à l'adénosine diphosphate des plaquettes

UTILISATION ET INDICATIONS DES AAP

Les AAP sont utilisés en **monothérapie** généralement sous forme d'une petite dose d'AAS ou, alternativement, sous forme de Clopidogrel seul en cas d'intolérance ou d'inefficacité de l'AAS en prévention primaire et plus généralement secondaire des affections thrombotiques artérielles. Les AAP sont de plus en plus prescrits sous forme d'une **bithérapie**, à savoir l'association d'une petite dose d'AAS (80-100 mg) et un des inhibiteurs du récepteur P₂Y₁₂ à l'ADP (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor).

Les principales indications de ce type d'association sont la survenue d'un syndrome coronarien aigu (SCA) et/ou la mise en place d'un stent coronarien. L'association AAS-Clopidogrel est fréquemment prescrite chez des patients à risque thrombotique artériel important en dehors d'un SCA ou de la mise en place d'un stent. Pour les syndromes coronariens aigus, les recommandations sont de prescrire une bithérapie antiplaquettaire associant l'aspirine et un inhibiteur du récepteur P₂Y₁₂ pendant au moins douze mois, puis d'effectuer un relais par AAS ou Clopidogrel en monothérapie. Le choix de l'inhibiteur du récepteur P₂Y₁₂ durant la période de bithérapie doit prendre en considération les caractéristiques du patient, en particulier son risque hémorragique, les co-médications, la présence éventuelle d'un stent coronarien et le type de SCA.

En phase aiguë d'un événement ischémique cérébrovasculaire non cardio-embolique, c'est l'AAS qui est actuellement encore la seule molécule préconisée. Il n'est toutefois pas inhabituel de recommander une association AAS-Clopidogrel dans ce contexte. Concernant la prévention secondaire à long terme, le Clopidogrel, l'AAS seul ou en association avec du Dypiridamole sont des alternatives possibles. Finalement, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique est également une indication pour un traitement antiplaquettaire par monothérapie, AAS ou Clopidogrel. Les principales indications des AAP sont résumées dans le tableau 2.

BITHÉRAPIE ANTIPLAQUETTAIRE ET GESTE INVASIF

Sur base des indications ci-dessus, un nombre croissant de patients bénéficie d'une bithérapie antiplaquettaire. Chez ces patients à l'occasion de gestes invasifs, les risques hémorragiques (liés au geste et/ou à la poursuite du traitement antiplaquettaire) et les risques thrombotiques (liés à leur arrêt et au contexte chirurgical) d'arrêt doivent être respectivement évalués et mis en balance. Des algorithmes décisionnels de gestion de cette bithérapie lors d'un geste invasif ou d'une chirurgie électorale plus ou moins lourde ont été proposés. Le choix d'interrompre ou de poursuivre le traitement antiplaquettaire doit mettre en balance d'une part le risque thrombotique lié à l'arrêt du traitement et, d'autre part, le risque hémorragique en cas de poursuite.

RISQUE HÉMORRAGIQUE LIÉ À LA POURSUITE DES AAP LORS D'UN GESTE INVASIF (TABLEAU 3)

Dans un passé pas si lointain, il était recommandé d'interrompre la prise d'AAS pendant la période péri-opératoire par crainte de complications hémorragiques. Il est désormais bien établi que le fait de maintenir l'AAS lors d'une intervention chirurgicale augmente les complications hémorragiques d'environ 50%. Néanmoins, la poursuite du traitement par AAS n'entraîne pas d'augmentation du risque d'hémorragie grave ni de la mortalité péri-opératoire (à l'exception de la neurochirurgie intracrânienne, de la chirurgie rachidienne entreprenant le canal médullaire, de la prostatectomie transurétrale et de la chirurgie du segment postérieur de l'œil). En outre, en cas d'anesthésie péridurale, il n'est pas prouvé que la prise d'une faible dose d'AAS augmente le risque d'hématome, pour autant que le taux de plaquettes sanguines soit normal. Le risque de complications hémorragiques péri-opératoires chez les patients traités par Clopidogrel est cependant plus élevé qu'avec l'AAS.

Tableau 2 : Principales indications actuelles des agents antiplaquetitaires (AAP)

Pathologies	Molécules proposées
Syndrome coronarien aigu (SCA)	
<ul style="list-style-type: none"> Avec mise en place d'un stent Sans mise en place d'un stent 	<ul style="list-style-type: none"> Association aspirine et anti-P₂Y₁₂ (Clopidogrel ou Prasugrel ou Ticagrelor) Association aspirine et anti-P₂Y₁₂ (Clopidogrel ou Ticagrelor)
Au long cours, en prévention secondaire d'un événement athérotrombotique	
<ul style="list-style-type: none"> Accident vasculaire cérébral Événement coronarien Revascularisation myocardique percutanée après la période de bithérapie Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique 	<ul style="list-style-type: none"> Aspirine +/- Dipyridamole ou Clopidogrel Aspirine ou Clopidogrel Aspirine ou Clopidogrel Aspirine ou Clopidogrel

Tableau 3 : Risque hémorragique selon le type de geste invasif

Faible risque de saignement	Risque modéré de saignement	Risque élevé de saignement
<ul style="list-style-type: none"> • Interventions dermatologiques • Interventions ophtalmologiques de la chambre antérieure • Extractions dentaires • Colonoscopies avec polypectomie <1 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Interventions orthopédiques • Chirurgies viscérales • Colonoscopies avec polypectomie >1 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Interventions cardiovasculaires • Interventions neurochirurgicales • Interventions ophtalmologiques de la chambre postérieure

Le risque hémorragique péri-interventionnel attribué aux AAP est variable selon la nature de l'acte invasif que l'on classe habituellement en trois catégories (Tableau 3) :

- à *faible risque* de saignement (interventions dermatologiques, ophtalmologiques de la chambre antérieure, extractions dentaires et colonoscopie avec polypectomie (<1 cm)) ;
- à *risque modéré* de saignement (interventions orthopédiques, chirurgie viscérale, colonoscopie avec polypectomie > 1 cm) ;
- à *risque élevé* de saignement (interventions cardiovasculaires, neurochirurgicales et ophtalmologiques de la chambre postérieure).

Ce risque doit être considéré différemment selon le contexte : une augmentation modérée du saignement lors d'une chirurgie cardiovasculaire va tout au plus augmenter les besoins transfusionnels; à l'inverse, un saignement dans un espace clos où le contrôle du saignement peut être difficile (boîte crânienne, chambre postérieure de l'œil) va mettre en jeu le pronostic fonctionnel, voire vital.

RISQUE THROMBOTIQUE LIÉ À L'ARRÊT DES AAP LORS D'UN GESTE INVASIF

Il est recommandé de ne plus interrompre systématiquement la prise d'AAS durant la période péri-opératoire chez les patients présentant des antécédents thrombotiques artériels, sauf lorsque le risque de complication hémorragique contrebalance formellement le risque de complication thrombotique qu'entraîne l'arrêt du traitement antiagrégant. La gestion des AAP est cependant plus complexe chez les patients sous bithérapie antiplaquettaire.

RISQUE THROMBOTIQUE LIÉ À L'ARRÊT DES AAP LORS D'UN GESTE INVASIF CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UN STENT CORONARIEN

L'utilisation de stents coronariens dits conventionnels (non pharmaco-actifs) impose l'association d'AAS et d'un inhibiteur du récepteur P₂Y₁₂ durant au moins quatre à six semaines. Ce délai est nécessaire pour une endothélialisation complète de la prothèse. Cette couche endothéliale assure une protection physiologique contre le risque thrombotique local. L'AAS seul suffit ensuite et sera prescrit à vie à faible dose (80-100 mg/j). Les stents dits « pharmaco-actifs » (*drug eluting-stents*) imposent une bithérapie antiplaquettaire durant au moins six mois et de préférence durant un an (durée variable en fonction du type de stent). En effet, la substance libérée dans la paroi du stent (paclitaxel, sirolimus ou dérivés) inhibe la prolifération cellulaire réactionnelle de l'intima/media et réduit considérablement le risque de re-sténose. Cet effet bénéfique est d'ailleurs à l'origine de leur développement et de leur succès actuel. Faute de prolifération endothéliale liée à cet effet pharmacologique local, le métal du stent peut, sur certains segments, rester « nu » durant plusieurs mois (voire des années ?). Ceci entraîne un risque thrombotique prolongé qui justifie un traitement antiplaquettaire intensif et nettement plus long qu'avec un stent conventionnel.

Le risque de thrombose de stent dépend en premier lieu du délai entre la mise en place du stent et l'arrêt des AAP, mais également de facteurs cliniques et angiographiques (Tableau 4). L'arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire, dans la première année suivant l'implantation d'un stent coronarien pharmaco-actif, est associé à une augmentation des événements cardiovasculaires, des thromboses de stent et également à une surmortalité.

Tableau 4 : Facteurs de Risque de thrombose de Stent

➤ Tout type de stent posé il y a moins de 6 semaines
➤ Stent pharmaco-actif < 12 mois
➤ Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST < 6 semaines ou infarctus du myocarde avec élévation du segment ST < 12 mois
Autres facteurs de risque majeur liés au patient
➤ Age avancé, diabète ou insuffisance rénale
➤ Altération de la fonction ventriculaire gauche
➤ Présence d'une néoplasie active
➤ Antécédent de thrombose de stent
Autres facteurs de risque majeur liés au Stent
➤ Longueur élevée ou grand nombre de lésions stentées
➤ Stents de petit calibre ou stent sous-dimensionné
➤ Stenting de lésions ostiales ou de bifurcation
➤ Déploiement suboptimal du stent
➤ Présence de calcifications

Le risque de thrombose de stent est considéré comme majeur dans les cas suivants :

- tout type de stent posé il y a moins de six semaines ;
- stent pharmaco-actif 12 mois ;
- infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) endéans les 6 semaines ;
- infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) endéans les 12 mois.

En dehors de ces situations, le risque est considéré comme modéré chez les patients porteurs de stent coronarien. Un risque modéré peut toutefois être reclassé au cas par cas en risque majeur si coexistent d'autres facteurs de risque reconnus de thrombose de stent. Ces facteurs de risque sont l'âge avancé, le diabète, l'insuffisance rénale, l'altération de la fonction ventriculaire gauche, la présence d'une néoplasie active et un antécédent de thrombose de stent. Les facteurs angiographiques à haut risque sont : la longueur élevée ou le grand nombre de lésions stentées, les stents de petit calibre, les stenting de lésions ostiales ou de bifurcation, un déploiement suboptimal du stent, un stent sous-dimensionné et la présence de calcifications. L'appréciation du risque thrombotique lié aux paramètres angiographiques n'étant néanmoins pas aisément accessible au praticien, il est préférable de se référer au cardiologue en charge du patient avant toute décision de modification du traitement antiplaquettaire.

INFORMATION PERTINENTE À OBTENIR CHEZ TOUT PATIENT SOUS AAP DEVANT BÉNÉFICIER D'UN GESTE INVASIF (TABLEAU 5)

Sur base des informations ci-dessus, chez tout patient sous AAP candidat à un geste invasif, il est important de collecter les informations pertinentes concernant la nature du traitement par AAP, l'indication du traitement par AAP, la nature du geste invasif et le profil du patient (Tableau 5). L'objectif de la prise en charge est de diminuer le sur-risque hémorragique en lien avec le traitement d'AAP tout en limitant le risque thrombotique lié à son interruption.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA GESTION DE LA BITHÉRAPIE ANTIPLAQUETTAIRE LORS DE GESTES INVASIFS

Pour la grande majorité des interventions à faible risque hémorragique, le traitement d'AAP ne doit pas être interrompu, même en cas de bithérapie. L'indication de la bithérapie doit en revanche se rediscuter, en particulier chez les patients à plus d'un an de la mise en place d'un stent coronarien, compte tenu des risques d'une telle association. Tout geste invasif est d'ailleurs l'occasion de réévaluer l'indication d'un traitement par AAP ou ses modalités (posologie, type d'agent).

Tableau 5 : Informations pertinentes à obtenir chez tout patient sous AAP devant bénéficier d'un geste invasif

Nature du Traitement AAP	Indication du traitement AAP	Nature du Geste invasif	Profil du patient
AAS (80-100-160 mg/jour) Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor AAS (80-100-160 mg) + Clopidogrel ou Prasugrel ou Ticagrelor	Prévention primaire Prévention secondaire de l'athérombose (date de l'accident vasculaire) Stent (localisation, type, date de mise en place, facteurs de risque de thrombose)	Nature du geste Urgence Indication Risque hémorragique lié au geste	Co-morbidités (insuffisance hépatique, rénale, autre) Diathèse hémorragique Co-médications (AINS, SSRI) Compliance et adhérence au traitement Compréhension du traitement
AAS ou Clopidogrel + AVK	Autre raison		
AAS + Clopidogrel + AVK	Indication formelle de maintenir le traitement		

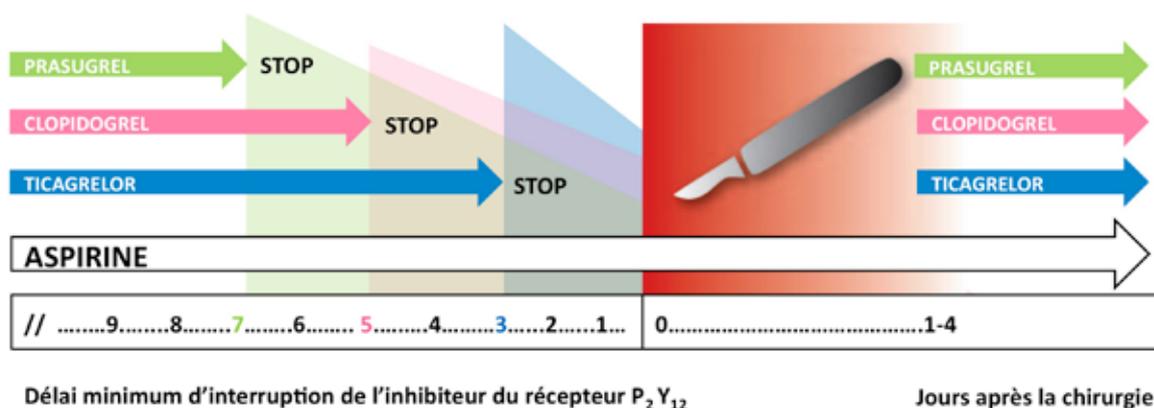
Si le risque hémorragique s'avère modéré, chez les patients sous bithérapie par AAP, l'AAS sera poursuivi.
Si le risque de saignement est élevé, on propose alors d'interrompre le traitement AAP selon les modalités suivantes :

- minimum 3 jours pour l'AAS (éventuellement cinq jours en cas de très haut risque). L'arrêt de l'AAS ne concerne pratiquement que les interventions neurochirurgicales ;
- Trois jours pour le Ticagrelor, cinq jours pour le Clopidogrel ;
- Sept jours pour le Prasugrel (Figure 1).

Si l'interruption du traitement antiagrégant en période pré-opératoire s'avère inévitable, celui-ci sera généralement repris après le geste invasif dès que le risque d'hémorragie lié à celle-ci est jugé acceptable. L'anti-P₂Y₁₂ devra être repris idéalement dans les 24-48 heures après le geste invasif et avec une dose de charge pour le Clopidogrel (300 mg soit 4 comprimés à 75 mg) de manière à obtenir un effet antiplaquettaire rapide.

L'interruption des AAP, en particulier des molécules anti-P₂Y₁₂ dans les situations à haut risque thrombotique, s'avère dangereuse. Les molécules de courte demi-vie comme le Cangrelor pourraient trouver une indication dans la gestion de la période péri-interventionnelle

Figure 1 : Arrêt transitoire et délai de réintroduction de la bithérapie antiplaquettaire lors d'une chirurgie élektive



▲ = Délai de récupération de la fonction plaquettaire

chez les patients à haut risque thrombotique. Le relais avec un anti-GPIIb/IIIa constitue une alternative et doit se discuter pour les patients à moyen et fort risque thrombotique.

La figure 2 propose une tentative de standardisation de la gestion de la bithérapie APP en tenant compte de la date de mise en place du stent, du type de stent et de la nature de la bithérapie antiplaquettaire et du risque

hémorragique lié au geste invasif. La décision finale de la gestion des AAP doit souvent faire l'objet d'une évaluation multidisciplinaire au cas par cas.

Le tableau 6 résume les principes généraux de gestion de la bithérapie antiplaquettaire lors de gestes invasifs, tels qu'explicités dans les dernières lignes de conduite de la Société Européenne de Cardiologie publiée tout récemment.

Figure 2 : Algorithme de prise en charge des patients traités par une bithérapie anti-plaquettaire

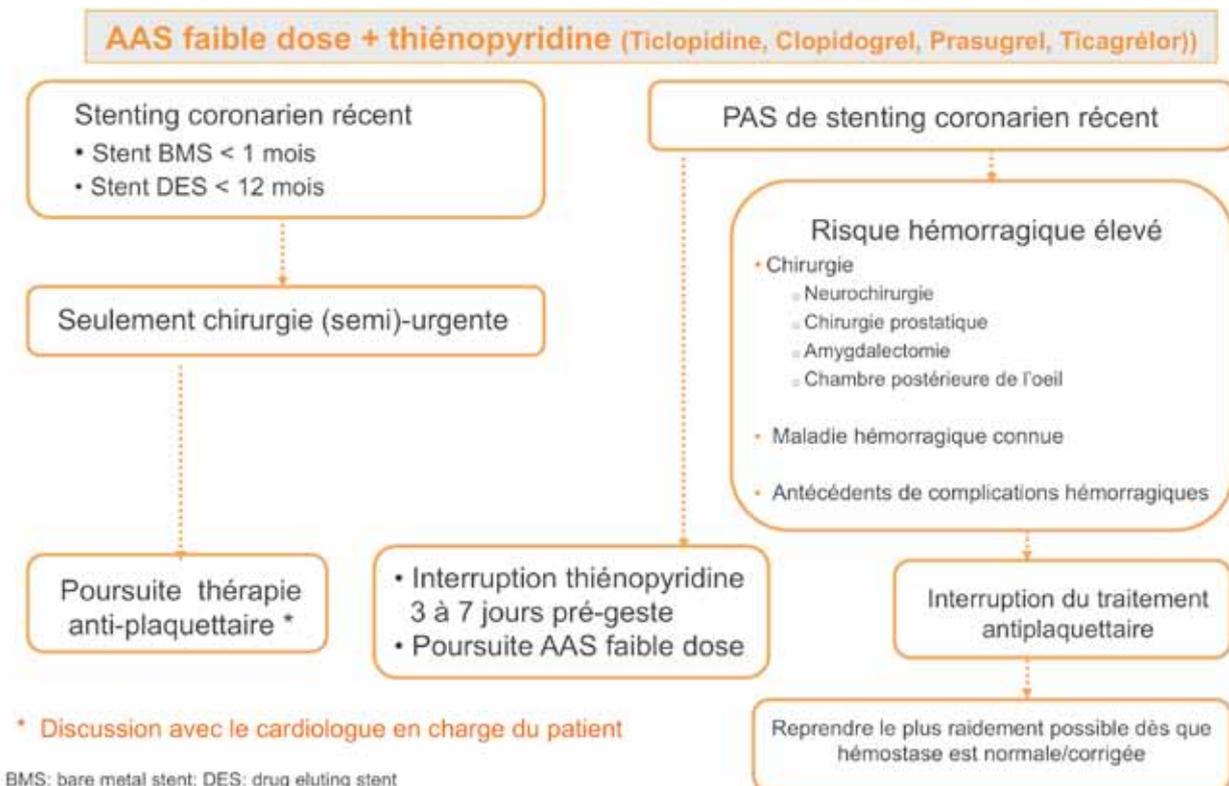


Tableau 6 : Gestion de la bithérapie antiplaquettaire parmi les patients bénéficiant d'une chirurgie élective non cardiaque

Il est recommandé de poursuivre l'aspirine en période péri-opératoire si le risque de saignement le permet et de reprendre le traitement anti-plaquettaire dès que possible en période post-opératoire.
Après l'implantation d'un stent coronaire, un geste chirurgical électif nécessitant l'arrêt de l'inhibiteur du récepteur P ₂ Y ₁₂ devrait être envisagé au moins après 1 mois, quel que soit le type de stent, si l'aspirine peut être maintenue tout au long de la période péri-opératoire.
L'interruption des inhibiteurs du récepteur P ₂ Y ₁₂ devrait être considérée au moins 3 jours avant la chirurgie pour le Ticagrélor, au moins 5 jours pour le Clopidogrel et au moins 7 jours pour le Prasugrel.
Une équipe d'experts multidisciplinaire devrait être sollicitée pour l'évaluation préopératoire des patients sous bithérapie antiplaquettaire avant chirurgie élective.
Parmi les patients avec antécédents d'infarctus du myocarde ou à risque important d'accident ischémique sous bithérapie antiplaquettaire, toute chirurgie élective doit être retardée d'au moins 6 mois.
Si les deux agents antiplaquetitaires oraux doivent être interrompus en période péri-opératoire, une stratégie de bridging par des agents antiplaquetitaires intraveineux doit être envisagée, surtout si la chirurgie est réalisée endéans le mois qui suit la mise en place du stent.
Il n'est pas recommandé d'interrompre la bithérapie antiplaquettaire au cours du premier mois de traitement parmi les patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale non cardiaque.

CONCLUSIONS

La gestion de la bithérapie antiplaquettaire lors de gestes invasifs est une démarche difficile, souvent basée sur l'appréciation en partie subjective des risques hémorragiques et thrombotiques. Son succès nécessite de la rigueur et dépend d'une bonne connaissance des propriétés de chaque molécule, des circonstances propres à chaque patient et de la rédaction d'une stratégie individuelle de prise en charge. Celle-ci doit être communiquée à tous les intervenants, bien expliquée au patient et explicitement actée dans le dossier médical.

LECTURE CONSEILLÉE

Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

Conflits d'intérêts

Cedric HERMANS a bénéficié d'honoraires au titre de consultant ou de conférencier des firmes Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, BMS, Daiichi Sankyo, Sanofi Aventis, Léo Pharma et GSK.

AFFILIATIONS

- ¹ Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Hémostase - Thrombose/hémophilie, B-1200 Bruxelles
catherine.lambert@uclouvain.be

CORRESPONDANCE

CEDRIC HERMANS, MD, PhD, FRCP(Lon, Edin)

Professeur Ordinaire Clinique,
Head Haemostasis and Thrombosis Unit
Haemophilia Clinic
Division of Haematology
St-Luc University Hospital
Avenue Hippocrate 10
1200 Brussels - BELGIUM
Tel : -32-2-764-17-85 (Direct line)
- 32-2-764-17-40 (Secretary)
Fax : -32-2-764-89-59
E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be
E-mail (bis) : hermans.cedric@gmail.com

La revascularisation de la maladie coronarienne pluritrunculaire : rôle du Heart-Team et d'une approche multidisciplinaire

Joëlle Kefer, Stefano Mastrobuoni

Revascularization in multivessel coronary artery disease: role of the Heart Team and of the multidisciplinary approach

Myocardial revascularization has long been considered the treatment of choice for patients with multivessel disease. The introduction of stents, however, has altered this paradigm. While the Syntax and Syntax II studies have clarified the risk related to coronary artery lesions, the respective scores have proven instrumental in facilitating the discussion within the medical team, also termed Heart Team, in order to propose the coronary revascularization technique best tailored to each individual patient

KEY WORDS

Multivessel coronary artery disease, coronary angioplasty, surgical revascularization, Syntax score

What is already known about the topic?

Multivessel coronary disease has long been managed by means of myocardial revascularization surgery.

What does this article bring up for us?

This article highlights the relevance of discussing each patient's case within the Heart Team in order to select the coronary revascularization technique, either surgery or angioplasty, best tailored to each individual patient.

La chirurgie de revascularisation myocardique a longtemps été considérée comme le traitement de choix pour les patients avec une maladie multitrunculaire. L'arrivée des stents coronaïres allaient modifier ce paradigme. Les études Syntax et Syntax II ont permis de préciser le risque lié aux lésions coronaïres. Elles permettent aussi d'orienter la discussion médico-chirurgicale (Heart-Team) pour proposer la meilleure option de revascularisation au patient.

Que savons-nous à ce propos ?

La maladie coronaïre pluri-trunculaire a longtemps été traitée de préférence par chirurgie de revascularisation myocardique.

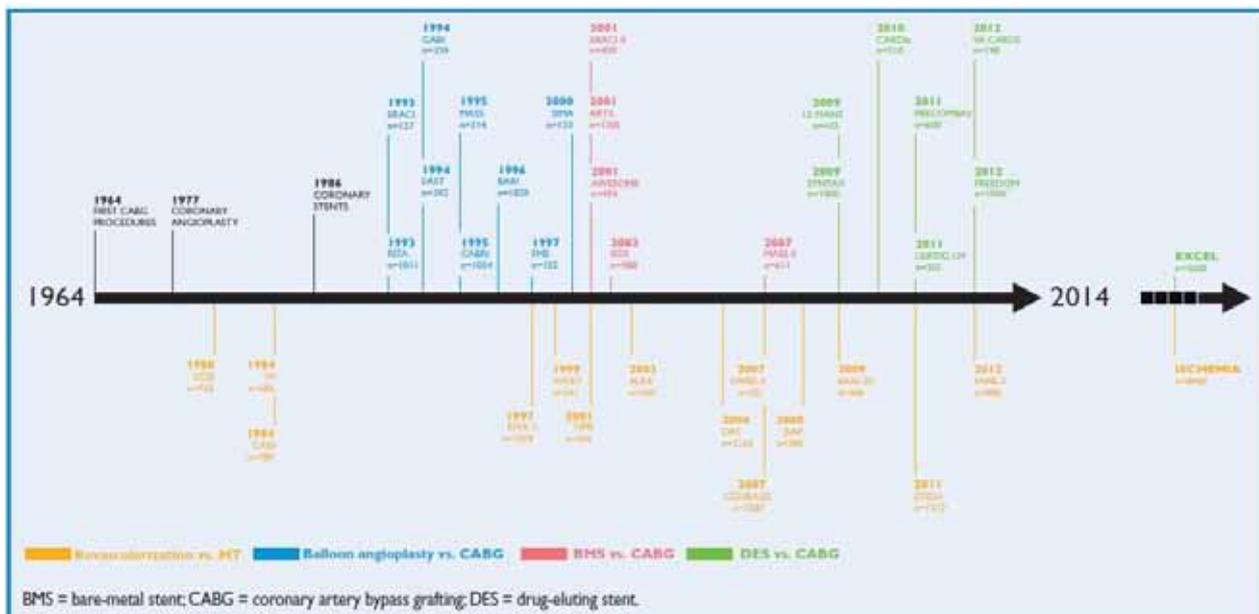
Que nous apporte cet article ?

Cet article met en évidence l'importance de la discussion médico-chirurgicale (Heart Team) pour guider le choix de la technique de revascularisation coronaïre chirurgie ou angioplastie.

Historiquement, la revascularisation de la maladie coronarienne pluritrunculaire a débuté au milieu des années 1960, par chirurgie de pontages aorto-coronaires (1). Cette technique s'est imposée au début des années 1980 lorsque trois études randomisées démontrent un bénéfice en terme de survie par rapport au traitement médicamenteux de l'angor stable (2-4).

En 1977, la première angioplastie coronaïre est réalisée à l'aide d'un cathéter ballon, introduit dans l'artère interventriculaire antérieure par voie endovasculaire (5). S'ensuit un engouement considérable pour cette technique de revascularisation moins invasive, qui sera comparée dans de très nombreux essais randomisés à la revascularisation chirurgicale : dilatation au ballon dans les années 1990, stents standard dans les années 2000 puis stents pharmacoactifs à partir de 2009, seront comparés ainsi aux pontages aorto-coronaires, dans plus de 100 études randomisées effectuées chez plus de 90.000 patients (6).

Figure 1



Etudes randomisées comparant les différentes stratégies de revascularisation (reproduit des recommandations européennes sur la revascularisation myocardique (6))

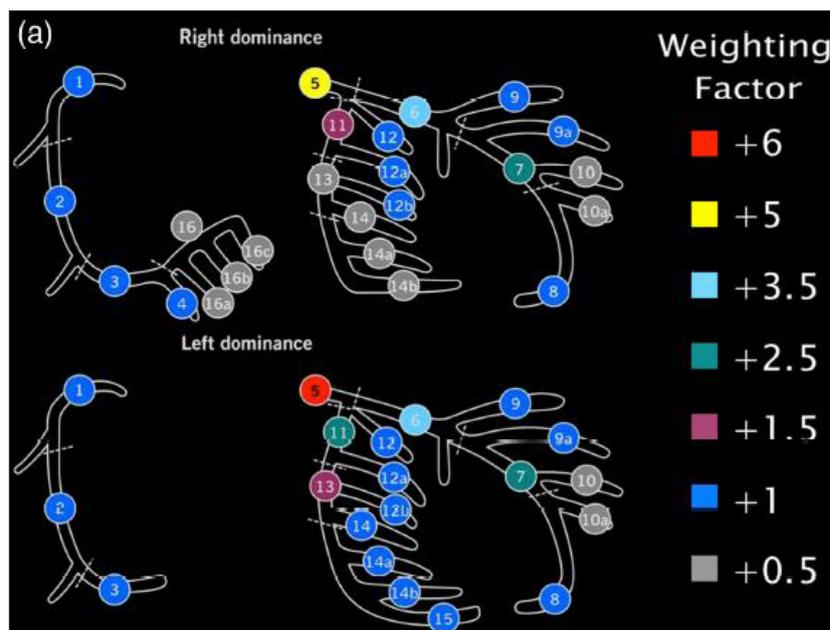
S'il n'y a pas de différence de mortalité entre la stratégie de la dilatation au ballon ou du stent standard par rapport à la chirurgie de pontages, cette dernière amène un meilleur contrôle des symptômes et significativement moins de réintervention : l'adage « trois vaisseaux = chirurgie » reste donc toujours de mise jusqu'aux études utilisant les stent actifs (DES).

L'étude qui a le plus marqué l'histoire de la revascularisation du patient pluritronculaire ces dernières années est sans conteste, l'étude SYNTAX (7) qui compare 1800 patients

atteints d'une maladie des 3 vaisseaux et/ou du tronc commun, traités avec stents DES de première génération ou par chirurgie de pontages : les patients sont stratifiés en 3 groupes dépendant de l'étendue et de la sévérité de la maladie coronaire. Le Syntax score est ainsi créé : < 22, la maladie coronaire est peu étendue et on ne démontre pas de différence en terme d'évolution entre les deux stratégies (stent vs. chirurgie), ce qui n'est pas le cas pour les deux autres groupes (score intermédiaire de 23 à 32 et score élevé > 33).

Figure 2

Syntax score : la localisation du segment influence directement le score, à chaque segment est assigné un « poids » dépendant de sa localisation et variant de 0.5 (pour une branche postéro latérale) à 6 pour le tronc commun en cas de dominance de la circulation coronaire gauche (reproduit de 7)



Les « Heart-Team » cardiologue-chirurgien apprennent dès 2009 à évaluer l'importance du territoire anatomique concerné pour orienter le patient avec une maladie de trois vaisseaux vers l'une ou l'autre approche : regarder un film de coronarographie ensemble pour définir le degré de calcifications, la présence d'une occlusion chronique, d'une lésion de bifurcation, apprend au heart-team à discerner les patients pluritrunculaires candidats aux stents de ceux qui sont candidats pour les pontages.

Les deux points faibles de cette étude SYNTAX sont :

- seule l'anatomie est prise en compte et non l'évaluation fonctionnelle de la maladie coronarienne ;
- les facteurs de risque cliniques du patient (comme l'insuffisance rénale, l'altération de fonction ventriculaire gauche, le contexte aigu ou stable du syndrome coronaire) sont négligés.

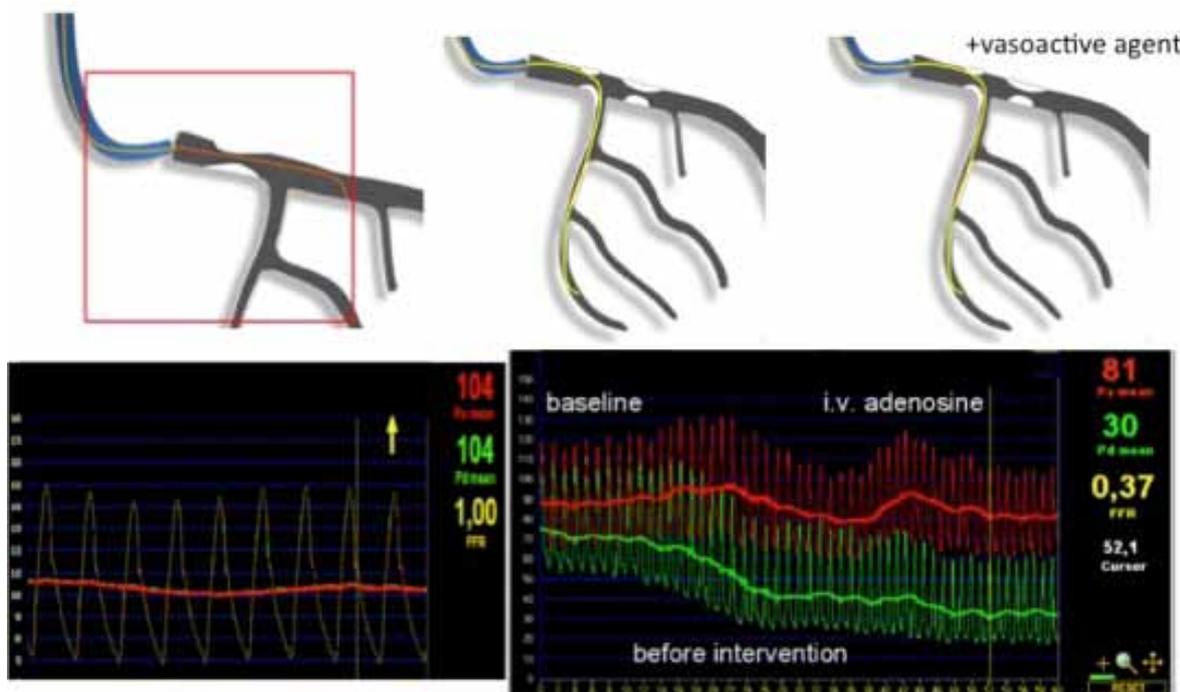
L'étude FAME-2 (8) va résoudre le premier problème en démontrant que l'angioplastie guidée par FFR (*fractional flow reserve*) permet de réduire la mortalité et le risque d'infarctus que si l'on réalise l'angioplastie en se basant sur l'évaluation anatomique seule. En d'autres termes, ne poser un stent qu'au niveau des lésions qui induisent une ischémie et éviter le réflexe oculo-sténotique est bénéfique pour le patient en consommant moins de ressources.

Le score SYNTAX II (9) a introduit des données cliniques essentielles comme la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la fonction rénale pour optimiser l'évaluation du risque de mortalité à quatre ans après chirurgie de pontages ou angioplastie coronaire. Il est devenu l'outil essentiel dans les discussions médico-chirurgicales pour orienter le patient vers l'une ou l'autre stratégie de revascularisation.

Le développement des stents DES de dernière génération (plateforme à mailles fines de cobalt chrome, polymère libérant un limus) a permis d'encore améliorer le devenir des patients traités par angioplastie en réduisant les complications tardives après stenting (thrombose et resténose) : l'angioplastie du tronc commun et du patient pluritrunculaire font partie de l'activité quotidienne d'une salle de cathétérisme moderne. Dans le même temps, les techniques chirurgicales sont devenues moins invasives, plus sûres et utilisent principalement des greffons artériels, garantissant la longévité du geste de revascularisation.

La bonne nouvelle pour le patient, ce sont les taux bas de la mortalité observée à moyen terme des dernières études randomisées, de l'ordre de 3-6% (10,11), on est bien loin des 10-12% des études des années 1980.

Figure 3



FFR (Fractional Flow Reserve) : Pr coronaire distale/Pr Ao en hyperémie

Dans le cas du syndrome coronarien aigu, le cardiologue interventionnel est très souvent amené à traiter la lésion coupable de l'infarctus par angioplastie en urgence et à laisser les « non culprit lesions » pour une revascularisation ultérieure. Là encore, l'approche du heart-team est cruciale pour choisir l'option la moins risquée pour le patient. En effet, la chirurgie aura de bien meilleurs résultats si elle est réalisée dans un contexte stabilisé plutôt qu'en plein infarctus, où elle est grevée d'une mortalité élevée.

CONCLUSION

La revascularisation myocardique du patient multitronculaire a fortement évolué ces dix dernières années avec une amélioration des techniques chirurgicales et de l'angioplastie coronaire. Le développement des scores de risque, le meilleur discernement des lésions qui méritent d'être traitées (par FFR), donne la possibilité au cardiologue et au chirurgien de choisir ensemble la meilleure stratégie thérapeutique pour chaque cas. L'explication au patient des différentes possibilités, de leurs avantages et risques respectifs, est une partie importante du processus décisionnel. Plus que jamais en 2017, le patient est un agent actif dans la décision thérapeutique de sa maladie coronaire.

RÉFÉRENCES

1. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion : operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968 ;5 :334-339.
2. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1982 ;2 :1173-1180.
3. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomizes trial of coronary bypass surgery for stable angina. The veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1984 ;311 :1333-1339.
4. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984 ;310 :750-758.
5. Gruntzig AR, Myler RK, Hanna ES, Turina MI. Coronary transluminal angioplasty (abstract). *Circ* 1977 ;55-56 :84.
6. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014 ;35 :2541-2619.
7. Serruys PW, *et al.* Percutaneous coronary intervention vs coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009 ;360 :961-972.
8. van Nunen *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME) ; *Lancet* 2015 ;386 :1853-60.
9. Farooq *et al.* Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients : development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013 ;381 :639-50.
10. Bangalore S *et al.* Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2015 ;372 :1212-22.
11. Stone G *et al.* Everolimus-eluting stent or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016 ;375 :2223-35.

CORRESPONDANCE

Pr. JOËLLE KEFER

Cardiologie
joelle.kefer@uclouvain.be

Dr. STEFANO MASTROBUONI

Chirurgie cardio-thoracique
stefano.mastrobuoni@uclouvain.be

Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Baisse du cholestérol et diminution de la mortalité cardiovasculaire avec des aliments ou des compléments alimentaires. Mythe ou réalité ?

Thierry Muller

Reduction in cholesterol levels and decrease in cardiovascular mortality through food or dietary supplements: myth or reality?

A certain number of foodstuff and dietary supplements have been shown to affect lipid levels. Data as to their impact on cardiovascular mortality and morbidity are, however, limited. Red yeast rice contains natural substances that exert HMG-CoA reductase inhibitory activity. The lack of standardization, great variability among different brands, and risk of interaction prompt us to invite you to limit their use. Although vegetable sterols in margarines reduce LDL-C levels, they have not yet been clinically evaluated. In mouse models, there is even some evidence of harmful vascular effects. While the Mediterranean diet definitely reduces the risk of cardiovascular events, there is no single but there are several Mediterranean diets, all rich in fruits, vegetables, whole grains, beans, nuts, and seeds, comprising olive oil as primary source of fat.

KEY WORDS

Lipids, cardiovascular mortality, global mortality, Mediterranean diet

Un certain nombre d'aliments et de suppléments diététiques peuvent affecter les taux de lipides. Cependant, les données sont limitées quant à leur effet sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. La levure de riz rouge contient des substances naturelles qui ont une activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase. Le manque de standardisation, la grande variabilité entre les différentes marques et le risque d'interaction nous incitent à limiter son utilisation. Bien que les stérols végétaux dans les margarines réduisent le LDL-C, ils n'ont pas été évalués cliniquement. Il existe même des signes d'effets vasculaires nuisibles dans les modèles de souris. Le régime méditerranéen réduit le risque d'événements cardiovasculaires. Il n'y a pas un régime méditerranéen unique, mais plusieurs régimes riches en fruits, légumes, grains entiers, haricots, noix et graines, qui incluent l'huile d'olive comme source importante de graisse

Que savons-nous à ce propos ?

On croit connaître mais on a tout à apprendre.

Que nous apporte cet article ?

Manger méditerranéen et penser aux noix. Eviter les pièges de l'industrie agro-alimentaire et de la para-pharmacie.

What is already known about the topic?

We think that we know, but we really don't.

What does this article bring up for us?

Eat Mediterranean food and don't forget the nuts, while avoiding the traps of food-processing industry and parapharmacy.

INTRODUCTION

La baisse du cholestérol reste un challenge incontournable pour le traitement de la maladie athérosclérotique. Les campagnes virulentes menées ces dernières années contre les statines ont vu fleurir des alternatives. Vantées comme naturelles, elles ont attiré à elles nombre de patients. Les caractéristiques et l'efficacité des suppléments ou compléments alimentaires abaissant le taux des lipides sont analysées dans cet article.

RIZ ROUGE

La levure de riz rouge, la plus connue des substances mises sur le marché ces dernières années, a connu un succès indéniable auprès des patients. C'est un produit de riz fermenté utilisé dans la médecine chinoise pour promouvoir la circulation sanguine (1). Présentée comme naturelle, elle contient des quantités variables de monacholine qui a une action inhibitrice de l'HMG-CoA réductase. Elle contient aussi des stérols qui grâce à leur structure biochimique proche du cholestérol diminuent son absorption par effet de compétition. D'autres ingrédients actifs tels les isoflavones ou encore des acides gras mono-insaturés sont retrouvés dans le riz rouge (2). Plusieurs études ont montré leur efficacité avec une réduction significative du cholestérol LDL, le taux de HDL n'a cependant pas été affecté (3). La monacoline K présente dans le riz rouge se retrouve à une dose variable selon les préparations allant de 0,31 à 11,5 mg alors que la dose de monacholine vendue aux USA sous le nom de Lovastatine est de 20, 40 ou 80 mg. Ces extraits souffrent d'un manque de standardisation comme d'ailleurs beaucoup de produits naturels. Il en résulte une variabilité importante entre les préparations dans le contenu de l'ingrédient actif et dès lors dans l'efficacité de la réduction du LDL-C. En outre, dans une étude qui a évalué le contenu de douze préparations de levure de riz rouge disponibles dans le commerce, quatre des préparations avaient des taux élevés de citrine, une mycotoxine potentiellement néphrotoxique (4). Pour contourner ce danger, l'industrie nous présente des produits neufs à base de pleurotes qui contiennent de la levure de riz rouge à une dose inférieure, mais sans mycotoxine. On retrouve également dans ces préparations des stanols et du bêta glucane qui ont pour effet de diminuer l'absorption du cholestérol, mais aussi de diminuer l'indice glycémique. Pour le dosage inférieur en monacholine présenté comme un atout majeur, rien n'est moins certain sûr vu les variabilités des doses observées entre échantillons de tous les produits commercialisés. Au final, tous ces produits s'apparentent à des médicaments avec le risque d'interaction, d'effets indésirables (myalgie) et de mauvais usage (femme enceinte, très jeune enfant, insuffisance hépatique et rénale). On risque en plus de cacher la véritable nature du produit (une statine) ce qui n'est pas éthique.

OMÉGA 3

Les populations consommant une forte ingestion d'acides gras polyinsaturés oméga-3 (comme les Inuits) présentent de faibles taux de maladies cardiaques. Cette observation a suscité un intérêt pour le bénéfice possible des huiles de poisson. Les sources riches en oméga-3 proviennent des poissons gras, en particulier le saumon, et des sources végétales telles que l'huile de lin, l'huile de noix, de soja et de canola. Les huiles de poisson, à doses élevées, abaissent la concentration de triglycérides en inhibant la synthèse des VLDL et l'Apoprotéine B (5) et pourraient entraîner une diminution de la concentration des petites

particules LDL (6). L'utilisation pharmacologique des suppléments d'huiles de poisson devrait être limitée aux patients présentant une hypertriglycéridémie réfractaire. Les suppléments d'oméga-3 autres que l'huile de poisson n'ont pas à ce jour été étudiés de manière adéquate et semblent dans leur ensemble ne pas démontrer une influence significative sur la baisse du cholestérol LDL. Plusieurs études par contre semblent indiquer une diminution de l'agrégation plaquettaire et une baisse du fibrinogène (7). L'ingestion d'oméga-3 peut ainsi réduire le risque coronarien et la mortalité cardiovasculaire. Des méta-analyses de 27 études observationnelles ont démontré que l'acide alpha linoléique, métabolite précurseur des oméga-3 que l'on retrouve dans l'huile de poisson, de lin et de canola, est associé à une réduction du risque cardiovasculaire de 10 % (8).

SOJA

Le soja renferme une grande quantité de protéines, de glucides de lipides, de vitamines A et B, de phosphore, de potassium, de calcium, de magnésium, de zinc et de fer. Son intérêt diététique est d'être une source protéique non carnée. Outre qu'il constitue une excellente source de protéines, il contient des isoflavones qui sont des phytoestrogènes. Les isoflavones sont des substances micronutritives qui, chez les primates non humains, possèdent des propriétés similaires aux œstrogènes avec un effet sur le taux de cholestérol et sur l'inhibition de l'oxydation des LDL (9). Il a été suggéré que le risque plus faible de maladies cardiaques chez les Asiatiques par rapport aux populations occidentales est dû à la forte consommation de produits du soja. Alors que les premiers essais cliniques semblaient prometteurs, d'autres études ont démontré qu'une consommation importante de soja (en moyenne 50 g par jour) n'entraînait qu'une diminution de plus ou moins 3 % du cholestérol LDL et n'avait pas d'effet sur le HDL-cholestérol, les triglycérides ou les lipoprotéines(a) (10). Outre l'effet lipidique, il a été avancé que l'apport de soja présentait des avantages vasculaires entraînant une relaxation des artères coronaires (11) par une action similaire aux médicaments anticalciques, mais aussi par une action sur la fonction endothéliale. Dans une série consécutive de 126 patients atteints d'une maladie coronarienne, d'un accident vasculaire cérébral ou d'un diabète, une augmentation de l'apport d'isoflavones, en moyenne 26 mg/j, a été associée à une meilleure fonction endothéliale vasculaire et à une charge athérosclérotique carotidienne inférieure (14,5 pour cent de diminution relative de l'épaisseur intima-média) (12). L'ingestion de protéines de soja peut cependant être associée à des effets indésirables tels que l'élévation de la lipoprotéine sérique (a). Nous ne savons pas si les isoflavones augmentent le risque de cancer du sein en stimulant les sécrétions mammaires et la prolifération de l'épithélium mammaire. Nous nous baserons sur l'avis du Comité de nutrition de l'*American Heart Association* qui ne semble pas trouver de bénéfice clinique à l'apport de protéines de soja ou d'isoflavones. Il recommande de ne pas prendre

de supplément d'isoflavones dans le but d'améliorer le profil lipidique et les risques cardio-vasculaires. Pour ce comité, par contre, si l'on substitue l'alimentation à base de protéine animale à des aliments à base de soja (tofu, le beurre de soja, etc.), cela pourrait avoir des effets bénéfiques sur les lipides et la santé cardiovasculaire parce qu'ils sont pauvres en graisses saturées, riches en graisses insaturées et souvent riches en fibres.

POLYPHÉNOLS

Les polyphénols sont des substances trouvées principalement dans le thé, le café, le cacao, l'huile d'olive et le vin rouge et semblent avoir des effets antioxydants, des propriétés immunomodulatrices et vasodilatatrices qui pourraient contribuer à la réduction des risques cardiovasculaires (13). Les polyphénols sont communément subdivisés en phénol simple, acide phénolique (dérivés de l'acide benzoïque ou cinnamique), en stilbénol (deux cycles en C6 liés par deux atomes de carbone), en flavonoïde, isoflavonoïde, et en formes polymérisées : lignanes, lignines, tanins condensés. Ces squelettes carbonés de base sont issus du métabolisme secondaire des plantes. Les flavonoïdes sont responsables de la couleur variée des fleurs et des fruits et représentent une source importante d'antioxydants dans notre alimentation. Une étude observationnelle a révélé une association inverse entre l'apport de certains aliments riches en flavonoïdes et la mortalité totale ainsi que la mortalité cardiovasculaire (14). Une autre étude (15) a montré que les huiles d'olive riches en polyphénols entraînaient une élévation plus marquée du HDL-C et l'abaissement du LDL oxydé. L'hypothèse a priori de l'essai était que la teneur en phénol de l'huile d'olive serait liée à ses avantages lipidiques. Une méta-analyse d'essais randomisés a révélé qu'outre l'effet lipidique, l'absorption de chocolat et de cacao augmente la vasodilatation, réduit la pression artérielle et diminue les taux d'insuline sérique (16). Le resveratrol, un polyphénol (un stilbène) qui se retrouve naturellement dans plusieurs plantes, en particulier dans la peau des raisins rouges, a été lié à un certain nombre d'avantages pour la santé, en particulier contre l'athérosclérose. Dans les modèles expérimentaux et dans les études sur culture cellulaire, l'abaissement des lipides a été décrit, mais dans les essais randomisés, la preuve est moins concluante. Dans une méta-analyse de sept essais randomisés, aucun paramètre lipidique n'a été modifié de manière significative (17). Des mécanismes autres qu'un effet hypolipidémiant peuvent expliquer la cardioprotection.

NOIX

Les noix, riches en acides gras polyinsaturés ont un effet bénéfique sur les lipides sériques. Une analyse de 25 études sur les effets de la consommation de noix a révélé qu'avec un apport quotidien moyen de 67 g de noix, le cholestérol total a diminué de 10,9 mg/dl et de LDL-C a diminué de 10,2 mg/dl. Un effet dose-réponse a

été observé avec différents types de noix qui toutes ont des effets similaires sur les taux de lipides. Cette méta-analyse a noté que la réponse à la dose de noix était non linéaire, avec des effets plus forts aux doses élevées (18). Dans l'essai PREDIMED, 30 g de noix (15 g de noix, 7,5 g de noisettes et 7,5 G d'amandes) associés à un régime méditerranéen ont abaissé le cholestérol total, le LDL-C et les triglycérides (19). Il existe également des preuves que l'augmentation de la consommation de noix est associée à des résultats cardiovasculaires améliorés. Dans une étude prospective, les individus qui avaient consommé des noix plus de quatre fois par semaine avaient eu une réduction significative de la mortalité due aux maladies coronariennes (risque relatif 0,52) et une diminution significative des infarctus non mortels (risque relatif de 0,49) par rapport à ceux qui avaient consommé des noix moins d'une fois par semaine (20). Dans la « Nurses Health Study » and la « Men in the Health Professionals Follow-up Study », l'augmentation de la consommation de noix a été associée à une diminution de la mortalité globale, de la mortalité cardiaque et de la mortalité par cancer (21,22). Les analyses systématiques des études observationnelles ont confirmé que la consommation accrue de noix entraîne une diminution des maladies cardio-vasculaires et une réduction de la mortalité globale (23).

THÉ

Une méta-analyse datant de 2013 a trouvé que la consommation de thé réduisait le LDL-C de 19 mg/dl, mais n'avait aucun effet sur les HDL (24). Une étude observationnelle (25) au Japon a révélé que la consommation de thé vert était inversement associée à la mortalité et à la mortalité cardiovasculaire, le résultat ne semblait pas spécifiquement et uniquement lié aux lipides. Une autre méta-analyse a démontré qu'une consommation plus élevée de thé était liée à un risque plus faible d'accident vasculaire cérébral et de mortalité vasculaire cérébrale (26).

MARGARINES

Les margarines enrichies en stérols végétaux abaissent le cholestérol. Les stérols végétaux sont semblables dans leur structure chimique au cholestérol. Le mécanisme par lequel ils abaissent le cholestérol implique l'inhibition de l'absorption du cholestérol. Cependant, la diminution du cholestérol sérique est inférieure à celle attendue probablement en raison d'une augmentation compensatoire de la synthèse du cholestérol hépatique. L'ingestion de stérols végétaux naturels peut être associée à un risque réduit d'événements cardiovasculaires (27). Cependant, il n'est pas certain que cette réduction soit causale. Deux stanols végétaux saturés, le sitostanol et le campestanol sont les principaux stérols présents dans la margarine Benecol®. L'apport quotidien de 0,8 à 3 g de stanols et/ou de stérols dans ces margarines diminue le taux de cholestérol. D'autres études ont confirmé l'efficacité des margarines végétales stanolées

et enrichies en stérol pour réduire le cholestérol. Ceux qui consommaient de la margarine enrichie avaient une diminution de 10 à 14 pour cent du cholestérol total et du LDL surtout au cours des trois premiers mois, bien que les valeurs aient continué de diminuer au cours des douze mois de l'étude. Il n'y avait pas d'effet sur HDL et les triglycérides. Il est possible à long terme de provoquer une réduction des concentrations plasmatiques d'antioxydants tels que le bêta-carotène et l'alpha-tocophérol (28). Cependant, aucune de ces études n'a duré plus de trois semaines. Il n'y a pas eu non plus d'étude démontrant que la consommation de ces margarines contenant de l'ester de stanol influence l'incidence de la maladie coronarienne. Un avis du « Nutrition Committee of the American Heart Association » a conclu que bien que les aliments contenant des stérols de plantes et des esters de stanol soient prometteurs, ces produits ne devraient pas être utilisés de façon routinière par la population en général, tant que des études à long terme ne soient réalisées pour assurer l'absence d'effets néfastes (diminution de l'absorption des vitamines liposolubles, des bêta-carotènes par exemple). Bien qu'ils puissent être utilisés chez des enfants hypercholestérolémiques, le niveau des vitamines liposolubles devrait être surveillé. Il n'est pas conseillé d'utiliser ces margarines enrichies chez des individus présentant un taux de cholestérol normal avec un HDL bas. Étant donné que l'ajout de stérols végétaux peut avoir des effets vasculaires nuisibles chez la souris (dépôt de stérols retrouvé au niveau des carotides) (29) et le manque de preuves d'effets bénéfiques chez l'homme, il est suggéré que les patients évitent ces produits tant que les études cliniques ne sont pas disponibles. Le choix d'une margarine enrichie en stérols peut se faire uniquement si elle remplace une margarine non enrichie. Leur utilisation devrait être réservée aux adultes souffrant d'hypercholestérolémie ou d'un événement athérosclérotique (30).

RÉGIME MÉDITERRANÉEN

Le régime méditerranéen réduit le risque d'événements cardiovasculaires. Ce régime est riche en fruits, légumes, grains entiers, haricots, noix et comprend de l'huile d'olive comme source importante de graisse. Il intègre des quantités faibles à modérées de poisson, de volaille et de produits laitiers, et contient peu de viande rouge. Il n'est pas certain que les avantages cardiovasculaires d'un régime méditerranéen soient dus à ses effets sur le profil lipidique. Une méta-analyse de six essais randomisés (N. = 2650) montre que le régime méditerranéen par rapport à un régime pauvre en graisses entraîne une réduction plus importante du cholestérol total et une réduction plus importante, mais non significative, des LDL (31). Ce modèle alimentaire avec d'autres changements de mode de vie a été associé à des réductions marquées de la mortalité due aux maladies cardiovasculaires (32) et a été inversement associé à l'incidence du syndrome métabolique (33). Ces résultats peuvent en partie être liés à une plus grande réduction des marqueurs inflammatoires et une

diminution de la résistance à l'insuline chez les patients. Un grand essai randomisé (19) (N. = 7447) a comparé chez des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé un régime méditerranéen riche en huile d'olive, un régime méditerranéen riche en noix et un régime pauvre en graisse. L'étude a été arrêtée après un suivi médian de 4,8 ans. Pour le critère cardiovasculaire principal de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et de décès cardiovasculaire, les taux d'événements étaient similaires pour le régime méditerranéen riche en huile d'olive et en noix mélangées et inférieurs à ceux du régime témoin (8,1 et 8,0 vs. 11,2). Bien que cet essai suggère des avantages cardiovasculaires importants du régime méditerranéen, on lui a reproché d'avoir été arrêté trop précocement, le nombre total d'événements (288) étant faible. D'autres études confirment cependant l'intérêt d'un tel régime.

CONCLUSIONS

- Un certain nombre d'aliments et de suppléments diététiques peuvent influencer les taux de lipides. Cependant, les données sont limitées quant à leur réel effet sur la mortalité et morbidité cardiovasculaire.
- La levure de riz rouge contient des substances naturelles qui ont une activité inhibitrice de HMG-CoA réductase. Elles réduisent le LDL-C et peuvent avoir des effets sur les paramètres cardiovasculaires. Cependant, le manque de standardisation, la grande variabilité entre les différentes marques et le risque d'interaction nous incitent à en limiter l'usage.
- Bien que les stérols végétaux des margarines réduisent le LDL-C, ils n'ont pas été évalués d'un point de vue clinique. Il y a même des preuves d'effets vasculaires nuisibles chez les souris.
- Le régime méditerranéen réduit le risque d'événements cardiovasculaires. Il n'y a pas de régime méditerranéen unique, mais plusieurs régimes riches en fruits, légumes, grains entiers, haricots, noix, graines et huile d'olive.

RÉFÉRENCES

- Li CL, Zhu Y, Wang Y, *et al.* Monascus purpureus-fermented rice (red yeast rice): a natural food product that lowers blood cholesterol in animal models of hypercholesterolemia. *Nutr Res* 1998; 18:71.
- Heber D, Yip I, Ashley JM, *et al.* Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:231.
- Patrick L, Uzick M. Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors, alpha-tocopherol, red yeast rice, and olive oil polyphenols. A review of the literature. *Altern Med Rev* 2001; 6:248.
- Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med* 2010; 170:1722.
- Nestel PJ, Connor WE, Reardon MF, *et al.* Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest* 1984; 74:82.
- Mori TA, Burke V, Puddey IB, *et al.* Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1085.
- Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, *et al.* Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312:1210.
- Farvid MS, Ding M, Pan A, *et al.* Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; 130:1568.
- Lissin LW, Cooke JP. Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1403.
- Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333:276.
- Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, *et al.* Plant-derived estrogens relax coronary arteries in vitro by a calcium antagonistic mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1977.
- Chan YH, Lau KK, Yiu KH, *et al.* Isoflavone intake in persons at high risk of cardiovascular events: implications for vascular endothelial function and the carotid atherosclerotic burden. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:938.
- Tangney CC, Rasmussen HE. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15:324.
- Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, *et al.* Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:895.
- Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, *et al.* The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:333.
- Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, *et al.* Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:740.
- Sahebkar A. Effects of resveratrol supplementation on plasma lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2013; 71:822.
- Del Gobbo LC, Falk MC, Feldman R, *et al.* Effects of tree nuts on blood lipids, apolipoproteins, and blood pressure: systematic review, meta-analysis, and dose-response of 61 controlled intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:1347.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279.
- Fraser GE, Sabaté J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992; 152:1416.
- Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, Manson JE. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1382.
- Bao Y, Han J, Hu FB, *et al.* Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2013; 369:2001.
- Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:278.
- Hartley L, Flowers N, Holmes J, *et al.* Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD009934.
- Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K, *et al.* Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA* 2006; 296:1255.
- Arab L, Khan F, Lam H. Tea consumption and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1651S.
- Klingberg S, Ellegård L, Johansson I, *et al.* Dietary intake of naturally occurring plant sterols is related to a lower risk of a first myocardial infarction in men but not in women in northern Sweden. *J Nutr* 2013; 143:1630.
- Miettinen TA, Puska P, Gylling H, *et al.* Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333:1308.
- Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ. AHA Science Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for health-care professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103:1177.

RÉFÉRENCES

30. Weingärtner O, Lütjohann D, Ji S, *et al.* Vascular effects of diet supplementation with plant sterols. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1553.
31. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, *et al.* Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med* 2011; 124:841.
32. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, *et al.* Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009; 119:1093.
33. Paletas K, Athanasiadou E, Sarigianni M, *et al.* The protective role of the Mediterranean diet on the prevalence of metabolic syndrome in a population of Greek obese subjects. *J Am Coll Nutr* 2010; 29:41.

CORRESPONDANCE

Dr. THIERRY MULLER

Centre de Cardiologie du Bauloy
Rue du Bauloy 95
B-1340 Ottignies-Louvain-la-Neuve

Consultant service de Cardiologie
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
mul3@mac.com

Le révisionnisme et le négationnisme du bénéfice vs. risque des statines dans l'athérosclérose

Michel P. Hermans

Revisionism and negationism of the benefit/risk balance of statins in atherosclerosis

The current, scientifically-unfounded revisionist trend directed against the entire class of statins poses a series of problems with respect to the immediate clinical management, including strengthening of drug adherence, while exposing patients who would interrupt their treatment to a sudden upsurge in fatal and non-fatal risk of incident cardiovascular disease.

KEY WORDS

Statins, cholesterol, revisionism, myalgia

Le courant révisionniste actuel et scientifiquement infondé qui est dirigé contre la classe toute entière des statines pose une série de problèmes de prise en charge cliniques immédiats (dont le renforcement de l'adhérence médicamenteuse), et expose les patients qui seraient amenés à interrompre intempestivement leur traitement à une recrudescence brutale du risque fatal et non fatal de maladie cardiovasculaire incidente.

Que savons-nous à ce propos ?

Plusieurs voix s'élèvent actuellement pour remettre en cause, le rôle, l'efficacité et l'innocuité de la prise de statines

Que nous apporte cet article ?

Il permet de démonter les mécanismes des révisionnistes anti statine

What is already known about the topic?

There are currently several voices calling into question the role, efficacy, and safety of statin intake.

What does this article bring up for us?

The article attempts to dismantle the mechanisms of anti-statin revisionists.

Depuis quelques années, un courant révisionniste dirigé contre la classe des statines (essentiellement les statines délivrables sous ordonnances) est apparu, largement relayé par divers media, affectant à la fois les patients, leur entourage, et les intervenants médicaux et para-médicaux. Ce mouvement anti-statines remet régulièrement en question une série de notions, pourtant formellement établies au plan scientifique, notamment (i) l'évidence épidémiologique et clinique du rôle néfaste du cholestérol total ou de basse densité (LDL-C) dans la genèse et la progression de la forme commune d'athérosclérose des vaisseaux sanguins, en particulier au niveau macrovasculaire (e.a. coronarien & cérébrovasculaire) ; (ii) le rapport risques-bénéfices lié à l'administration de statines (destinées à baisser le LDL-C, cible primaire de la classe) chez des patients à haut risque cardiovasculaire, tant en prévention cardiovasculaire primaire que secondaire ; et (iii) les bénéfices présumés de thérapies alternatives non basées sur des statines de prescription.

Ce révisionnisme scientifique contribuerait pour certains de ses partisans à re-évaluer de manière légitime les connaissances existantes sur la base de l'évidence disponible et les faits scientifiques accumulés au cours de nombreuses années d'utilisation des statines. Un exemple de ce type de révision est fourni par la meilleure connaissance de l'effet diabétogène (par ailleurs léger) induit chez certains patients à risque (notamment les patients avec trouble de l'homéostasie glucidique pré-existante (« pré-diabétiques »)) par la mise sous statines ou par l'usage de statines puissantes et/ou fortement dosées, effet qui n'était pas nécessairement bien connu ni documenté au début de l'utilisation de cette classe.

Le courant révisionniste principal est néanmoins essentiellement constitué d'une distorsion illégitime de la connaissance scientifique sur le rôle du cholestérol et sur l'effet des statines, de sorte que certaines données apparaissent dans une lumière plus ou moins favorable. Ce révisionnisme scientifique, innocent ou illégitime, fait appel à l'intellect par des techniques illégitimes au discours scientifique pour faire progresser une certaine vision « scientifique » à charge (des statines) et à décharge (du cholestérol total ou LDL). Le révisionnisme anti-statines questionne globalement le rôle pathogène du cholestérol; l'utilité d'abaisser plus ou moins fortement le LDL-C; l'efficacité clinique des statines en général et leur sécurité d'utilisation à court, moyen et long terme, notamment en terme de myalgies. Les révisionnistes réfutent en bloc la linéarité de l'effet clinique bénéfique de l'abaissement du LDL-C obtenu par la classe tout entière (effet d'ailleurs étendu à l'addition d'ézétimibe ou l'usage d'inhibiteur de la PCSK9).

Un argument de poids dans le climat actuel néfaste est fourni par la survenue plus qu'occasionnelle de myalgies (avec ou sans élévation des CPK) chez une minorité de patients plus sensibles à la classe, soit en terme d'efficacité à abaisser le LDL-C, à générer des SAMS (*statin-associated muscle symptoms*), ou les deux. Ces myalgies ont également été favorisées par le recours à des doses plus fortes et/ou des statines plus puissantes, ou par d'éventuelles interactions médicamenteuses. La prévalence de l'intolérance musculaire aux statines (réelle ou psychologique), a ainsi progressé de manière quasi-épidémique dans les années qui sont suivies par la couverture médiatique large du déni de leurs bénéfices cliniques et/ou de la surévaluation des risques liés à leur utilisation chronique.

Comme tout courant révisionniste ou négationniste, leurs zéloteurs utilisent diverses techniques incluant la tromperie pure et simple, le déni, la relativisation, la banalisation et la présentation de documents ou d'évidence falsifiés

comme authentiques. Ce courant fournit également des raisons ingénieuses, mais invraisemblables, de se méfier des sources et documents scientifiques authentiques, et attribue ses propres conclusions aux sources déclarant le contraire, lorsqu'il ne s'agit pas de manipulations de séries statistiques pour soutenir un point de vue donné délibérément erroné et/ou omettre des données opposées.

Qui bénéficie du révisionnisme des statines? En premier lieu le révisionniste lui-même, sous forme de reconnaissance médiatique et de gains commerciaux (notamment liés à la vente d'ouvrages destinés au grand public). Ensuite les médias qui relaient les courants révisionnistes, en leur attribuant un temps d'antenne disproportionné par rapport à d'éventuels contradicteurs scientifiques, sont également complices dans la mesure où l'usage très répandu des statines dans la population générale leur assure une audience garantie, constituée des patients (et de leurs proches) qui seront capturés en terme d'audimat, surtout si le contenu de l'information est de caractère anxigène, caractéristique des émissions diffusées dans des créneaux horaires de grande écoute et faisant la part bonne aux révisionnistes et négationnistes. Les nombreux autres bénéficiaires comportent les fournisseurs de thérapies alternatives scientifiquement validées (médicamenteuses ou aliments fonctionnels, ou de thérapies complémentaires réduisant l'intolérance musculaire) ou de pseudo-alternatives (souvent sous forme de solutions alimentaires ou médicamenteuses basées sur des allégations générales), voire des détaillants en officine. On peut même cyniquement considérer qu'une diminution à grande échelle de l'usage des statines de prescription pourrait dans un premier temps alléger certains coûts sanitaires liés aux médicaments, voire même de soulager le régime des pensions via la surmortalité qui découlerait de l'abandon des statines chez des sujets à risque, surmortalité non négligeable qui a pu être estimée récemment en France.

En conclusion, on retiendra que le courant révisionniste actuel et scientifiquement infondé dirigé contre la classe des statines pose une série de problèmes de prise en charge cliniques immédiats (dont le renforcement de l'adhérence médicamenteuse), et expose les patients qui seraient amenés à interrompre intempestivement leur traitement à une recrudescence brutale du risque fatal et non fatal de maladie cardiovasculaire incidente.

RÉFÉRENCES

1. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering-are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003;24:225-48.
2. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, *et al.*: The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:B2376.
3. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, *et al.*, the IMPROVE-IT Investigators: Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): Comparison of Ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156:826-32.
4. CTT-Cholesterol treatment trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
5. CTT-Cholesterol treatment trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
6. CTT-Cholesterol treatment trialists' (CTT) Collaborators: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
7. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, *et al.* ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
8. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarencio P, Assmann G, *et al.* for the Residual Risk Reduction Initiative (R3i). Residual macrovascular risk in 2013: What have we learned? *Cardiovasc Diabetol* (2013)
9. Fruchart J-C, Sacks F, Hermans MP, *et al.* for the Residual Risk Reduction Initiative. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(suppl):1-34.
10. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, *et al.* American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:e50-103.
11. Hermans MP, Fruchart JC. Reducing vascular events risk in patients with dyslipidaemia: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2011;2:307-23.
12. Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJM, *et al.*: The controversies of statin therapy. Weighing the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:875-81.
13. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, *et al.*, Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. A meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
14. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-71.
15. Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
16. von Eckardstein A, Sibling RA. Possible contributions of lipoproteins and cholesterol to the pathogenesis of diabetes mellitus type 2. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:26-32.
17. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, *et al.*, the TNT Steering Committee Members and Investigators: Treating to new targets (TNT) study: Does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93:145-8.

CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL P. HERMANS

MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert (SocSc)

Cliniques universitaires Saint-Luc

Endocrinologie & nutrition

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

michel.hermans@clouvain.be

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. LIXIANA 15 MG - LIXIANA 30 MG - LIXIANA 60 MG, COMPRIMÉS PELLIJOLÉS
COMPOSITION : Lixiana 15 mg : chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate) Lixiana 30 mg : chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate) Lixiana 60 mg : chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate)
- FORME PHARMACÉUTIQUE : Comprimé pelliculé - INDICATIONS : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. POSOLOGIE : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETE) : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEV) et la prévention de la récurrence d'ETE, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (par exemple chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FANV et les ETE, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 50 ml/min) ; poids faible < 60 kg ; traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole. Synthèse de la posologie dans la FANV et les ETEV (TVP et EP) : Dose recommandée : 60 mg en 1 seule prise par jour. Dose recommandée : 30 mg en 1 seule prise par jour. Dose recommandée : 15 mg en 1 seule prise par jour. Chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale : Modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min) : 30 mg en 1 seule prise par jour ; Poids faible (< 60 kg) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Inhibiteurs de la P gp (Ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Outils d'aide à la dose : En cas d'outil d'aide à la dose de Lixiana, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre deux fois la dose prescrite le même jour pour compenser une dose oubliée.

Relais du traitement par Lixiana : Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEV. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Relais par Lixiana : De Antivitamine K (AVK) à Lixiana : Arrêter l'AVK et commencer le traitement par Lixiana lorsque l'INR International Normalised Ratio) est $\leq 2,5$. De Anticoagulants oraux autres que les AVK (dabigatran, rivaroxaban) à Lixiana : Arrêter le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban et commencer le traitement par Lixiana au moment prévu de la prochaine dose de l'anticoagulant oral. De Anticoagulants parentéraux à Lixiana : Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. Anticoagulants par voie sous-cutanée (BPM, fondaparinux) : arrêter l'anticoagulant sous-cutané et commencer le traitement par Lixiana au moment de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant sous-cutané. Héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse : arrêter la perfusion et commencer le traitement par Lixiana 4 heures plus tard. Relais du traitement de Lixiana : De Lixiana à Antivitamine K (AVK) : Il convient d'évaluer le risque d'anticoagulation insuffisante lors du relais de Lixiana par un AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Option par voie orale : chez les patients recevant une dose de 60 mg, administrer une dose de Lixiana de 30 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Chez les patients recevant actuellement une dose de 30 mg (en raison d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée à sévère [ClCr de 15 à 50 ml/min], poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P gp), administrer une dose de Lixiana de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'établir rapidement un INR stable compris entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de l'AVK et du fait que le patient recevait ou non antérieurement un AVK et d'utiliser un algorithme valide de traitement par AVK guidé par l'INR conformément à la pratique locale. Une fois un INR $\geq 2,0$ atteint, le traitement par Lixiana doit être arrêté. Chez la majorité des patients (85 %), un INR $\geq 2,0$ doit pouvoir être atteint dans les 14 jours de traitement concomitant par Lixiana et AVK. Après 14 jours, il est recommandé d'arrêter Lixiana et de continuer à ajuster la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3. Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne de Lixiana afin de minimiser l'effet de Lixiana sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par Lixiana et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesurée après la dose de Lixiana. Option par voie parentérale : arrêter le traitement par Lixiana et administrer un anticoagulant par voie parentérale et l'AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Une fois un INR stable $\geq 2,0$ atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK. De Lixiana à Anticoagulants oraux autres que les AVK : Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant non AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. De Lixiana à Anticoagulants parentéraux : Ces agents ne doivent pas être administrés simultanément. Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant parentéral au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Populations particulières :

Évaluation de la fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Lixiana afin d'exclure les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de Lixiana chez les patients ayant une ClCr de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une ClCr > 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation de Lixiana chez les patients présentant une augmentation de la clairance de la créatinine. La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments). La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (ClCr en ml/min) pendant le développement clinique de Lixiana était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : Pour la créatinine en $\mu\text{mol/l}$: $(1,23 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} \times 0,85 \text{ pour les femmes})) / (\text{créatininémie [}\mu\text{mol/l]})$ Pour la créatinine en mg/dl : $(1,40 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} \times 0,85 \text{ pour les femmes}) / (72 \times \text{créatininémie [mg/dl]})$ Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la ClCr des patients avant et pendant le traitement par Lixiana. Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 60 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. L'utilisation de Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 15 ml/min) ou sous dialyse. Insuffisance hépatique : L'utilisation de Lixiana est contre indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lixiana n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Lixiana doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT > 2 x LSN) ou de la bilirubine totale $\geq 1,5$ x LSN étaient exclus des études cliniques.

Lixiana doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Lixiana. Poids : chez les patients pesant ≤ 60 kg, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Patients âgés : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Sexe : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Administration concomitante de Lixiana avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) : Chez les patients recevant de façon concomitante Lixiana et les inhibiteurs de la P gp suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'arimodone, de quinine ou de vérapamil. L'utilisation de Lixiana avec d'autres inhibiteurs de la P gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été évaluée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Lixiana chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

	Prix Public	VIPO	Actif	Supplément
LIXIANA® 15mg 10cp	31,91	5,10	8,58	0,00
LIXIANA® 30mg 28cp	77,69	7,80	11,80	0,00
LIXIANA® 30mg 98cp	249,47	9,70	14,70	0,00
LIXIANA® 60mg 28cp	77,69	7,80	11,80	0,00
LIXIANA® 60mg 98cp	249,47	9,70	14,70	0,00

prix valables à partir du 1er octobre 2016

INDIQUÉ* DANS:

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque
- Traitement de la TVP et de l'EP**
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP**

NOUVEAU en anticoagulation LIXIANA®

Seul LIXIANA® combine:

- Efficacité prouvée vs warfarine^{1,2}
- Réduction supérieure des saignements majeurs (FANV) et cliniquement significatifs (TEV) vs warfarine bien contrôlée^{1,2,3***}
- Une prise par jour dans toutes les indications³



* chez les patients adultes ** après au moins 5 jours d'utilisation d'anticoagulant parentéral *** En cas de FANV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 était l'incidence des saignements majeurs adjudiqués par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée. Dans le cas de la TEV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude Hokusai-TEV était l'incidence des saignements cliniquement significatifs adjudiqués (comprenant les saignements majeurs et les saignements non-majeurs cliniquement significatifs) par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée.

pharmacologique du produit, l'utilisation de Lixiana peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9, Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro intestinal, génito urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/ de l'hématocrite pourront permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple, en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menaçants et/ou mortels et/ou nécessitant des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de éphémères ou de pontillonnements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Des complications communes, secondaires à une insuffisance sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, www.afmps.be, adversedrugreactions@afmps.be - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 Août 2016

Références:

1. Giugliano RP et al. NEJM 2013;369(22):2093-2104. 2. The Hokusai-VTE Investigators. NEJM 2013;369(15):1406-1415. 3. LIXIANA®, résumé des caractéristiques du produit, 12 août 2016.

FANV: fibrillation auriculaire non valvulaire; EP: embolie pulmonaire; TVP: thrombose veineuse profonde; TEV: Thrombo-Embolie Veineuse.

LIPITOR® TOTALIP®

LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 9,21	TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 9,72
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 15,23	TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 13,62
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 10,78	TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 12,04
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 24,53	TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 25,59
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 24,53	TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 25,50
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 24,51	TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 25,11

PROTECTION cardiovasculaire pour vos patients hyperlipidémiques¹⁻¹¹



Parce que l'avenir appartient à vos patients

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lipitor 10 mg comprimés pelliculés - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Totalip 10 mg comprimés pelliculés - Totalip 20 mg comprimés pelliculés - Totalip 40 mg comprimés pelliculés - Totalip 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Hypercholestérolémie : Lipitor/Totalip est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor/Totalip est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des événements cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Avant de commencer un traitement par Lipitor/Totalip, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor/Totalip. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant généralement atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :** Le traitement par Lipitor/Totalip doit débiter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur. **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique :** Lipitor/Totalip doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale. - Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables :** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor/Totalip; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante: fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); infections indétérminées (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent: nasopharyngite. Affections hématologiques et du système lymphatique : Rare: thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent: réactions allergiques. Très rare: anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent: hyperglycémie. Peu fréquent: hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent: cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent: céphalées. Peu fréquent: vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare: neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent: vision floue. Rare: troubles visuels, de l'oreille et du labyrinthe. Peu fréquent: acouphènes. Très rare: perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent: douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent: constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent: vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent: hépatite. Rare: cholestase. Très rare: insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent: urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare: oedème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent: myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent: douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare: myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée: myopathie nécrasante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare: gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent: malaise, asthénie, douleur thoracique, oedème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent: anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent: leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor/Totalip. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor/Totalip. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor/Totalip, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor/Totalip (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique :** Les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans traités par l'atorvastatine ont présenté, en matière d'effets indésirables, un profil similaire à celui des patients traités par le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les deux groupes, quelle que soit l'évaluation de leur causalité, étaient des infections. Aucun effet cliniquement significatif sur la croissance et la maturité sexuelle n'a été observé lors d'une étude d'une durée de 3 ans basée sur l'évaluation de la maturité et du développement global, sur l'évaluation du stade de Tanner et sur les mesures de la taille et du poids. Chez les patients pédiatriques, le profil de sécurité et de tolérance était similaire au profil de sécurité de l'atorvastatine connu chez les adultes. La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 520 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 121 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 392 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant sont identiques à ceux chez l'adulte. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines - Troubles sexuels. - Dépression. - Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). - Diabète sucré: la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184082 - Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en fioles): BE307727 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184073 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en fioles): BE307736 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184064 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en fioles): BE307745 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE232933 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en fioles): BE307754 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401064 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en fioles): BE401073 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401091 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en fioles): BE401107 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401116 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en fioles): BE401125 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401143 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en fioles): BE401152 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION: LIPITOR :** Date de première autorisation: Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg: 23 juin 1997 - Lipitor 80 mg: 11 mars 2002 - Date de renouvellement de l'autorisation: 30 mars 2013. **TOTALIP :** Date de première autorisation: 12 octobre 2011 - Date de renouvellement de l'autorisation: 30 mars 2013 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 11/2016. Sur prescription médicale

UNE STATINE AU-DELÀ DE 80 ANS : EST-CE RAISONNABLE ET UTILE ?

Benoit Boland

Statins in patients over 80: reasonable and useful?

The association between cholesterolemia and cardiovascular events decreases with aging, is neutral at the age of 75, and is reversed in octogenarians. To date, no randomized controlled trial has assessed the effects of statins in persons over 80 who, moreover, are a very heterogeneous population. In a patient aged 80 and older, the assessment of functional status, life expectancy, and preferences is essential when considering a preventive therapy (e.g. a statin). While scientific evidence is lacking, common sense suggests that, in patients aged 80 and older, a statin should be prescribed in secondary prevention patients with a life expectancy exceeding 1 year. It also suggests withholding or withdrawing a statin therapy in primary prevention patients (including patients with type 2 diabetes), regardless of their cholesterolemia, which should not be measured.

KEY WORDS

Octogenarians, reverse epidemiology, heterogeneity, life expectancy, statin, appropriate prescribing

What is already known about the topic?

The benefit of statins in the prevention of cardiovascular accidents is no longer to be demonstrated in "classic" patients. Nevertheless, the question remains open in patients over 80 years.

What does this article bring up for us?

The article reports on an appropriate and reasoned statin prescription in patients aged 80 and older.

L'association entre cholestérolémie et accidents cardiovasculaires s'estompe avec l'âge, s'annule vers 75 ans, puis s'inverse au 4^{ème} âge. Au 4^{ème} âge, les essais cliniques randomisés sur les effets des statines sont inexistants, et les patients sont très hétérogènes. Chez un patient de 80 ans et plus, l'évaluation de l'état fonctionnel, de son espérance de vie résiduelle et de ses préférences est essentielle lorsqu'un traitement préventif, une statine par exemple, est envisagé. En l'absence de preuves scientifiques solides, le bon sens suggère de cibler au 4^{ème} âge la prescription d'une statine chez les patients en prévention secondaire dont l'espérance de vie dépasse un an, et de ne pas prescrire de statine chez les patients en prévention primaire (y compris les diabétiques), quelle que soit leur cholestérolémie, qu'il convient de ne pas mesurer.

Que savons-nous à ce propos ?

L'intérêt des statines pour la prévention des accidents cardiovasculaires n'est plus à démontrer chez les patients « classiques ». Néanmoins la question reste ouverte chez les patients de plus de 80 ans.

Que nous apporte cet article ?

Cet article fait le point sur une prescription appropriée et raisonnée des statines chez les patients de 80 ans et plus.

Quelle place donner aux statines dans la prévention cardiovasculaire (CV) chez les patients du 4^{ème} âge ? La question en génère d'autres. Comment intégrer les spécificités d'un patient de 80 ans et plus dans le processus de décision concernant la (non-)prescription d'une statine ? Quels sont au 4^{ème} âge les liens entre cholestérolémie et accidents CV, entre statines et bénéfices CV, entre statines et effets secondaires ? Quelle est la proportion des patients du 4^{ème} âge qui sont sous statines ? Au-delà de ce pourcentage, y-a-t-il plus souvent prescription inappropriée de statines par excès ou par défaut ?

COMMENT INTÉGRER LES SPÉCIFICITÉS DES PATIENTS DU 4^{ÈME} ÂGE ?

Les patients de 80 ans et plus sont à l'évidence fort différents des plus jeunes, sur les plans du cholestérol circulant, des artères et de la santé. Au cours du vieillissement, la cholestérolémie diminue

modérément (la fraction HDL restant stable et la fraction LDL diminuant), mais est souvent influencée par l'inflammation et la dénutrition. Les artères présentent des signes d'athérosclérose et d'artériosclérose : aucune n'est indemne d'avoir traversé huit décennies et conduit le sang propulsé par plus de 3 milliards de battements cardiaques. À proprement parler, il n'y a donc pas de prévention artérielle primaire au 4^{ème} âge. La santé des octogénaires, même si les accidents CV augmentent exponentiellement avec l'âge, dépend moins des maladies non cardio-vasculaires que des autres telles que les maladies dégénératives, infectieuses ou cancéreuses.

Les patients de 80 ans et plus sont surtout fort différents les uns des autres. Certains sont en bonne forme physique et mentale, d'autres sont fragiles (leur santé pourrait se dégrader suite à un événement stressant), d'autres enfin sont dépendants voire grabataires. L'échelle de fragilité clinique canadienne propose une évaluation rapide de la robustesse/fragilité des patients âgés en fonction de leur posture et leur démarche (Figure 1) (1).

Figure 1 : Clinical frailty scale : a global clinical measure of fitness and frailty in elderly people (d'après la publication de Rockwood K et al. (1))

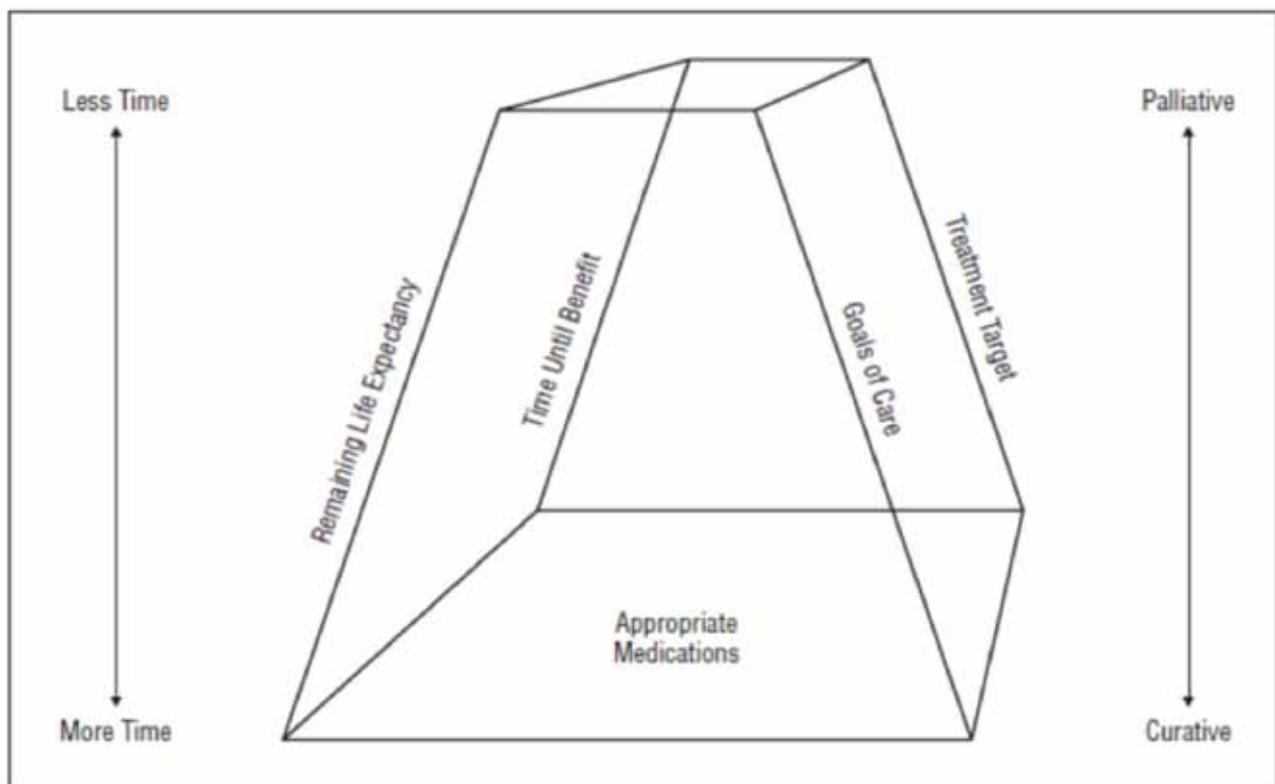


Canadian study of health and ageing score.

L'évaluation de l'espérance de vie résiduelle et de la finalité des traitements (projet curatif ou palliatif) est un paramètre important à prendre en compte au 4^{ème} âge lors de la prescription d'un médicament à visée préventive telle qu'une statine (modèle de la pyramide tronquée) (Figure 2) (2). Il est illogique d'instaurer une statine, voire de la poursuivre, pour des patients dont l'espérance de vie est probablement inférieure à un an. Une récente (et la première du genre) étude randomisée de « déprescription » de statine (cette déprescription

étant l'intervention, et la poursuite de la statine le bras contrôle) a montré dans le bras intervention un temps de survie inchangé (en prévention secondaire comme primaire) et une qualité de vie significativement améliorée chez 381 patients (74±11 ans, maladie CV ischémique 58%, cancer 48%, démence 22%) dont l'espérance de vie était estimée à moins d'un an (3).

Figure 2 : Modèle de la pyramide tronquée, schématisant les axes généraux et le niveau du patient à considérer pour viser une prescription médicamenteuse appropriée chez les patients âgés (d'après la publication de Holmes HM *et al.* (2))



Le modèle montre que les quatre paramètres d'une décision médicale médicamenteuse forment une pyramide, qui représente la diversité des niveaux (plans horizontaux) de la prescription appropriée. Au sommet se situent les patients dont l'espérance de vie est limitée : les médicaments devraient sans délai apporter un bénéfice, le plan de soin étant palliatif et les objectifs thérapeutiques symptomatiques. A partir du sommet tronqué, et en se déplaçant vers la base de la pyramide, la surface des prescriptions médicamenteuses appropriées s'étend dans la mesure où l'espérance de vie du patient s'allonge : le délai jusqu'au bénéfice clinique du médicament peut être plus long, le plan de soin étant plus agressif, et les objectifs thérapeutiques plus préventifs. La base de la pyramide représente l'ensemble des médicaments qui sont appropriés selon les critères actuels pour les patients de 65 ans et plus (listes STOPP et START).

QUELLE EST L'ASSOCIATION AU 4^{ÈME} ÂGE ENTRE CHOLESTÉROLÉMIE ET ACCIDENTS CV ?

La réponse à cette question est surprenante puisque les études de cohorte chez les personnes de 80 ans et plus ont le plus souvent montré un effet protecteur d'une cholestérolémie élevée (> 250 mg/dl). L'étude Leiden 85+ a suivi de 1987 à 1996 un groupe de 750 résidents âgés de plus de 85 ans (4). Répartis en trois groupes selon leur cholestérolémie (spontanée, c'est-à-dire sans statine) au début du suivi, le groupe dont la cholestérolémie était élevée (> 252 mg/dl) a montré une mortalité globale inférieure (HR 0.64) à celle du groupe avec cholestérolémie dite favorable (< 195 mg/dl) : une association inverse a donc été observée entre le cholestérol total et la mortalité toutes causes, et ce après ajustement pour l'âge, le sexe et les facteurs de risque CV. Cette association inversée est restée statistiquement significative après exclusion des décès survenus durant la première année de suivi (la cholestérolémie étant abaissée chez des patients en fin de vie). Une étude parue en 2011 chez 325 personnes de 85 ans et plus, suivies durant 14 ans, a également montré qu'un cholestérol total élevé était associé à une mortalité diminuée, à la fois CV et non-CV (5). Récemment, a été publiée une étude japonaise qui a suivi durant 10 ans un groupe de 207 patients de 85 ans et plus, classés selon leur cholestérolémie (<175 ; 176-208, ≥ 209 mg/dl) (6). À nouveau, la mortalité a été plus basse (HR 0.6) dans le groupe avec cholestérolémie totale élevée par rapport au groupe avec cholestérolémie basse. Après ajustement, la mortalité était diminuée de 0.9% pour chaque 1 mg/dl d'augmentation du cholestérol total. Il apparaît donc qu'au 4^{ème} âge une cholestérolémie élevée est associée à une meilleure survie. Les mécanismes sous-jacents restent peu connus. Un cholestérol élevé pourrait être un marqueur de robustesse. Cette « épidémiologie inverse » du grand âgé est bien connue pour d'autres facteurs de risque CV tels que la pression artérielle et le poids (7).

QUELS BÉNÉFICES PEUT APPORTER UNE STATINE CHEZ LES PATIENTS DE 80 ANS ET PLUS ?

La plupart des essais cliniques randomisés sur les effets des statines ont exclu les patients de 75 ans et plus. Il n'existe donc pas de méta-analyse ou de revue systématique sur la place des statines après 75 ans. Aucune des recommandations nationales et internationales (guidelines) publiées depuis 2000 n'adresse la question spécifique du 4^{ème} âge. HPS a étudié des patients (40-80 ans) à haut risque CV (antécédent CV ischémique ou diabète associé à d'autres facteurs de risque) chez lesquels une réduction de 25% d'accident CV majeurs (décès CV, infarctus ou AVC non-fatal) a été observée dans le bras simvastatine 40 mg/j, réduction qui fut semblable (- 25%) dans le

sous-groupe des patients de 70-80 ans (8). L'étude PROSPER, quant à elle, a inclus des patients âgés de 70 à 82 ans (75±3.3 ans), en prévention secondaire (n=2.500) ou primaire (n=3.300) (9). Au terme de trois années, le bras pravastine 40 mg/j a présenté moins d'accidents CV (-15 % ; p=0.01) [coronariens (-19 % ; p<0.01) mais pas cérébraux (+3%, p=0.81)]. Les analyses de sous-groupes sont intéressantes : tout le bénéfice coronarien a concerné la prévention secondaire (RRR 22%, NST 23/an), les hommes, et les sujets dont le HDL-C < 55 mg/dl. En d'autres termes, la statine a été sans utilité chez les personnes sans antécédent d'accident CV, chez les femmes, et chez les sujets dont le HDL-C > 55 mg/dl. Enfin, JUPITER, une étude dite de prévention primaire, a proposé une analyse du sous-groupe de 5.695 patients de 70 ans et plus (74±3 ans) parmi lesquels l'incidence annuelle d'un événement CV majeur (décès CV, infarctus ou AVC non-fatal) a été légèrement diminuée dans le bras statine (0.96 vs. 1.55 %, non-significatif). Le bénéfice par la statine a principalement été observé chez les patients avec syndrome pluri-métabolique (10). En conclusion, nous ne disposons d'aucune information pertinente chez des patients de 80 ans et plus.

QUELS INCONVÉNIENTS PEUT INDUIRE UNE STATINE CHEZ LES PATIENTS DE 80 ANS ET PLUS ?

Puisque les bénéfices apportés par les statines sont tout au plus faibles au grand âge, il convient d'être attentif à leurs effets secondaires potentiels. Des myalgies sont assez communes (5 %) au long cours. Une enquête par Internet auprès des patients prenant ou ayant pris une statine (61 ans en moyenne) a révélé que 29% se plaignaient de troubles musculaires sous statine et que ces troubles étaient la principale cause d'arrêt de la médication (11). Les patients au 4^{ème} âge sont théoriquement plus à risque de présenter des problèmes musculaires sous statine, vu entre autres l'altération de la fonction rénale, la sarcopénie, et la poly-médication. Les statines à leur tour peuvent précipiter faiblesse musculaire et chutes. Sur le plan cognitif, il n'a pas été mis en évidence d'effet des statines (positif ou négatif) dans les grands essais cliniques, mais les études sur cette question n'ont pas inclus de patients fort âgés (12). Une étude chez 171 personnes de 35 à 86 ans se plaignant de troubles de la mémoire ou de la concentration apparus sous statine, 90% de celles qui ont interrompu leur statine ont rapporté une amélioration de leurs difficultés cognitives en quelques jours ou semaines. Les 19 personnes qui ont repris une statine ont montré une récurrence de ces difficultés (13). Il semble qu'il existe une relation entre ces symptômes cognitifs et la posologie/puissance de la statine. Dans une étude chez des patients avec troubles cognitifs (MCI ou démence modérée), l'arrêt de la statine a été associé à une amélioration des performances

cognitives (MMSE passé de 18.8 à 22.4 sur 30, $p < 0.001$) (14). Enfin, les statines peuvent occasionner des interactions médicamenteuses importantes par la voie des cytochromes. La liste des médicaments avec lesquels les statines interagissent est longue ($n > 200$; clopidogrel, vérapamil, nifédipine, amiodarone digoxine pour ne citer que des médicaments du système cardio-vasculaire).

QUELLE EST LA PROPORTION DES PATIENTS DE 80 ANS ET PLUS À QUI NOUS PRESCRIVONS UNE STATINE ?

Elle est élevée, variant entre 20 et 40% selon les populations et les pays. En Belgique, elle est de 21% dans l'étude COME-ON menée en MRS (1.139 résidents, 87 ans, 9 médicaments en médiane), 23% parmi les patients de 75 ans et plus suivis aux Cliniques universitaires Saint-Luc par l'équipe de gériatrie de liaison (413 patients suivie en 2008, 84 ± 5 ans, 7 ± 3 médicaments quotidiens, 36% en prévention CV secondaire), et 32% dans la cohorte BELFRAIL (567 octogénaires, dont 90% à vivant domicile). En Suède, un tiers des patients âgés de 75 à 85 ans est sous statine. Aux USA, l'analyse d'un large échantillon représentatif ($n=13.099$) de la population de 80 ans et plus a révélé qu'une statine était présente en 2012 chez 42% des sujets (prévention primaire : 32%, prévention secondaire : 55%) (15). Une étude de cohorte en Australie, chez des hommes de 70 ans et plus (77 ± 5 ans) indique qu'en *baseline* (2005-2007) 43% prenaient une statine ; le groupe sous statine, dans une analyse par *propensity score*, n'a pas montré après un suivi de 7 ans, un pronostic différent du groupe sans statine en termes de placement en MRS (8 %) ou de décès (21 %) (16).

CHEZ QUELS PATIENTS DU 4^{ÈME} ÂGE UNE STATINE EST-ELLE MANQUANTE OU EN EXCÈS ?

Le *consensus* START et STOPP pour le traitement médicamenteux chronique des patients âgés paru en 2015, adapté en langue française (17), est basé sur les données scientifiques et l'opinion d'experts européens. Il recommande d'initier une statine chez les patients en prévention secondaire qui n'ont pas atteint l'âge de 85 ans (critère START_A5), à moins que leur espérance de vie soit estimée à moins d'un an ; et d'interrompre la statine en prévention primaire (critère STOPP_A1 : pas d'indication). Nos observations chez les 413 patients de 75 ans et plus (84 ± 5 ans) suivis en 2008 aux Cliniques universitaires Saint-Luc par l'équipe de gériatrie de liaison permettent d'évaluer la sous-utilisation et la sur-utilisation de statine. En prévention secondaire ($n=149$, 36%), 35 patients des moins de 85 ans ne recevaient pas de statine (critère START_A5), indiquant une prévalence de 25 % de la sous-utilisation, alors que 28 de ces 149 patients avaient plus de 85 ans ou/et une espérance de vie inférieure à un an (critère STOPP_A1), suggérant une sur-utilisation de statine chez 19% d'entre eux. En prévention primaire, 33 des 264 patients (13%) étaient sous statine (critère STOPP_A1). Selon ces observations, la sur-utilisation de statine était donc plus fréquente que sa sous-utilisation (61 vs. 35).

La controverse du traitement par statine après l'âge de 80 ans reste intense, et le lecteur intéressé appréciera les arguments que se sont échangés un médecin cardiologue et un médecin gériatre (18) et qui ont inspiré ce texte.

RÉFÉRENCES

1. Rockwood K *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-95.
2. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006;166:605-9.
3. Kutner JS, MD, Blatchford PJ, Taylor DH *et al.* Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015 ; doi:10.1001/jamainternmed.2015.0289.
4. Weverling-Rijnsburger AWE, Blauw GJ, Lagaay AM *et al.* Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119-23.
5. Newson RS, Felix JF, Heeringa J *et al.* Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1779-85.
6. Takata Y, Toshihiro Ansai T, Soh I *et al.* Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population. *Clinical Interventions in Aging* 2014;9 293-300.
7. Boland B, Chevalier P. Les facteurs de risque cardiovasculaire sont-ils identiques chez les personnes âgées de 75 ans et plus ? *Minerva* 2010 (septembre) volume 9, numéro 8.
8. Heart Protection Study (HPS) Collaborate Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.

RÉFÉRENCES

10. Glynn RJ, Koenig W, Borge G *et al.* Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average lowdensity lipoprotein cholesterol levels (JUPITER). *Ann Intern Med* 2010;152:488–96.
11. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK *et al.* Understanding statin use in America and gaps in patient education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipid* 2012;6: 208–215.
12. Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJM *et al.* The controversies of statin therapy : weighing the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:875–881.
13. Evans MA, Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: Survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy* 2009;29:800–811.
14. Padala KP, Padala PR, Potter JF. Statins: A case for drug withdrawal in patients with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1214–1216.
15. Johansen ME, Green LA. Statin use in very elderly individuals *JAMA Int Med* 2015; 175 : 1715-16.
16. Gnjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM *et al.* Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. *BMJ Open* 2013;3:e002333. doi:10.1136/bmjopen-2012-002333.
17. Dalleur O, Mouton A, S. Marien S, Boland B. STOPP/ START.V2 : un outil à jour pour la qualité de la prescription médicamenteuse chez les patients âgés. *Louvain Med* 2015; 134 (5): 219-223.
18. Stone NL (Chicago) & Rich MW (St-Louis). Statins in very elderly adults (debate) : controversies in geriatrics and gerontologys. *J Am Geriatr Soc* 2014. DOI: 10.1111/jgs.12788.

CORRESPONDANCE

Pr. BENOIT BOLAND

Cliniques universitaires Saint-Luc

Gériatrie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

Institut de Recherche Santé et Société (IRSS), UCLouvain

benoit.boland@uclouvain.be

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Français

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

www.louvainmedical.be



La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef de la revue Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à isabelle.istasse@uclouvain.be

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clés et « key words »** et sera suivi du **prénom et du nom du ou des auteurs**. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
 1. Que savons-nous à ce propos ?
What is already known about the topic?
 2. Que nous apporte cet article ?
What does this article bring up for us?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

Les **tableaux, graphiques et figures** suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.

Les **photos** devront être enregistrées *sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI*, et envoyées par e-mail.

Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.

Les **références bibliographiques (maximum 15 pour un case report; 20 pour un article original)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple : Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

Pour les **articles de recherche**, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

DIRECTIVES AUX AUTEURS

English

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

www.louvainmedical.be

Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.



The title in French and English are to be accompanied by **keywords** and followed by **the authors' first-name and then surname**. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

The text is to be typed in **1.5** line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

- It is to be accompanied by a **detailed summary in French of no more than 100 words and by a structured abstract in English**, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a **telegraphic-style summary of a few lines**, answering the following questions:
 1. What is already known about the topic?
Que savons-nous à ce propos ?
 2. What does this article bring up for us?
Que nous apporte cet article ?
- It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

The **tables, graphs and figures** followed by their legend are to be reproduced on separate pages.

Photos are to be saved in **JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution**, either on CD-ROM or sent by email.

NB: images taken from the internet will not be of good quality.

Bibliographical references (maximum 15 for a case report; 20 for an original article) are to be numbered **by order of appearance** in the text.

Articles are to be cited according to the rules of the *Index Medicus*. Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Example: Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

Citing books: Buyschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buyschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.

Any **conflicts of interest** must be reported at the end of the text.

For **research articles**, authors are to state that they have complied with the principles relating to the well-being of patients

in accordance with the Declaration of Helsinki, the Belgian law of 22 August 2002 on the rights of patients, and the Belgian law of 7 May 2004 on experiments on human beings.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from isabelle.istasse@uclouvain.be



Atozet 10mg/10mg: € 133,69
Atozet 10mg/20mg: € 143,50
Atozet 10mg/40mg: € 143,50
Atozet 10mg/80mg: € 143,50

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CORONAIRE¹

DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV²



Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol CV: cardiovasculaire

Veillez consulter la notice scientifique du produit avant de prescrire.

- 1) SmPC Atozet, 04/2016.
- 2) Cannon et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire: Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques Prévention des événements cardiovasculaires** ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. **Hypercholestérolémie** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérese des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration Posologie Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérese des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires** L'administration de ATOZET se fera soit \geq 2 heures avant ou \geq 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** La sécurité d'emploi de ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables** Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (\geq 1/10), fréquent (\geq 1/100, < 1/10), peu fréquent (\geq 1/1 000, < 1/100), rare (\geq 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes / Effets indésirables / Fréquence. **Infections et infestations:** Grippe: Peu fréquent. **Affections psychiatriques:** Dépression, insomnie, troubles du sommeil: Peu fréquent. **Affections du système nerveux:** Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies: Peu fréquent. **Affections cardiaques:** Bradycardie sinusale: Peu fréquent. **Affections vasculaires:** Bouffées vasomotrices: Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Dyspnée: Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales:** Diarrhée: Fréquent; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique: Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Acné, urticaire: Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:** Myalgies: Fréquent; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités: Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Asthénie, fatigue, malaise, oedème: Peu fréquent. **Investigations:** Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids: Peu fréquent. **Paramètres biologiques** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT \geq 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4) **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine: **Infections et infestations:** rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique:** thrombopénie. **Affections du système immunitaire:** hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Troubles psychiatriques:** cauchemars. **Troubles du système nerveux:** hypos-thésie, amnésie, neuropathie périphérique. **Affections oculaires:** vision floue, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** acouphènes, perte d'audition. **Affections vasculaires:** hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. **Troubles gastro-intestinaux:** pancréatite, reflux gastro-oesophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires:** hépatite, cholélithiase, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:** alopecie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-oedème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:** myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie néo-crosante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). **Affections des organes de reproduction et du sein:** gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration:** douleur thoracique, algies, oedème périphérique, pyrexie. **Investigations:** leucocyturie. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:** tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines: dysfonction sexuelle; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4); diabète de type II: la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **en Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance - EUOROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles (Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be), **au Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg (Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN1 1 9BU, Royaume-Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés: BE465795; 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés: BE465804; 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés: BE465813; 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés: BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 10/09/2014 **10. DALLÉ DE MISE A JOUR DU TEXTE / D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2016 **Mode de délivrance:** sur prescription médicale.

NEW

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

NEW

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine

