

réalités

n° 374

CARDIOLOGIQUES

Le dossier : Lipidologie

Coordination : E. Bruckert

Billet du mois

Atteintes cardio-pulmonaires de la COVID-19

IM secondaire :
quand proposer un traitement percutané ?



COMITÉ D'HONNEUR

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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

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

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission paritaire : 0127 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 3^e trimestre 2022

Sommaire

Septembre 2022

n° 374



BILLET DU MOIS

- 3 Les limites de la raison : saga**
Épisode 3 :
“Je l’ai su au premier coup d’œil”
F. Diévert

LE DOSSIER

Lipidologie

- 13 Éditorial**
E. Bruckert
- 15 Les recommandations 2021 de la Société européenne de cardiologie : quoi de neuf ?**
J. Ferrières
- 20 La Lp(a), le consensus français**
E. Anglès-Cano
- 23 Hypertriglycéridémie : athérogène ou pas ?**
R. Valero
- 27 L'hypercholestérolémie familiale : les enseignements du registre français REFERCHOL (French Registry of Familial hypercholesterolemia)**
S. Béliard-Lasserre
- 30 Le temps d'exposition au LDL-cholestérol est un déterminant majeur du risque cardiovasculaire**
E. Bruckert, A. Gallo

- 34 La gestion des effets secondaires musculaires des statines**
M. Farnier

- 37 L'effet nocebo des statines : actualités**
A. Gallo, E. Bruckert

- 41 La difficile observance aux statines : l'enseignement de l'étude ESCORTE**
G. Reach

REVUES GÉNÉRALES

- 44 Atteintes cardio-pulmonaires de la COVID-19**
A. Trimaille
- 50 IM secondaire : quand proposer un traitement percutané ?**
D. Attias

Un bulletin d'abonnement est en page 29.
Photomontage de couverture :
©Lightspring/shutterstock.com

Billet du mois

Les limites de la raison : saga

Épisode 3 : “Je l’ai su au premier coup d’œil”

“On conclut quand on est fatigué de réfléchir.”

Loi de Matz



F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Ce billet poursuit une série sur le thème des limites de la raison. Son objectif est de familiariser les médecins avec certains éléments qui limitent l’usage de la raison tels qu’ils ont été découverts puis définis par les psychologues et les sociologues et qui ont comme nom paresse, heuristique, biais cognitifs, influence sociale, difficulté à s’extraire du raisonnement simple ou binaire pour aborder les probabilités et l’incertitude.

Ce billet, comme les précédents, commence par un exercice introduisant le thème développé. Le même exercice sera reproduit dans un billet suivant, car il possède deux possibilités de réponse et une seule sera abordée ici. Pour ceux qui connaissent l’exercice, une des réponses est simple et régulièrement reproduite. Ils se la rappelleront s’ils ont un peu de mémoire. Pour les autres, comme il est rare de la découvrir seul et rapidement, ils liront la réponse dans le paragraphe suivant l’énoncé de la question en fonction d’une loi psychologique dite loi de Matz : “On conclut quand on est fatigué de réfléchir.” Car la paresse, que l’on peut aussi appeler économie d’énergie, est une des principales limites de la raison.

Je n’ai pas trouvé la deuxième réponse possible à cet exercice (ni la première d’ailleurs), celle qui sera dévoilée dans un prochain billet et, de fait, je l’ai découverte par hasard dans un commentaire posté sur Internet par un lecteur de l’exercice. Je ne l’ai jamais revue ailleurs que dans ce commentaire alors que, finalement, elle coule de source et est même plus simple que la première réponse qui sera délivrée ici. Alors il vous reste quelques semaines pour exercer votre sagacité et tenter de trouver la deuxième réponse...

À noter qu’ici de nouveau, la lecture d’un livre *100 petites expériences en psychologie du consommateur : pour mieux comprendre comment on vous influence* de Nicolas Guéguen (**fig. 1**) est particulièrement conseillée ainsi que celle de nombreux articles sur le commerce et les techniques de vente, trouvables sur Internet et dont plusieurs passages de ce billet sont adaptés.

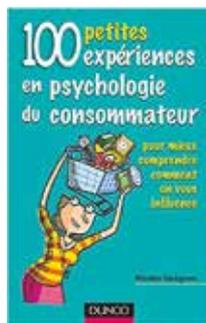


Fig. 1.

Exercice : comment utiliser les nouvelles règles du purgatoire ?

Pour faire face au phénomène de la post-vérité et des infox, au monde de la Trumpitude, les gérants de la vie dans l’au-delà ont décidé, sans en avertir préalablement les mortels, de

I Billet du mois

modifier les règles d'accès au Paradis. En place du gardien qui, depuis plusieurs millénaires, soupesait l'âme du défunt afin de juger si le Bien l'avait emporté sur le Mal dans sa vie terrestre, ils ont décidé que le purgatoire comporterait toujours une pièce avec deux portes, l'une donnant sur l'Enfer, l'autre sur le Paradis, mais devant chacune de ces portes il y aurait dorénavant un gardien et l'un des deux dira toujours la vérité, tandis que l'autre mentira toujours.

Pour un défunt accédant au purgatoire, la nouvelle règle pour accéder au Paradis est donc de poser une question et une seule à un et un seul des deux gardiens afin de pouvoir connaître la porte qui mène au Paradis. Le défunt ne sait hélas pas quel est le gardien qui dit toujours la vérité et quel est le gardien qui ment toujours, un peu comme sur la Terre en quelque sorte, mais en plus, il ne peut poser qu'une seule question et un gardien donné ne peut ni mentir ou dire la vérité aléatoirement. Si le défunt échoue à trouver la bonne porte au terme de cette unique question, il a droit à l'Enfer éternel.

La question posée par l'exercice est donc : *“Quelle question faut-il poser et auquel des deux gardiens pour pouvoir connaître la porte du Paradis ?”*

I Réponse

La réponse classique à cette question est de s'adresser à n'importe lequel des deux gardiens et de lui demander *“Si je demande à l'autre gardien quelle est la porte du Paradis, laquelle me désignera-t-il ?”*. Une fois la réponse formulée par le gardien, il faudra dans tous les cas franchir l'autre porte que celle qu'il a désignée, pour être certain d'être au Paradis.

En effet, si l'on s'adresse au gardien qui dit toujours la vérité, il montrera la porte de l'Enfer puisque c'est celle que désignera le menteur si on lui demande quelle est la porte du Paradis. Si l'on

s'adresse au gardien menteur, il désignera la porte de l'Enfer, puisqu'il sait que le gardien disant la vérité désignera la bonne porte, celle du Paradis, et qu'il ne peut répondre sans mentir. À cette question, chacun des deux gardiens désigne donc la porte de l'Enfer et il faut donc bien prendre l'autre porte que celle désignée. On peut envisager l'option inverse en demandant *“Si je demande à l'autre gardien quelle est la porte de l'Enfer, laquelle me désignera-t-il ?”* et prendre alors la porte désignée par le gardien. Cette deuxième option ne constitue toutefois pas la deuxième solution possible à l'exercice.

Le principe sur lequel repose la question à poser consiste, non pas à savoir si la personne à laquelle on s'adresse est le menteur ou le diseur de vérité, mais à trouver un moyen, un raisonnement, permettant d'annuler l'effet propre d'une seule question directe à un seul gardien. En effet, si je pose la question *“Quelle est la porte du Paradis ?”* à un gardien, je ne peux pas connaître la véracité de sa réponse puisque je ne sais s'il ment ou dit la vérité. Mais si je lui demande ce que répondrait l'autre gardien à cette question, je lui fais, dans tous les cas, répondre l'inverse de la vérité.

Revenons à la difficulté initiale à trouver les solutions à cet exercice et que vous avez probablement vous-même éprouvée en essayant de le résoudre. Réfléchir à cette énigme commence par un blocage plus ou moins long, qui consiste à essayer de savoir par quel moyen on pourrait deviner quel est le gardien qui ment et quel est celui qui dit la vérité. Beaucoup tentent donc de trouver une question qui permettra de résoudre ce premier problème et, de ce fait, la question qu'il est alors envisagé de poser épuise l'unique possibilité de trouver la bonne porte puisqu'elle se concentre sur une seule donnée du problème, la première apparue, à savoir *“qui est le menteur et qui dit la vérité ?”*, et néglige le réel enjeu à savoir *“quelle est la porte du Paradis ?”*. Il est d'ailleurs très difficile

de trouver la question à poser qui permettra de savoir qui ment et qui ne ment pas.

Cette façon de bloquer son raisonnement sur un aspect d'un problème, le premier rencontré, rend compte de divers travers psychologiques qui revêtent divers concepts et noms, tels ceux de quelques biais cognitifs comme le biais d'ancrage, le biais de cadrage et le biais de fixité fonctionnelle (**encadré 1**).

Ce billet sera consacré au biais d'ancrage, le suivant aux biais de cadrage et de fixité fonctionnelle, puis le billet suivant exposera la deuxième réponse possible à l'exercice actuel pour aborder certains éléments relatifs au mensonge.

I Biais ou effet ou heuristique d'ancrage

1. Définitions

L'effet d'ancrage repose sur le fait que l'esprit se laisse influencer inconsciemment par des facteurs environnementaux lors de la réflexion ou de la prise de décision, même si ces facteurs n'ont aucune pertinence pour la réflexion ou la décision en question. Les facteurs environnementaux sont des informations que le décideur trouve dans son environnement parce qu'elles sont mises à sa disposition ou simplement parce qu'elles sont présentes de façon purement fortuite.

Le biais d'ancrage est la tendance à utiliser indument une information comme référence. Il s'agit généralement du premier élément d'information acquis sur un sujet.

Ce biais a été décrit dans les années 1970 par Daniel Kahneman et Amos Tversky. Ces deux experts en psychologie cognitive ont étudié la façon dont les individus font évoluer leur jugement lorsqu'ils sont confrontés à des faits complexes et incertains, notamment en se référant à une information récente, puis en procé-

Pour traiter l'information et prendre des décisions, le cerveau a une tendance naturelle et automatique à fonctionner par approximations et raccourcis, faisant notamment appel à des données ou des situations connues et extrapolant à partir de celles-ci. C'est ce que l'on appelle des heuristiques.

Ce mode de fonctionnement est utile car il permet de gagner du temps et de prendre des décisions sans envisager la totalité des données. Ce mode de fonctionnement est attribué aux origines de la vie. Ainsi, dans cette théorie dite évolutionniste, dans le mode de vie de l'homme préhistorique, de tels raccourcis dans le traitement de l'information étaient nécessaires à sa survie dans son milieu naturel: s'il était attaqué par une bête sauvage, pas besoin de prendre tous les paramètres en compte pour savoir qu'il vaut mieux courir! Les heuristiques sont rapides, utiles et très puissantes... initialement pour nous sauver la vie. Elles peuvent cependant entraîner des erreurs. Dans ce cas, on parle de biais cognitifs qui sont une sorte de fausse-bonne intuition ou d'illusion.

Un biais cognitif est donc un mécanisme inconscient qui fausse le jugement et empêche de prendre une décision rationnelle. Les biais cognitifs sont présents dans de nombreuses situations et près de

200 biais cognitifs ont été répertoriés: 188 dans le codex de John Manoogian.

Les biais cognitifs ne sont pas de simples erreurs, car il s'agit d'erreurs qui nous paraissent intuitivement justes et rationnelles, et elles sont donc d'autant plus difficiles à déceler et à admettre...

Il a été démontré que personne n'est à l'abri des biais cognitifs, quels que soient sa culture, son niveau d'étude ou son métier et que de tels biais n'ont rien à voir avec l'intelligence. Exprimé autrement, on peut dire que si le cerveau est un organe extraordinaire de complexité, il est aussi... paresseux! Sachant qu'il consomme 20 % des dépenses énergétiques, pour en moyenne 5 % du poids du corps, il cherche à limiter sa consommation et donc à fonctionner sur un mode automatique. Il a donc une tendance naturelle à fonctionner par approximations et raccourcis, c'est-à-dire à mettre en œuvre ce que Daniel Kahneman a appelé le système 1. Les biais cognitifs peuvent ainsi être considérés comme des filtres automatiques utilisés à des fins d'économie d'énergie par le cerveau pour traiter l'information et prendre des décisions. À cette aune, les biais sont indispensables et lorsque le biais paraît utile, il est plutôt appelé heuristique.

Encadré 1 : Biais cognitifs et heuristiques (rappels).

dant éventuellement à un ajustement de leurs attitudes et comportements à partir des informations initiales, que ces informations aient un lien direct ou non avec les faits à analyser. Ils ont démontré une hypothèse selon laquelle les premières informations disponibles relativement à un sujet donné agissent en quelque sorte comme une ancre psychologique. À partir de leurs travaux, plusieurs études ont révélé que, même si un individu est exposé à de nouvelles informations qui démontrent que les données passées sont imparfaites, inexactes ou en inadéquation avec une nouvelle situation, il garde en mémoire la première information reçue ou ajuste son jugement à l'aune non seulement des messages actuels mais aussi des messages passés, si imprécis soient-ils. D'autres travaux, comme ceux des chercheurs en cognition A. Furnham et H.-C. Boo, ont découvert que ce biais fonctionne même lorsque les participants à l'étude en ont pris connaissance lors d'un test préalable. Reformulé en 1989 par les psychologues Russo et Shoemaker, l'effet d'ancrage repose sur le fait que nous attribuons plus de valeur à une chose en nous référant à une valeur de départ qui nous est donnée. Lorsque nous devons prendre une décision, notre

cerveau ne retient pas l'ensemble des éléments pertinents : pour simplifier une décision, il ne sélectionne qu'une information à partir de laquelle il va pouvoir comparer toutes les autres.

Le biais d'ancrage a des points communs avec plusieurs autres biais comme ceux de cadrage et de fixation positionnelle qui seront discutés dans un billet ultérieur, mais aussi avec le biais de primauté et le biais de halo.

Le biais de primauté rend compte que l'impression générale que l'on a de quelqu'un ou de quelque chose est davantage influencée par la première information perçue, qu'elle soit bonne ou mauvaise, que par les suivantes. Il pourrait se résumer à "la première impression est souvent la bonne".

Le biais de halo est un mécanisme cognitif qui rend compte qu'à partir de ce que nous savons ou percevons d'une personne, nous concluons sur d'autres points la concernant. En clair, notre cerveau extrapole. Par exemple, si la première impression qu'a produite sur nous une personne a été mauvaise, tous les éléments postérieurs de sa conduite

seront jugés en fonction de cette première impression. Si la première impression sur une personne est favorable, nous allons ensuite interpréter favorablement ce que cette personne dit ou fait. L'effet de halo est une interprétation et une perception sélective d'informations allant dans le sens d'une première impression. Ainsi, il renforce le biais de primauté. Et l'effet de halo pouvant être traduit en langage simple par l'expression "l'habit fait le moine" il explique un des composants de l'effet placebo, lorsque ce dernier est administré par un médecin en blouse blanche.

2. De quelques expériences initiales

Le biais d'ancrage est aussi appelé heuristique d'ancrage et d'ajustement car il met en action le système 1 de la pensée conceptualisé par Daniel Kahneman, système qui permet d'effectuer des jugements rapides sur la base des données acquises et ressenties.

Il intervient particulièrement dans des situations où l'on doit estimer une quantité : le sujet part d'une valeur de référence qui joue comme un point de repère (l'ancre) puis ajuste progressive-

I Billet du mois

ment cette valeur en fonction des informations disponibles. Un effet d'ancrage se produit lorsque l'estimation fournie est largement influencée par la valeur de référence.

Cet effet a été mis en évidence dans une expérience de Tversky et Kahneman publiée en 1974, dans laquelle les expérimentateurs commençaient par tourner une roue de la fortune devant des sujets. La roue, qui aurait dû s'arrêter aléatoirement sur un nombre entre 0 et 100, avait été truquée afin de ne s'arrêter que sur 10 ou sur 65. Les expérimentateurs demandaient ensuite aux sujets de l'étude d'estimer une quantité en pourcentages, et notamment le pourcentage de pays africains membres de l'Organisation des Nations unies. Les sujets de l'étude devaient d'abord indiquer si le nombre sur lequel s'était arrêtée la roue était supérieur ou inférieur au pourcentage à estimer, puis ils devaient estimer le pourcentage exact. Les résultats ont montré que les estimations fournies par les sujets étaient nettement influencées par le nombre – pourtant arbitraire – sur lequel s'était arrêtée la roue : chez les sujets pour lesquels la roue s'était arrêtée sur 10, la médiane des estimations a été de 25 %, alors que chez les sujets pour lesquels la roue s'était arrêtée sur 65, la médiane des estimations a été de 45 %. La première information (le chiffre sur lequel s'est arrêtée la roue), alors même qu'elle n'a aucun rapport avec la question posée, a donc influencé la réponse à cette question, réponse qui s'est donc inconsciemment ajustée à l'information initiale.

L'effet d'ancrage se produit même quand la valeur de référence n'est pas explicite. Par exemple, dans une expérience dont les résultats ont aussi été publiés en 1974, Tversky et Kahneman ont demandé à un groupe de lycéens d'estimer en 5 secondes la valeur du produit $1 \times 2 \times 3 \times 4 \times 5 \times 6 \times 7 \times 8$ et à un autre groupe d'estimer celle du produit $8 \times 7 \times 6 \times 5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1$. Prenez une des deux suites, n'importe laquelle, et essayez

de répondre par vous-même en moins de 5 secondes à la question. Proposez l'autre suite à quelqu'un à côté de vous et demandez-lui sa réponse, puis comparez.

Dans l'expérience de Tversky et Kahneman, la réponse médiane a été 512 dans le premier groupe et 2250 dans le second groupe. La réponse correcte est 40320, mais en 5 secondes, les sujets n'ont pas le temps de faire le calcul de tête et comme ils ont tendance à procéder de façon séquentielle dans ce genre de calcul, l'ancre est donc le produit des premiers chiffres, et cette valeur affecte largement l'estimation du résultat final.

3. 9,99 €

Un grand classique du biais d'ancrage est celui de la prise en compte des chiffres de gauche lorsqu'on lit ou entend le prix d'un article, phénomène qui peut aussi être décrit comme celui des terminaisons des prix par 9 ou par 99 centimes. De multiples expériences ont démontré que lorsqu'un prix se termine par 9 ou par 99 centimes, faisant que, de ce fait, il est beaucoup plus proche de l'unité supérieure qu'il ne l'est de l'unité inférieure, il est souvent assimilé à l'unité inférieure. Le sujet confronté à un tel prix raisonne sur les chiffres de gauche, c'est-à-dire les premiers qu'il lit ou entend.

Ainsi, un objet vendu 9,99 € sera assimilé à un objet vendu 9 € plutôt qu'à un objet vendu 10 €, alors que s'il avait coûté 10,01 € il aurait bien été assimilé à un objet vendu 10 € (voire plus). Or, la différence entre 9,99 et 10,01 est infime, de l'ordre de 0,2 %, alors que celle entre 9 et 9,99 est nettement plus importante, de l'ordre de 10 %, soit 50 fois plus que la différence entre 9,99 et 10. Il y a donc un paradoxe entre le jugement et la raison : c'est le biais cognitif.

Pour l'anecdote, l'utilisation de prix se terminant par 9 ou par 99 centimes ne provient pas, initialement, d'une stratégie commerciale vis-à-vis du client.

Alors, devinez donc pourquoi, à la fin du XIX^e siècle, ce type de prix est apparu aux États-Unis ?

La réponse est : pour limiter les vols commis par les vendeurs dans leurs magasins. En effet, quand un client payait un objet 2 \$ – et à l'époque, on payait en espèces – certains vendeurs avaient tendance à garder les billets dans leur poche. Pour diminuer ces vols, des propriétaires de magasins firent passer leurs prix à 1,99 \$ et ainsi, le fait que l'acheteur souhaitât recevoir sa monnaie, si modeste fût-elle, obligea le vendeur à passer au comptoir et à enregistrer l'achat dans la caisse enregistreuse pour l'ouvrir et rendre la monnaie. Comme quoi déjà, un prix non arrondi à l'unité influençait le commerce.

Par la suite, sans qu'on en fasse un objet de recherche scientifique, il est apparu intuitivement aux stratèges de la vente que ce type de prix pouvait influencer l'acte d'achat et il s'est largement répandu. Mais ce n'est réellement qu'à partir de la fin du XX^e siècle que plusieurs études scientifiques ont confirmé la valeur de cette intuition et en ont quantifié et analysé l'effet induit sur les ventes.

Une expérience princeps d'évaluation du bienfondé de cette hypothèse a été la réalisation d'un essai randomisé, dont les résultats ont été publiés en 1996 par Schindler et Kibarian. Ces chercheurs ont fait réaliser deux sortes de catalogues de vente par correspondance de 24 pages contenant 169 vêtements, catalogues identiques en tout point sauf sur un seul, une moitié des catalogues comprenait des prix se terminant par 9 ou par 99 centimes et l'autre moitié comprenait des prix arrondis à l'unité, par exemple 6,99 dollars dans le premier et 7 dollars dans le deuxième pour le même vêtement. Ces catalogues ont été envoyés aléatoirement à un échantillon de 30 000 femmes et les commandes faites à partir de ces catalogues ont été colligées pendant une période de 6 mois.

Les résultats sur les principaux critères évalués ont été qu'il y a eu un plus grand pourcentage d'achats dans le groupe 9 que dans le groupe à l'unité (3,23 vs 3,07 % de commandes) et, en moyenne, une somme dépensée plus importante dans le groupe 9 que dans le groupe à l'unité (80,91 vs 78,75 \$). Une analyse complémentaire a montré, en divisant les achats possibles en trois sous-groupes (vêtements de moins de 50 \$, vêtements de plus de 100 \$), que la différence entre les groupes prix à 9 et prix à l'unité s'est exprimée par un plus grand nombre d'achats de vêtements au prix compris entre 50 et 100 \$, sans différence entre les groupes pour les vêtements de prix inférieurs à 50 \$ ou supérieurs à 100 \$.

Cette expérience a depuis été reproduite sous diverses formes pour évaluer la pertinence de l'utilisation de prix se terminant par 9 ou par 99 centimes. Ainsi, dans une autre étude comparant les choix de plats dans un restaurant selon qu'ils étaient présentés avec des prix ayant une terminaison pleine ou avec un 9 ou un 99 centimes, ces derniers ont été statistiquement plus choisis. Paradoxalement, lorsque les sujets de l'expérience ont été interrogés après l'expérience, ils n'ont pas évoqué le prix comme élément explicatif de leur choix, et plus encore, ceux-ci ne se souvenaient pas mieux des prix, quel que soit leur type de terminaison. Enfin, les chercheurs ayant fait cette expérience ont constaté que les prix affichés 6,99 \$ étaient remémorés comme ayant coûté 6,00 \$ alors que ceux affichés à 7,00 \$ étaient remémorés comme ayant coûté 7,00 voire 7,25 \$.

Même s'ils n'en connaissent pas les mécanismes psychologiques qui ont été découverts le concernant, le principe de l'effet d'ancrage par le chiffre de gauche est largement perçu par les clients et l'on pourrait penser que plus grand monde ne se fait avoir par un tel stratagème. Et bien non, les expériences les plus récentes et les prix des articles le démontrent : même

s'il est très connu, ce biais demeure très puissant. L'effet du chiffre de gauche est lié à la manière dont notre cerveau convertit les symboles numériques en magnitude ou ampleur mentale mais également au fait que nous lisons les chiffres de gauche à droite. Ainsi, en comparant les prix 2,99 € et 3 €, notre cerveau se fixe d'abord sur le chiffre 2 et aura tendance à penser que le prix 2,99 € est beaucoup plus intéressant que celui de 3 €. Pourquoi ? Parce que notre cerveau a encodé la magnitude 2 *versus* 3 avant même d'avoir lu la totalité des deux prix et évalué d'autres caractéristiques d'un objet ou entre deux objets aux prix proches. Par effet d'ancrage, 2 devient le point de référence. C'est donc bien pour perturber la prise de décision que les spécialistes des techniques de vente usent et abusent des prix se terminant par 9 car, pour les vendeurs, autant profiter de ce biais et faire pencher la balance du côté qui sera le plus propice à la vente !

À noter que l'inverse existe aussi : une valeur juste supérieure à l'unité produit aussi un effet d'ancrage. C'est le cas lorsque l'on parle de gain et non de dépenses. Ainsi, si le salaire mensuel perçu par une première personne est de 1991 € et celui perçu par une deuxième est de 2011 €, la première dira rarement qu'elle gagne 2000 euros par mois mais plutôt *"je ne gagne même pas 2000 €"*, voire *"je gagne un peu plus de 1900"* voire *"un peu plus de 1500 €"* et la deuxième dira presque toujours qu'elle gagne 2000 € par mois, alors que la différence entre les deux salaires n'est que de 20 €, c'est-à-dire de l'ordre de 1 %.

4. Des études nombreuses

Depuis Tversky et Kahneman, les travaux sur le biais d'ancrage ont été nombreux.

Certaines expériences n'ont fait que confirmer la force du biais d'ancrage comme celle réalisée en 1989 par Russo et Shoemaker. Ils avaient demandé à

500 étudiants de piocher un numéro compris entre 400 et 1399 au hasard puis ensuite de deviner l'année de la défaite d'Attila, roi des Huns, sur les champs Catalauniques. Les résultats ont montré que les étudiants qui avaient pioché un numéro compris entre 400 et 599 avaient donné en moyenne une date située en 629 alors que ceux ayant pioché un numéro compris entre 1200 et 1399 avaient donné une date moyenne située en 988 (NB : la vraie date est le 20 juin 451). Les étudiants furent ensuite interrogés sur les déterminants de leur réponse et aucun ne considéra que son jugement avait pu être influencé par le numéro aléatoire tiré au début du protocole.

D'autres ont eu des résultats parfois surprenants comme celui d'une expérience publiée en 1996 par Bargh, Chen et Burrows. Dans cette étude, les expérimentateurs ont demandé à des sujets installés dans une pièce de réaliser un exercice simple consistant à former des phrases à partir de mots donnés dans le désordre. Pour la moitié des sujets, les mots étaient neutres, par exemple : "droite", "à", "tasse", "la", "stylo", "le", "de", "est", devant conduire à une phrase comme "le stylo est à droite de la tasse", et pour l'autre moitié des sujets, les mots étaient associés aux stéréotypes de la vieillesse, comme "sont", "et", "grisonnants", "les", "lents", "vieux", devant conduire à une phrase comme "les vieux sont lents et grisonnants". À l'issue de l'exercice, les sujets devaient quitter la salle et prendre un couloir menant vers la sortie. À leur insu, les expérimentateurs ont chronométré le temps que chaque sujet mettait pour traverser le couloir. Les résultats ont montré que les sujets qui avaient manipulé les mots associés à la vieillesse étaient plus lents à traverser le couloir que ceux qui avaient manipulé les mots neutres. Le simple fait d'avoir lu des mots liés à la vieillesse avait induit de façon inconsciente des comportements proches de ceux de la vieillesse, tels que le fait de se déplacer lentement.

I Billet du mois

Et voici une autre étude dont le résultat peut paraître paradoxal. K. Manning et D. Sprott ont demandé à des participants de choisir entre deux stylos à bille quasiment identiques, l'un coûtant 1,99 \$ et le second 3 \$. Dans cette phase de l'étude, 82 % des participants ont choisi le stylo le moins cher. Puis, les chercheurs ont modifié les prix des deux stylos, l'un passant à 2 \$ et l'autre à 2,99 \$. Dans cette deuxième partie de l'étude, 56 % des participants seulement ont choisi le stylo le moins cher. Cela semble pouvoir être expliqué par le fait que la modification du prix faisait que la différence de prix ne semblait plus si importante.

Et encore un résultat surprenant devant inciter à utiliser l'effet d'ancrage dès la création du nom d'une entreprise. Ainsi, dans une étude, C.-R. Critcher et T. Gilovich ont découvert que les clients d'un restaurant appelé "Studio 97" dépensaient en moyenne 8 dollars de plus que les clients d'un restaurant appelé "Studio 17".

5. Quelques conclusions

Quelques-unes des conclusions que l'on peut tirer ou qui ont été tirées de ces expériences et de leurs résultats seront exposées dans les lignes suivantes.

>>> Une première conclusion est que l'acte d'achat et de vente est depuis plusieurs décennies l'objet de recherches scientifiques. Cet acte fait ainsi et notamment l'objet d'essais randomisés de très grande ampleur. Et c'est de plus en plus le cas sur les plateformes informatiques de vente en ligne où de multiples essais touchant des millions d'internautes, consommateurs en puissance ou fournisseurs de données, sont faits quotidiennement pour adapter le style de la plateforme afin de le rendre plus propice à la vente et à la captation ainsi qu'au maintien de l'attention. La particularité de ces études est qu'elles sont faites totalement à l'insu des sujets de l'expérience.

>>> Une deuxième conclusion est que tout le monde est sujet au biais d'ancrage. N'importe quel chiffre peut nous "ancrer", même quand le chiffre est sans lien avec le sujet. Et plus le chiffre est précis, mieux ça marche. Cela est par exemple démontré dans le cas des soldes : mieux vaut afficher le prix de départ et le nouveau prix que d'afficher le prix de départ et d'indiquer qu'il y a une réduction de 25 %. Ainsi, un sujet est en moyenne plus sensible à envisager qu'il n'a payé que 764 € un article dont le prix initial était de 1 019 € car 25 % est relativement abstrait. Il pensera ainsi "J'ai eu cet article à peine à 700 €, alors qu'il en valait plus de 1 000!". Plus encore, le stratagème des soldes en fournissant l'ancre, c'est-à-dire le prix de départ, incite à mettre en avant une affaire potentielle plutôt qu'à réfléchir sur l'utilité réelle de l'achat : "J'ai fait une affaire!", "Mais avais-tu besoin de cela?" "Peu importe, j'ai fait une affaire!". C'est ici aussi un biais, celui de la justification *a posteriori* d'une erreur.

>>> Une troisième conclusion est que l'utilisation d'un prix se terminant par 9 ou par 99 centimes influence bien l'acte d'achat mais dans une certaine limite : si l'augmentation des achats est significative, elle est relativement faible et n'est sensible que dans une certaine gamme de prix selon le type d'objet vendu et à un certain moment et pour certaines personnes car d'autres éléments conditionnent aussi la vente. Elle est cependant constamment utilisée pour les achats du quotidien sans obligatoirement recourir au 9 et les centimes ajoutés à l'unité sont souvent plus proches de l'unité supérieure (supérieurs à 50 centimes) que de l'unité inférieure (inférieurs à 50 centimes).

Parmi les limites du biais d'ancrage, il y a le fait qu'il fonctionne surtout sur les zones d'incertitude car, dans ce cas, la première information, même éloignée du sujet, constitue bien une ancre, volontairement ou non. Dès lors que la réponse à un problème est connue, l'effet de biais

d'ancrage est moins prégnant. Mais la réponse fournie au problème peut toutefois devenir une mauvaise réponse par le fait d'autres biais, comme par exemple, celui de la preuve sociale.

Le biais d'ancrage ne se manifeste pas que pour les chiffres, même s'il a probablement été le plus étudié dans ce cas, probablement par facilité à le démontrer et l'évaluer. Il se manifeste pour n'importe quelle information. Ainsi, en technique de vente, lorsqu'un client demande le prix d'un article, il est conseillé au vendeur de commencer par valoriser le produit ou service avant d'annoncer le prix afin que l'information première conditionne la réception de l'information attendue. Mieux encore, il est conseillé de faire comprendre au client l'intérêt que le produit aura pour lui, et ce d'emblée, le prix devenant accessoire.

6. L'utilisation quotidienne du biais d'ancrage

Si la première information disponible est celle qui va servir de référence, il devient possible, jusqu'à un certain point et pendant un certain temps, d'influencer le jugement et la décision d'autrui. Et c'est ce qui se pratique à tout moment, implicitement ou non, volontairement ou non.

● En médecine

Prenons l'exemple d'un patient chez lequel, après une coronarographie, il faut proposer un pontage aorto-coronaire comme stratégie thérapeutique parce que, dans son cas, les données des essais thérapeutiques contrôlés sont en faveur de ce traitement et que vous souhaitez qu'il accepte cette décision. D'après vous, laquelle des trois formulations suivantes sera associée au taux le plus élevé d'accord "consenti" :

– "Monsieur, **le meilleur traitement** que l'on doit vous proposer est le pontage, la chirurgie du cœur. C'est le meilleur traitement mais, bien sûr, vous avez toute liberté de choisir les autres solutions possibles comme la dilatation ou

les médicaments. Je peux vous apporter toutes les informations que vous désirez sur ces traitements” ;

– “Monsieur, **il y a trois solutions** qui peuvent être envisagées pour votre cas : le pontage, la dilatation ou les médicaments. Les études montrent que le pontage a un risque initial plus important mais un plus grand avantage à long terme, la dilatation est moins risquée initialement mais conduit assez souvent au pontage secondairement, comme le traitement médical d’ailleurs” ;

– “Monsieur, **votre cas est difficile**. Il y a plusieurs possibilités de traitement : le pontage, la dilation et le traitement médical. Dans votre cas, le pontage paraît le plus adapté”.

Peu importe ce qui est dit dans les fins de phrases ou dans les phrases suivant la première, l’important ce sont les expressions principales utilisées dès le début du discours du praticien : en 1 “le meilleur traitement”, en 2 “trois solutions” et en 3 “difficile”. Nul doute que le reste de la phrase sera analysé par le patient en fonction des premiers mots de celle-ci. Ultérieurement, lorsqu’il aura eu plus de temps pour réfléchir, le patient gardera quand même en mémoire, comme un effet d’ancrage, les premiers mots qu’il a entendus du médecin après la coronarographie :

– “Oui le médecin m’a dit ceci et cela, mais le meilleur, c’est quand même le pontage” ;

– “Il m’a parlé de trois solutions possibles, c’est quand même tentant de débiter par la dilatation et après on verra” ;

– “Si même c’est difficile pour le médecin, j’espère que la solution proposée sera quand même efficace et j’hésite” ...

Et ce, tout en sachant que, dans la vie de tous les jours, le patient finira le plus souvent par demander “Docteur, qu’est-ce que vous me conseillez ?” mais la psychologie du patient aura été influencée par les premiers mots, et si le médecin conseille le pontage après que le patient ait retenu le mot “difficile”, il sera moins

persuadé de sa valeur que s’il avait entendu en premier argument le mot “meilleur”.

Le médecin peut être pour sa part particulièrement victime du biais d’ancrage à l’étape de la recherche diagnostique. Un premier piège est celui du patient qui consulte en indiquant lui-même la maladie qu’il pense avoir. Dès qu’il prononcera le nom de celle-ci, le médecin risque d’être ancré à cette maladie et pourrait avoir des difficultés à s’en détacher pour trouver le bon diagnostic si tel n’était pas le cas. Un deuxième piège est celui d’une apparente récurrence de la maladie. Face à un patient ayant des antécédents de symptômes coronariens, la présence à nouveau de douleurs thoraciques sera envisagée comme une récurrence et le médecin aura du mal à écarter cette hypothèse, même si les informations fournies par le patient indiquent que les douleurs pourraient avoir une autre cause. L’erreur d’ancrage survient donc lorsqu’un médecin s’accroche (comme à une ancre) à une première impression, même devant des données contradictoires qui s’accumulent.

Cette approche du discours a été conceptualisée par les techniciens de la vente comme la règle des 4 × 20 : les 20 premières secondes, les 20 premiers mots, les 20 premiers gestes et les 20 premiers centimètres (cette dernière règle suppose de maintenir tout à la fois une distance raisonnable avec le client et une certaine proximité).

Ainsi, même s’il faut apporter une information claire, adaptée, précise et neutre aux patients afin qu’ils prennent la décision qu’ils jugent la mieux adaptée à leur état physique et mental, la manière dont cette information sera délivrée aura son importance dès les premiers mots prononcés.

Des experts dans le domaine indiquent aussi que selon qu’on lui décrit une intervention chirurgicale en termes de taux de succès (par exemple, 90 %) ou en termes

de taux d’échec (par exemple, 10 %), même si les deux chiffres fournissent la même information, les taux d’acceptation de l’intervention par le patient ne seront pas les mêmes, plus élevés dans le premier cas.

● *En politique*

À cet égard, certains se rappelleront peut-être les événements qui avaient suivi l’annonce de la mise en place du permis à points il y a 30 ans. Initialement, ce permis devait être constitué de 6 points et certaines infractions devaient contribuer à lui ôter 1 point. Cette mesure a été tellement impopulaire qu’elle a entraîné un blocage du pays par les chauffeurs routiers. Comment pensez-vous que le permis à points a finalement été instauré et que les chauffeurs routiers se sont assagis ? Simplement en faisant passer le nombre de points de ce permis de 6 à 12... mais en doublant en parallèle le nombre de points retirés pour une infraction, de sorte qu’une infraction devant faire retirer 1 point dans la première formule en faisait retirer 2 dans la nouvelle. Rationnellement, la nouvelle situation était strictement équivalente à la première mais, dans la première, les titulaires du permis ressentiaient comme une angoisse de n’avoir plus que 5 points, alors que dans la deuxième formule, pensez-vous, il restait encore 10 points après une infraction ! L’ancrage sur la valeur de 12 fut donc mieux accepté que celui sur la valeur de 6 alors que le principe était exactement le même. Cela traduit bien la force importante qu’exerce le biais d’ancrage.

● *En techniques de vente*

Régulièrement utilisé à des fins politiques, le biais d’ancrage l’est probablement encore plus souvent dans les techniques de négociation et dans le commerce. Et plusieurs exemples l’illustreront.

>>> Un grand classique est de proposer des soldes ou d’importantes remises sur certains articles : par cette annonce

I Billet du mois

le client est ancré dans l'idée qu'il va faire des affaires même si *in fine* l'art du vendeur est de lui faire aussi acheter des articles non soldés ou dont le taux de solde est inférieur à celui mis en grand sur la vitrine. Le phénomène peut être renforcé par des formules associées qui font appel à d'autres biais cognitifs, telles "*plus que quelques articles ou quelques places disponibles*", "*fin des remises dans 24 heures...*" "*offre limitée*", "*Black Friday*", "*promos du siècle*", "*prix sacrifiés*"... tout est bon pour faire sortir la carte de crédit car l'important n'est pas que le consommateur fasse une bonne affaire mais qu'il soit persuadé d'en faire une. Retenons que l'économie comportementale est une science qui s'intéresse à la part d'irrationalité dans la prise de décision.

>>> Un deuxième exemple est la vente d'un produit ou service dont un client a clairement besoin mais pour lequel il ne connaît pas le tarif. L'utilisation du biais d'ancrage consiste à annoncer un tarif élevé, nettement supérieur à ce que doit être le vrai prix, en indiquant que ce tarif peut se négocier, ce que le client ne manquera pas de faire. Mais alors toute la négociation tournera autour du chiffre initialement annoncé, c'est-à-dire de l'ancre, le premier prix mis dans la tête du client. Avant d'avoir été déclarée illégale, cette même technique était régulièrement utilisée pendant les soldes : "*Soldes! 499 € au lieu de 1 020 €*". Ici, l'ancre était le prix de 1 020 € laissant penser au client qu'il faisait une bonne affaire en achetant un article dont il n'avait peut-être pas besoin... "*Mais à ce prix là... hein?*".

L'effet psychologique de la "bonne affaire" a été démontré, notamment par des expériences consistant à proposer à un client deux articles de qualité équivalente, l'un au prix fixe de 99 €, l'autre prétendument soldé, avec un prix initial de 110 €, dorénavant vendu à 99 €. Les résultats de cette expérience montrent qu'il y a un plus grand nombre d'achats du produit au prix soldé que du produit au prix fixe.

Depuis 1979, ce phénomène est dénommé par Kahneman et Tversky "**théorie des perspectives**" et celle-ci complète la notion de biais d'ancrage. Elle rend compte du phénomène psychologique à l'œuvre quand le consommateur se focalise sur les changements de prix. Dans cette théorie, contrairement à celle de la théorie économique classique qui postule qu'il faudrait simplement réfléchir en termes d'utilité (faut-il ou non acheter et dépenser 99 €?), la théorie des perspectives postule que l'être humain est plus sensible aux changements de prix qu'aux prix réels. Autrement dit, au lieu de penser en matière de gain ou perte de 99 €, il pense gagner sur les deux tableaux : acheter un article et gagner 11 € par rapport au prix initial. En affichant un prix barré et un nouveau prix inférieur, un marchand ou un site marchand ne fait qu'utiliser cette théorie des perspectives car tout est affaire de point de référence pour donner l'impression au consommateur qu'il est gagnant et non perdant. Dans cet exemple comprenant deux articles, le point de référence est d'autant plus brouillé que le consommateur perçoit dorénavant la possibilité d'obtenir un article plus cher au même prix qu'un autre potentiellement inférieur (parce qu'affiché moins cher). Les marchands, en focalisant l'attention du client par le stratagème du changement de prix, lui font oublier de prendre en compte d'autres paramètres qui auraient dû dicter son choix et l'amener à ne pas acheter.

>>> Une autre façon d'utiliser le biais d'ancrage est de dire qu'un prix (par exemple, celui d'une maison) est non négociable et, de ce fait, l'acheteur peut passer à côté de plusieurs milliers d'euros parce qu'il a privilégié l'information reçue en amont : prix non négociable. Alors que, dans la plupart des cas, le prix d'un bien est négociable quoi que le vendeur laisse entendre.

>>> Une autre façon d'utiliser le biais d'ancrage encore est enseignée dans certaines écoles de commerce. Il s'agit de créer un environnement avantageux

pour les produits d'un magasin, qu'il soit physique ou en ligne. Le conseil donné est le suivant : si vous devez vendre un article à 50 € et que vous pensez que ce prix peut paraître élevé pour le client, utilisez alors deux mécanismes. Le premier est bien évidemment d'en porter le prix à 49,99 €. Le deuxième est de le placer à côté d'un article du même type, que vous appellerez premium et dont le prix sera indiqué à 109 €. Ce mécanisme est régulièrement utilisé par les entreprises qui se concentrent sur un petit nombre de produits comme, par exemple, celles qui commercialisent des téléphones mobiles ou des ordinateurs. Comme vous l'avez remarqué, elles proposent leur produit sous trois variantes : l'une est très chère (pour un avantage modique), une deuxième a un prix moyen, la dernière paraissant la plus avantageuse. La variante la plus chère sert d'ancrage et a souvent comme objectif d'augmenter la tolérance du client en matière de prix pour le produit proposé à un prix moyen. Dans la pratique, le prix premium permet d'augmenter les ventes du produit "moyen" bien que sa qualité et sa quantité n'aient changé en rien.

Autre façon d'utiliser le biais d'ancrage : proposer un prix réduit, par exemple 19 € par mois les 3 premiers mois si le client s'engage pour au moins 1 an, le prix passant au-delà de 3 mois à 39 € par mois. Ce qui revient au même pour des produits physiques lorsqu'ils sont proposés sous forme de lots plutôt que de façon individuelle : il convient alors de bien mettre en avant le prix de l'article individuel, élément qui va servir d'ancre, puis ensuite le prix de l'article lorsqu'il est compris dans le lot afin d'inciter à acheter directement une plus grande quantité de produits.

Comment limiter les effets du biais d'ancrage ?

1. Lutter contre les biais cognitifs

Faut-il toujours lutter contre ses biais ? Non, car un biais cognitif ou une heu-

ristique sont des pensées ou actions automatiques qui peuvent parfois donner de bons résultats au prix d'un effort minime. Ils évitent des réflexions analytiques longues et consommatrices d'énergie. Mais la pensée ou l'action qui en résulte est forcément approximative, ce qu'il faut savoir accepter. Si les conséquences de ces dernières sont négligeables, peu importe, mais si elles revêtent une certaine importance, il faut lutter contre car le rapport risque/bénéfice ne joue plus en notre faveur ou en celui de la collectivité.

Bien qu'il ne suffise pas de connaître les biais cognitifs pour les maîtriser et déjouer leurs pièges (car il n'y a pas de solution simple et immédiate pour lutter contre les biais), il existe une relative marge de manœuvre et quelques leviers.

La première chose à prendre en compte est d'accepter leur présence, ce qui doit conduire à un peu d'humilité et à limiter nos certitudes. Ensuite, il faut analyser son comportement afin de reconnaître les biais à la manœuvre dans nos pensées et actions, ce qui doit permettre d'accéder à des pensées plus rationnelles. Ces étapes demandent de l'énergie et vont être nécessaires lorsque nos biais nous portent préjudice et dans les situations à enjeu.

2. Lutter contre le biais d'ancrage

Le biais d'ancrage étant une tendance naturelle à utiliser la première information disponible en mémoire comme

point de référence, même si elle n'a pas de rapport avec le sujet traité, l'objectif pour ne pas s'y laisser prendre est donc d'utiliser l'information pertinente, celle qu'il faut chercher et qui n'est pas la première disponible. Cela demande un effort. Or, le plus souvent, le choix se fait en faveur de l'information et du raisonnement le plus facile et rapide. Une fois l'information disponible en tête, le cerveau ou l'esprit a ensuite beaucoup de difficultés à accepter de prendre en considération de nouvelles données. Et même si le cerveau compare, évalue et ajuste, lui donnant l'illusion d'être rationnel, il le fait à partir de "l'ancre" posée.

Il faut donc rassembler les informations et prendre le temps de faire des recherches pour prendre des décisions à partir des meilleures informations disponibles.

Pour limiter le biais d'ancrage il faut donc s'exercer à ne pas donner plus de poids aux premières informations qu'à celles qui viennent ensuite et s'exercer à rechercher les informations les plus pertinentes. Par exemple, avoir le réflexe, lorsqu'un prix est annoncé à 9,99 € de le convertir automatiquement en 10 euros et donc avoir le réflexe de toujours arrondir à l'unité supérieure. Il faut même parfois ignorer complètement les premières informations et rester dans une logique simple reposant sur l'analyse critique. Par exemple, si pendant les soldes un article est à 499 € au lieu de 1 020 €, il faut se demander si ce produit

vaut intrinsèquement 1 020 € et si même à 499 € on en a réellement besoin : il faut donc ne pas laisser les 1 020 € guider notre décision, c'est-à-dire faire abstraction de cette ancre.

Si vous êtes le patient qui vient d'avoir une coronarographie, les éléments importants du message délivré par le médecin sont qu'il y a trois options thérapeutiques. Même si le médecin a insisté sur l'une d'entre elles comme étant "la meilleure", il s'agit de la "meilleure" à son avis, même si cet avis est forgé sur des données scientifiques. Mais cette solution qui semble la mieux adaptée à votre maladie est-elle la mieux adaptée à votre cas, eu égard à votre vie sociale, votre culture, votre espérance de vie en bonne santé...?

Si vous êtes médecin, en matière de diagnostic, il est important de ne surtout pas s'arrêter à la première impression ou au diagnostic fourni par le patient mais de réunir suffisamment d'informations pour procéder à l'analyse contradictoire de sa première impression et établir une liste de diagnostics différentiels.

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

PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE SECONDAIRE

Indications chez l'adulte ⁽¹⁾ :

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

Stratégie thérapeutique ⁽²⁾ :

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



RESITUNE® 75 mg
ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

Le seul
comprimé
d'aspirine
en 75 mg ^{(1)*}

75 mg



Médicament non soumis à prescription médicale. Remb. Séc. Soc. à 65 % - Collect.

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



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

* AMM à la date du 28/04/2015.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Résitune® en vigueur, 2. Avis de la Commission de la Transparence Résitune®, 4 novembre 2015.



Le dossier – Lipidologie

Éditorial

La prévention des maladies cardiovasculaires par la prise en charge des facteurs lipidiques athérogènes est une étape essentielle pour diminuer le fardeau considérable de ces pathologies. Malheureusement, la France se distingue par une détérioration des valeurs lipidiques moyennes dans la population générale, la diminution du nombre de patients avec LDL-c supérieur à 1,90 g/L traités par statine et des résultats en termes d'atteinte des objectifs thérapeutiques très loin d'être satisfaisants.

Dans ce dossier de *Réalités Cardiologiques*, nous avons voulu, au travers de petits articles, couvrir les différents aspects depuis les recommandations européennes les plus récentes (article de **Jean Ferrières**) jusqu'aux deux facteurs de risque les moins connus. Il s'agit des particules transportant les triglycérides et en particulier les particules remnantes associées à une athérogénicité majeure et un effet pro-inflammatoire (article de **René Valero**). Il s'agit aussi de la lipoprotéine (a), facteur causal de maladie cardiovasculaire pour laquelle de nouvelles thérapeutiques sont en cours de développement. Si les études avec critères de jugement cliniques sont positives, le lien de causalité entre Lp(a) et maladie cardiovasculaire sera définitivement établi (article d'**Eduardo Anglès Cano**). Un consensus a été récemment publié dans la revue de la Société française de cardiologie.

Le LDL-c n'est pas en reste ! Le temps d'exposition ou encore le LDL-an est très relié au risque cardiovasculaire. L'hypercholestérolémie familiale caractérisée par une exposition au LDL-c élevé depuis la naissance en est une belle illustration (article de **Sophie Béliard**).

Les causes de non-atteinte des objectifs sont liées à la méconnaissance des recommandations, à l'inertie thérapeutique mais aussi à une difficulté d'observance. Le traitement par statine, efficace et bien toléré, aura été durablement impacté par la vague de désinformation et de fake news liées aux réseaux sociaux et aux médias classiques (émission d'Arte). L'impact de cette désinformation a été amplifié par l'histoire de l'hypercholestérolémie et ses polémiques mais aussi par celle des statines avec l'étude 4S. Cette dernière montrait une baisse de 30 % de la mortalité or, quelques années plus tard, une statine fut retirée du marché en raison de la survenue de rhabdomyolyse.

Il est temps d'avoir une information plus responsable ainsi qu'une formation médicale permettant d'améliorer la prévention en personnalisant au mieux l'approche préventive. Il est aussi temps de se pencher plus efficacement sur la problématique de l'observance et les solutions pour l'améliorer. Cela passe par une optimisation de la relation avec le patient et une plus grande part d'humanisme dans la thérapeutique. Sur ce



E. BRUCKERT

Département d'Endocrinologie
et Prévention des maladies cardiovasculaires,
Institute of Cardiometabolism And Nutrition (ICAN),
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Le dossier – Lipidologie

thème, je vous recommande tout particulièrement le livre de **Gérard Reach**, *Pour une médecine humaine. Étude philosophique d'une rencontre* (éd. Hermann). Très liée à la problématique de l'observance, la gestion des effets secondaires et celle de l'effet nocebo avec les statines sont détaillées dans les articles de **Michel Farnier** et **Antonio Gallo**.

Enfin, au-delà des médicaments, la prise en charge diététique peut et doit être optimisée. L'actualité l'illustre très bien puisqu'une étude très récente

(*Lancet*, 2022) montre le bénéfice de l'alimentation méditerranéenne en prévention secondaire. L'étude a comparé deux groupes de patients tirés au sort : alimentation méditerranéenne *versus* alimentation pauvre en graisses. Après un suivi moyen de 7 ans, une diminution de 25 % des accidents cardiovasculaires a été notée dans le groupe randomisé régime méditerranéen.

Les dyslipidémies représentent donc un champ de la prévention des maladies cardiovasculaires particulièrement

riche, avec des innovations thérapeutiques majeures actuelles et potentielles.

Je vous souhaite une excellente lecture !

Le Pr Éric Bruckert déclare avoir mené des travaux de recherche, ou participé à des activités de conseil ou réalisé des conférences avec les laboratoires MSD, AstraZeneca, Ionis-Pharmaceuticals, Amgen, Aegerion/Amryt, Sanofi-Aventis-Regeneron, Novartis, Pfizer, Genfit, Akcea et Servier.

Le dossier – Lipidologie

Les recommandations 2021 de la Société européenne de cardiologie : quoi de neuf ?



J. FERRIÈRES

Fédération de Cardiologie et Inserm UMR 1295, CHU de TOULOUSE.

Les recommandations de 2021 viennent actualiser celles de 2016. Il y a deux innovations majeures dans ces nouvelles recommandations : d'une part, une nouvelle équation de risque cardiovasculaire est proposée pour l'ensemble des pays européens et, d'autre part, des nouvelles catégories de risque cardiovasculaire sont définies.

La nouvelle équation de risque cardiovasculaire en Europe : l'équation SCORE2

La plupart des experts avaient émis de nombreuses réserves sur la première équation de risque cardiovasculaire : l'équation SCORE. Il faut rappeler que celle-ci évaluait uniquement la mortalité cardiovasculaire prédite, ce qui est en décalage complet avec l'activité des cardiologues praticiens. Cela provenait

du fait qu'il n'y avait pas dans les études incluses d'adéquation parfaite dans la définition des événements cardiovasculaires. Les auteurs de la nouvelle équation SCORE2 ont recueilli la totalité des cohortes contemporaines du risque cardiovasculaire en Europe et dans le monde et ont établi une nouvelle formule de prédiction du risque cardiovasculaire incluant cette fois les infarctus du myocarde avec décès et les infarctus cérébraux avec décès.

SCORE2 est proposée en deux formats : un format pour les sujets de moins de

70 ans, un autre pour les personnes âgées. La formule de risque des sujets âgés, SCORE2-OP, tient compte de la mortalité compétitive qui pose problème dans cette tranche d'âge.

La formule de risque SCORE2 a été calibrée pour quatre zones de risque au niveau européen qui sont représentées dans la **figure 1**. Dans la catégorie des pays à bas risque cardiovasculaire, la France est rejointe par le Danemark, la Norvège, les Pays-Bas et le Royaume-Uni. La catégorie des pays à risque modéré inclut des pays comme l'Alle-

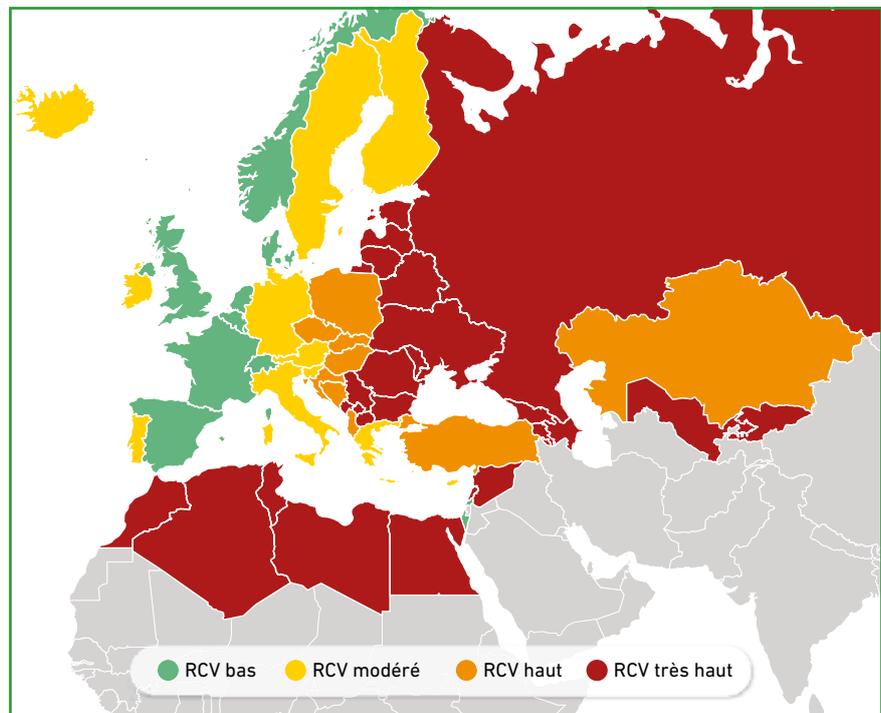


Fig. 1 : Les 4 niveaux de risque cardiovasculaire au niveau européen.

Le dossier – Lipidologie

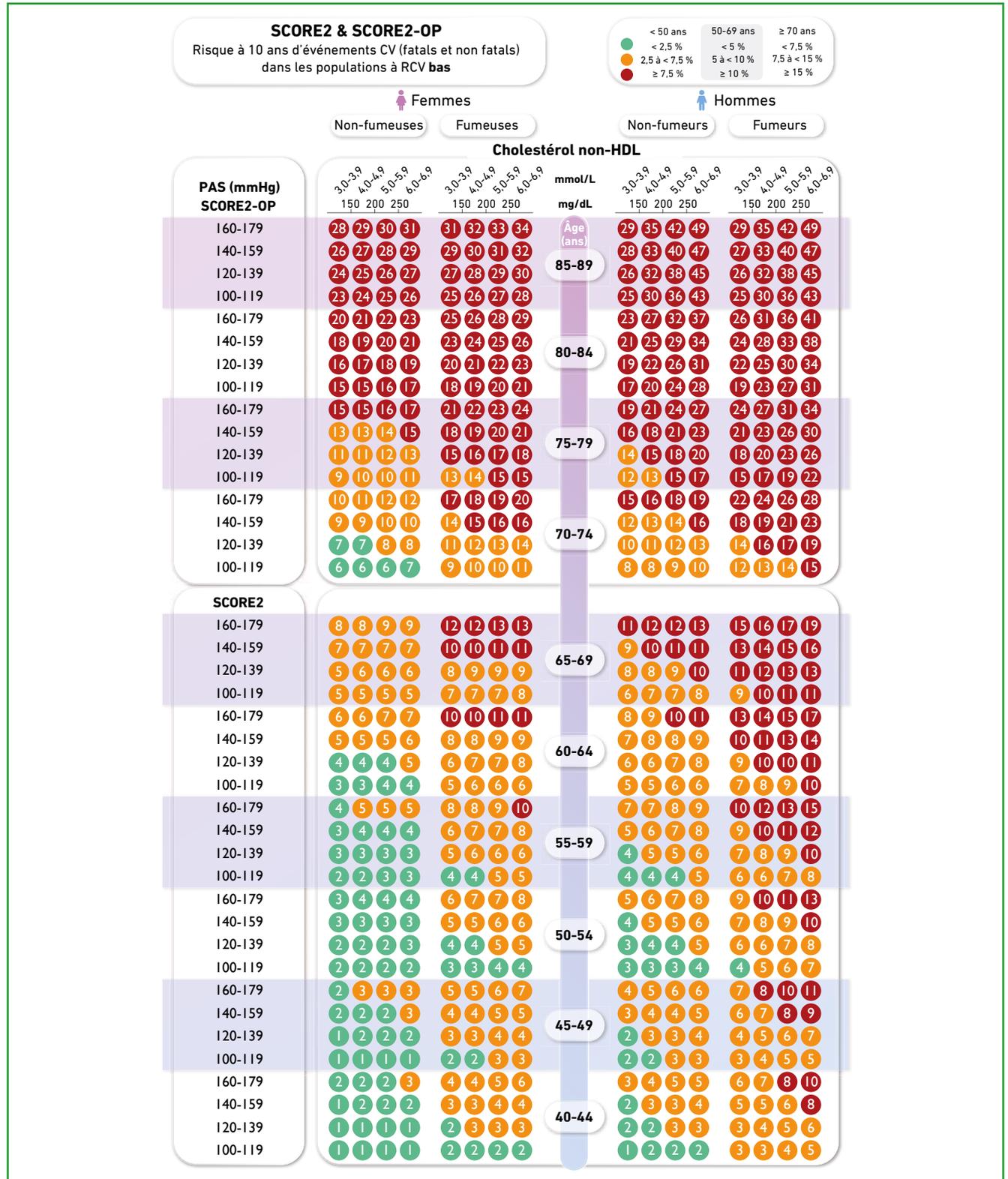


Fig. 2: Équation SCORE2.

COVERAM

1 comprimé par jour Périndopril arginine - Amlodipine

Traitement de l'HTA essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie.

Prix aligné sur le prix des génériques depuis le 15 janvier 2020

Cosimprel®

Fumarate de

1^{re} association fixe **BISOPROLOL PÉRINDOPRIL***
arginine

Traitement de l'hypertension artérielle, en traitement de substitution, chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Il est recommandé de proposer des mesures hygiéno-diététiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic d'hypertension artérielle.

Si un traitement pharmacologique doit être débuté, privilégier une monothérapie par diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, bloqueur du système rénine angiotensine. Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral. En cas de non contrôle après

1 mois, privilégier une bithérapie associant 2 produits parmi les 3 classes bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, et en cas d'inefficacité, d'autres bithérapies peuvent être proposées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, la trithérapie comportera idéalement l'association bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique, en cas de mauvaise tolérance et/ou de comorbidités, le choix préférentiel pour les patients coronariens étant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion / bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sinon antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) / bêtabloquants (ayant cette indication) / diurétiques thiazidiques pour les insuffisants cardiaques.

*AMM en date du 06 septembre 2016 pour COSIMPREL 5mg/5mg et en date du 11 août 2016 pour COSIMPREL 5mg/10mg, COSIMPREL 10mg/5mg et COSIMPREL 10mg/10mg



Bipreterax® 10/2,5

PÉRINDOPRIL Arginine 10 mg + INDAPAMIDE 2,5 mg

Traitement de l'HTA essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés par périndopril et indapamide pris simultanément à la même posologie.

Prix aligné sur le prix des génériques depuis le 15 janvier 2020

NATRIXAM®

Indapamide 1.5 / Amlodipine 5, 10

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en traitement de substitution, chez des patients déjà contrôlés avec indapamide et amlodipine pris simultanément à la même posologie.



IL EST RECOMMANDÉ DE PROPOSER DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES À TOUS LES PATIENTS HYPERTENDUS DÈS LE DIAGNOSTIC D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE. LISTE I / AGRÉÉS COLLECTIVITÉS. REMBOURSEMENT SÉCURITÉ SOCIALE 65 %.



COVERAM



COSIMPREL



BIPRETERAX 10/2,5



NATRIXAM

Pour une information complète, consultez les Résumés des Caractéristiques des Produits sur la base de données publique du médicament en flashant ces QR Codes ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

22 PC 1157 IF - 08/2021 - Visa n° 21/04/64441025/PM/003. ilots de cyan - Crédits photos © Getty Image : Kirillm.



Le dossier – Lipidologie

magne, le Portugal ou la Suède. La catégorie des pays à haut risque comprend des pays comme la Pologne et l'Estonie. Enfin, la catégorie des pays à risque très élevé comprend des pays comme la Biélorussie, la Lettonie et la Lituanie.

Nous avons ainsi quatre formules de risque différentes pour les quatre zones à risque : la formule de risque pour les pays à bas risque est présentée dans la **figure 2**. Les facteurs de risque sont représentés par le sexe, l'âge, le tabagisme, la pression artérielle systolique et le niveau de non-HDL cholestérol. Les experts ont préféré utiliser ce non-HDL cholestérol car il représente la somme des lipoprotéines athérogènes, c'est-à-dire les LDL, les IDL et les "remnants" de chylomicrons et de VLDL. Le risque cardiovasculaire est exprimé sous la forme d'un pourcentage des événements cardiovasculaires avec ou sans décès à 10 ans ; l'interprétation des résultats est fonction de la tranche d'âge.

Si on prend la catégorie d'âge de 50 à 70 ans, le risque bas ou modéré est défini comme un risque cardiovasculaire inférieur à 5 % à 10 ans ; le haut risque est défini comme un risque de 5 à 10 % à 10 ans et la catégorie des sujets à très haut risque est définie par des sujets dont le risque est supérieur ou égal à 10 % à 10 ans.

La deuxième innovation de 2021 est la définition des nouvelles catégories de risque

>>> La première catégorie correspond aux sujets apparemment sains et qui n'ont donc pas de maladies cardiovasculaires, pas de diabète, pas d'insuffisance rénale et pas d'hypercholestérolémie familiale. Le risque doit être évalué avec l'équation SCORE2 (**fig. 2**) : les sujets de moins de 50 ans sont triés entre le bas et le haut risque, les sujets de 50 à 70 ans peuvent se répartir entre le bas et le très haut risque et les sujets de plus de 70 ans

peuvent également se répartir du bas au très haut risque en fonction du résultat de l'équation de risque SCORE2. À chaque reprise, on essaiera d'évaluer le risque sur la vie avec des équations appropriées proposées par la recommandation.

>>> La deuxième catégorie correspond aux patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique. Les patients porteurs d'une insuffisance rénale sévère dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 30 mL/min/1,73 m² ou chez lesquels le DFG se situe entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² et qui ont un rapport albumine sur créatinine supérieur à 30 mg/g sont placés dans la catégorie des sujets à très haut risque. Les insuffisants rénaux à haut risque sont les sujets dont le DFG est compris entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² et qui ont un rapport albumine sur créatinine inférieur à 30 mg/g ou un DFG entre 45 et 60 mL/min/1,73 m² et un rapport albumine sur créatinine entre 30 et 300 mg/g, ou encore les patients dont le DFG est supérieur à 60 mL/min/1,73 m² mais avec un rapport albumine sur créatinine supérieur à 300 mg/g.

>>> La troisième catégorie correspond aux patients porteurs d'une hypercholestérolémie familiale et ces patients sont d'emblée mis dans la catégorie des sujets à haut risque.

>>> La quatrième catégorie correspond aux patients porteurs d'un diabète de type 2. Il est à noter que les patients diabétiques de type 1 de plus de 40 ans peuvent être classés dans la même catégorie. Les patients diabétiques de type 2 bien contrôlés et dont la durée du diabète ne dépasse pas 10 ans sans avoir une atteinte d'un organe cible ou un facteur de risque associé sont classés dans la catégorie du risque modéré. Les patients diabétiques sans maladies cardiovasculaires ou sans atteinte des organes cibles mais qui ne sont pas dans la catégorie précédente sont classés dans la catégorie des sujets à haut risque.

Les patients porteurs d'un diabète de type 2 avec une maladie cardiovasculaire ou avec une atteinte organique sont placés dans la catégorie des sujets à très haut risque. L'atteinte des organes cibles est définie par un DFG inférieur à 45 mL/min/1,73 m² ou par un DFG entre 45 et 60 mL/min/1,73 m² et une micro-albuminurie définie par un rapport albumine sur créatinine entre 30 et 300 mg/g, ou par une protéinurie manifeste définie par un rapport albumine sur créatinine supérieur à 300 mg/g, ou encore par la présence d'une atteinte microvasculaire sur trois territoires, par exemple une micro-albuminurie associée à une rétinopathie ou une neuropathie.

>>> La cinquième catégorie est représentée par les patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire établie. Cette catégorie est élargie puisqu'elle comprend les patients chez lesquels la maladie cardiovasculaire est documentée, et ce quel que soit le type des éléments du dossier. Cette catégorie comprend également les sujets qui ont fait un infarctus cérébral, des accidents ischémiques transitoires, un anévrisme de l'aorte ou une artériopathie chronique des membres inférieurs. Les maladies cardiovasculaires peuvent être objectivées par une imagerie, qu'il s'agisse d'une imagerie coronaire ou d'une imagerie carotidienne. Cependant, les patients présentant une augmentation de l'épaisseur intima-media ne sont pas inclus dans ce type d'imagerie.

Les objectifs thérapeutiques pour les différents facteurs de risque vont dépendre des catégories de risque

Dans les différentes catégories de risque, la stratégie consistera à proposer une première étape d'intensification, puis une seconde étape permettant d'arriver aux objectifs ciblés par les recommandations. Nous évoquerons dans ce paragraphe uniquement les objectifs ultimes des recommandations de 2021.

>>> Pour les sujets de 50 à 70 ans, les recommandations préconisent l'arrêt du tabac ainsi que l'amélioration de l'hygiène de vie. La pression artérielle systolique doit être inférieure à 130 mmHg si possible, le LDL cholestérol doit être inférieur à 0,70 g/L et accompagné d'une baisse de plus de 50 % du LDL cholestérol par rapport à l'état de base chez les sujets à haut risque. Chez les sujets à très haut risque selon l'équation SCORE2, l'objectif thérapeutique pour le LDL cholestérol sera de 0,55 g/L et une baisse de plus de 50 % par rapport à l'état de base.

>>> Chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique, l'arrêt du tabac et l'optimisation de l'hygiène de vie seront également proposés. L'objectif tensionnel correspondra à une pression systolique inférieure à 140 mmHg ou 130 mmHg si cela est bien toléré. Les objectifs thérapeutiques pour le LDL cholestérol sont de moins de 0,70 g/L pour les sujets à haut risque et de moins de 0,55 g/L chez les sujets à très haut risque.

>>> Chez les patients porteurs d'une hypercholestérolémie familiale, l'optimisation portera sur le tabac et l'hygiène de vie ainsi que sur la pression artérielle systolique inférieure à 130 mmHg. Les objectifs pour le LDL cholestérol sont

identiques, à savoir 0,70 g/L pour le haut risque et 0,55 g/L pour le très haut risque.

>>> Chez les patients diabétiques de type 2, tout dépendra de l'atteinte cardiovasculaire et de l'atteinte des organes cibles. Quoi qu'il en soit, l'objectif tensionnel doit être inférieur à 130 mmHg, si possible accompagné de l'arrêt du tabac et d'une optimisation des mesures hygiéno-diététiques. Le LDL cholestérol doit être inférieur à 0,70 g/L dans le haut risque et à 0,55 g/L dans le très haut risque. Dans les catégories de risque élevé, le traitement du diabète de type 2 doit privilégier les agonistes du GLP-1 ou les inhibiteurs de la SGLT2.

Enfin, les triglycérides ne sont pas laissés de côté

Chez les patients à risque cardiovasculaire élevé et porteurs d'une hypertriglycéridémie définie par des triglycérides supérieurs à 2 g/L, le traitement par statine sera le traitement de première intention. Si avec ce traitement par statine les triglycérides restent supérieurs à 2 g/L, le fénofibrate ou le bézafibrate peuvent être considérés. Enfin, chez les sujets à haut risque et qui présentent des triglycérides supérieurs à 1,35 g/L en dépit d'un traitement par statine, un traitement à base d'acides gras oméga-3

de type icosapent éthyl à raison de 4 g par jour peut être associé au traitement par statine.

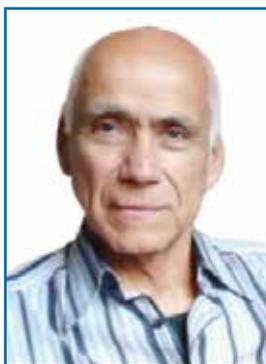
Conclusion

Les recommandations de 2021 sont vraiment en rupture par rapport aux recommandations de 2016 dans la mesure où la Société européenne de cardiologie (ESC) finit par reconnaître l'importance des événements cardiovasculaires sans décès dans l'équation de risque européenne. Cette équation SCORE2 permet d'avoir une vision claire du risque cardiovasculaire chez les sujets apparemment sains. Chez les sujets porteurs d'un risque cardiovasculaire particulier, les recommandations proposent une intensification des objectifs thérapeutiques par paliers avec néanmoins des objectifs thérapeutiques exigeants à la fois pour la pression artérielle, le diabète ou le LDL cholestérol.

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

Le dossier – Lipidologie

La Lp(a), le consensus français



E. ANGLÈS-CANO
UMR-S1140 Inserm – Université Paris
Cité, Faculté de Pharmacie, PARIS.

Depuis sa découverte par Kåre Berg en 1963, l'élévation de la lipoprotéine(a), ou Lp(a), est reconnue comme un puissant facteur prédictif du risque cardiovasculaire. Des variations interindividuelles très importantes de sa concentration (0,01- > 3 g/L; ≈ 25 nmol/L-750 nmol/L) sont déterminées par des facteurs génétiques. Le mode de vie et les risques comportementaux (alimentation, sédentarité, tabagisme) n'influencent pas la concentration de la Lp(a) qui reste essentiellement constante tout au long de la vie d'un individu.

Les concentrations moyennes de Lp(a) sont caractéristiques d'une population donnée. Ainsi, les concentrations les plus élevées sont observées dans les populations africaines, suivies par ordre décroissant par les populations d'origine arabe, sud-asiatique, européenne, latino-américaine et est-asiatique [1]. Cela soulève la question de la pertinence de l'utilisation d'un seuil unique et général dans la relation entre les concentrations circulantes et les seuils cliniques [1].

■ Qu'est-ce que la Lp(a) ?

La Lp(a) est une lipoprotéine à deux composants distincts : elle associe la lipoprotéine LDL et une glycoprotéine de taille variable, l'apolipoprotéine (a), apo(a), liée à l'apoB100 des LDL par un pont disulfure. Le gène codant pour l'apo(a) a évolué par duplications, délétions et mutations ponctuelles de parties du gène du plasminogène [2]. Le plasminogène est une glycoprotéine monocaténaire de 92 kDa constituée de 5 domaines "kringle" (K1 à K5, structures hélicoïdales en forme de bretzel) et d'une région protéinase (*fig. 1*) [3]. Les K1 et K4 contiennent chacun un site qui lie le plasminogène à la fibrine où il est converti en plasmine, l'enzyme fibrinolytique, par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) qui clive la liaison Arg561-Val562.

L'apo(a) possède une copie du K5, une région protéinase avec une substitution Ser561-ile562 qui lui fait perdre son potentiel fibrinolytique, et 10 types différents de copies du K4 du plasminogène. Une de ces copies, le K4 type 2, est présente en nombre variable (2 à 40). Il en résulte de multiples isoformes d'apo(a) dont la taille varie de 250 à 800 kDa, selon le nombre de K4 et le degré de glycosylation. Ce polymorphisme de taille de l'apo(a) est inversement lié à la concentration de Lp(a). Le K4 type 9 de ces isoformes d'apo(a) possède un résidu cystéine supplémentaire qui assure la liaison covalente entre l'apo(a) et la Cys3734 de l'apoB100 et donc la formation de la particule Lp(a). Le K4 type 10 contient un site de liaison à la fibrine similaire à celui du K4 du plasminogène qui est également présent sur les K4 type 5 à 8 bien que légèrement modifié.

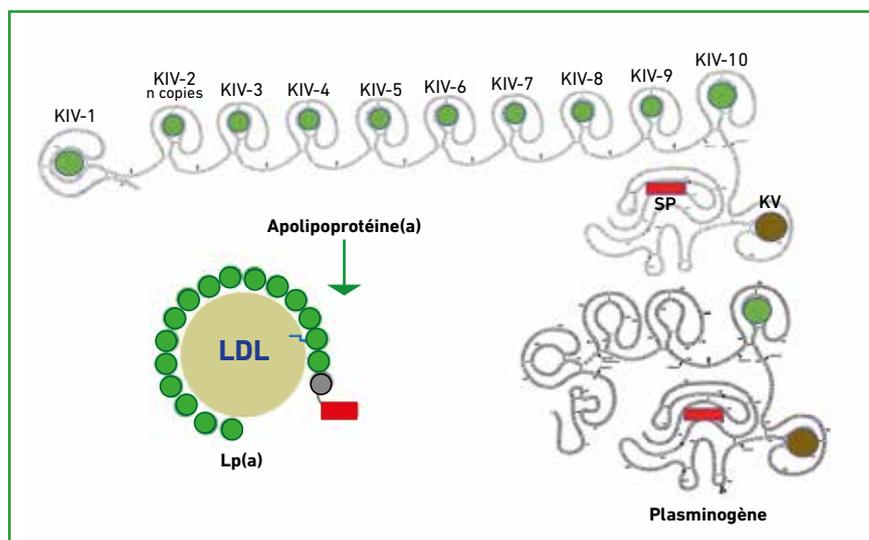


Fig. 1 : Lp(a)/apo(a). La Lp(a) est une particule complexe composée d'un noyau lipidique et de deux apolipoprotéines liées par un pont disulfure : l'apoB100 et l'apo(a). La figure montre le haut degré d'homologie structurelle entre la glycoprotéine apo(a) et le plasminogène, le précurseur de l'enzyme fibrinolytique plasmine. L'apo(a) est constituée de 10 types différents de copies du kringle 4 du plasminogène (K4 dans l'apo [a]). L'un de ces kringles (KIV-2), est présent en nombre variable. Le KIV-9 est lié de manière covalente à l'apoB100 par un pont disulfure. En outre, l'apo(a) possède des copies uniques du kringle 5 du plasminogène (K5) et un domaine sérine protéinase (SP) inactif.

La relation causale entre la Lp(a) et le risque athérotrombotique s'explique par son effet antifibrinolytique et donc prothrombotique qui est directement lié à un paradoxe : l'apo(a) et le plasminogène ont une structure similaire permettant leur liaison à la fibrine mais des actions opposées dans le thrombus fibrino-plaquettaire, l'apo(a) n'ayant aucune activité fibrinolytique. Ainsi, une compétition entre le plasminogène et l'apo(a) limite la quantité de plasminogène lié à la fibrine, diminue la formation de plasmine et inhibe la fibrinolyse, contribuant ainsi à la consolidation du thrombus et au dépôt de cholestérol [4]. Par conséquent, en plus de son effet antifibrinolytique, la Lp(a) contribue à la progression de l'athérosclérose par le dépôt de son riche contenu en cholestérol sur les sites de formation de la plaque. Les phospholipides oxydés de la Lp(a) localisés dans les lésions des valves artérielles et aortiques peuvent induire une inflammation et une calcification interstitielle de la valve du feuillet aortique ainsi que la différenciation ostéogénique, entraînant une sténose calcifiante de la valve aortique [5].

Les pathologies associées à la Lp(a) (fig. 2)

Des études expérimentales, épidémiologiques et génétiques confirment que l'élévation de Lp(a) est liée de manière causale à la survenue d'infarctus du myocarde (IDM), d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de rétrécissements aortiques après ajustement sur l'âge et le sexe [6]. Ce lien de causalité a été renforcé par l'évaluation des isoformes d'apo(a). En effet, plus la proportion d'isoformes de faible masse moléculaire est importante, plus la concentration de Lp(a) est élevée et plus le risque athérotrombotique et ses manifestations cliniques augmentent : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, calcifications et sténose de la valve aortique.

La sténose aortique est la maladie valvulaire la plus fréquente, elle est le plus souvent associée à la calcification dégénérative de la valve aortique liée à l'âge [5]. La démonstration que la Lp(a) est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral n'est pas aussi forte que la relation avec les maladies coronariennes.

Cependant, une association significative et indépendante d'un risque accru d'AVC ischémique avec une Lp(a) élevée a été trouvée à la fois dans des études cas-témoins et des études de cohorte prospectives [7].

Indications du dosage de la Lp(a) : le consensus français

Dans le contexte clinique susmentionné, la standardisation du dosage de la Lp(a) suscite actuellement un grand intérêt [8]. La quantification précise de la Lp(a) en unités molaires, non affectée par le polymorphisme de taille de l'apo(a), aura un impact considérable non seulement sur la stratification du risque cardiovasculaire, mais aussi sur le suivi clinique des patients traités par de nouvelles thérapies hypolipémiantes ciblant la Lp(a). Par exemple, les oligonucléotides antisens anti-apo(a) et les petits ARN interférents qui réduisent sensiblement les concentrations circulantes de Lp(a) [9]. Cependant, ces médicaments sont susceptibles d'avoir des effets très différents selon les populations étudiées.

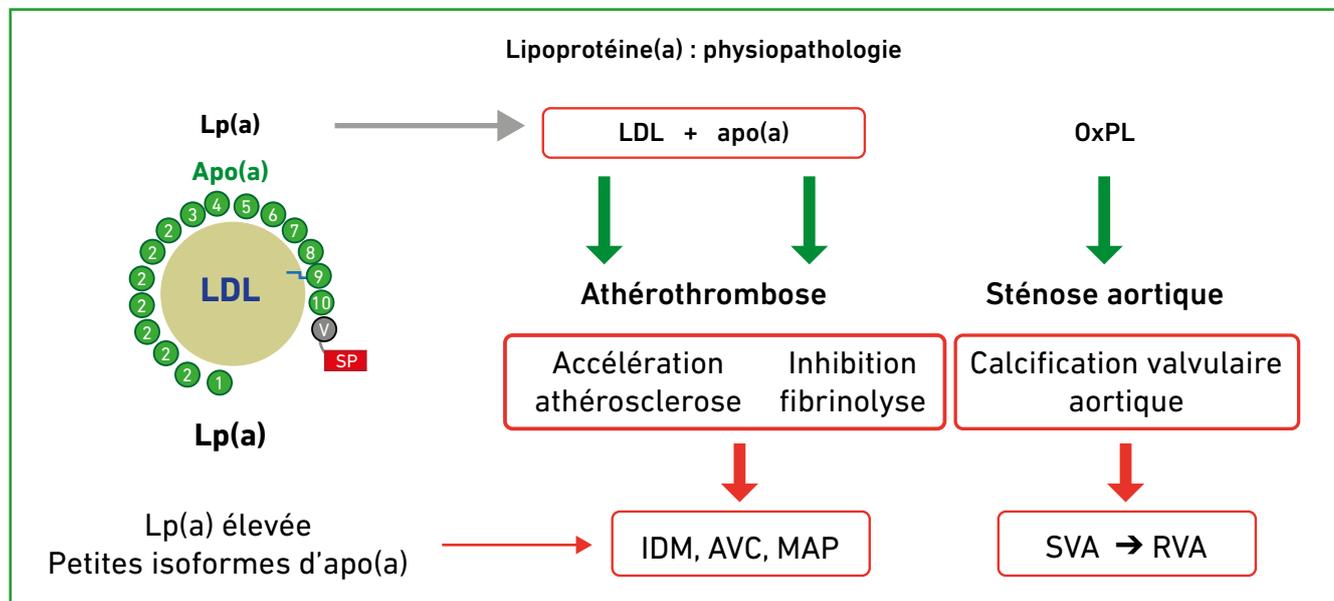


Fig. 2 : Liens de causalité entre des concentrations plasmatiques élevées de Lp(a) et les maladies vasculaires athérosclérotiques ainsi que la sténose de la valve aortique (SVA). IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; MAP : maladie artérielle périphérique ; RVA : remplacement de la valve aortique. OxPL : phospholipides oxydés.

Le dossier – Lipidologie

Le groupe de consensus de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA) a récemment recommandé que la Lp(a) soit mesurée chez les sujets à haut risque cardiovasculaire souffrant d'une maladie coronarienne prématurée, en cas d'hypercholestérolémie familiale, chez ceux qui ont des antécédents familiaux de maladie coronarienne et chez ceux qui présentent une maladie coronarienne récurrente malgré un traitement hypolipidémiant [10]. En raison de sa pertinence clinique, le coût du test Lp(a) devrait être pris en considération par les autorités sanitaires et couvert par la Sécurité sociale.

POINTS FORTS

- La Lp(a), joue un rôle causal dans les maladies cardiovasculaires et la sténose de la valve aortique.
- La Lp(a) est une particule de type LDL contenant une glycoprotéine spécifique, l'apo(a).
- L'apo(a) est un dérivé du plasminogène sans activité fibrinolytique, qui agit comme un antifibrinolytique et favorise le développement des thromboses.
- Le meilleur prédicteur du risque de maladies cardiovasculaires est la concentration circulante de Lp(a).
- La Lp(a) doit être mesurée une fois chez les sujets à haut risque cardiovasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. PARE G, CAKU A, McQUEEN M, ANAND SS *et al.* Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. *Circulation*, 2019;139:1472-1482.
2. KRONENBERG F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016;30:87-100.
3. XUE Y, BODIN C, OLSSON K. Crystal structure of the native plasminogen reveals an activation-resistant compact conformation. *J Thromb Haemost*, 2012;10:1385-1396.
4. ANGLÈS-CANO E, DE LA PEÑA DÍAZ A, LOYAU S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). *Ann N Y Acad Sci*, 2001;936:261-275.
5. KAMSTRUP PR, TYBJAERG-HANSEN A, NORDESTGAARD BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:470-477.
6. Emerging Risk Factors Collaboration; ERQOU S, KAPTOGE S, PERRY PL *et al.* Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*, 2009;302:412-423.
7. NAVE AH, LANGE KS, LEONARDS CO *et al.* Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2015;242:496-503.
8. RUHAAK LR, COBBAERT CM. Quantifying apolipoprotein(a) in the era of proteoforms and precision medicine. *Clin Chim Acta*, 2020;511:260-268.
9. LIPPI G, FAVALORO EJ, SANCHIS-GOMAR F. Antisense lipoprotein[a] therapy: State-of-the-art and future perspectives. *Eur J Intern Med*, 2020;76:8-13.
10. DURLACH V, BONNEFONT-ROUSSELOT D, BOCCARA F *et al.* Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Atherosclérose (NSFA). *Arch Cardiovasc Dis*, 2021;114:828-847.

Merci au Pr Vincent Durlach (CHU de Reims) pour son analyse critique de cet article et au Groupe de consensus de la NSFA sur la Lp(a) dont je rapporte ici le consensus français.

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

Le dossier – Lipidologie

Hypertriglycéridémie : athérogène ou pas ?

RÉSUMÉ : Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde. Le risque cardiovasculaire résiduel – qui se définit par le risque d'événements cardiovasculaires persistant malgré des objectifs thérapeutiques atteints en ce qui concerne le LDL-cholestérol (LDL-c), la pression artérielle et l'équilibre glycémique – est souvent associé à la dyslipidémie athérogène (DA). Cette DA, qui est principalement caractérisée par une hypertriglycéridémie à jeun et en postprandial (hyperlipidémie postprandiale), une baisse du HDL-c, une augmentation de la quantité de LDL petites et denses, est fréquemment retrouvée chez les sujets ayant un profil d'insulinorésistance, comme les patients diabétiques de type 2, les sujets présentant un surpoids, une obésité ou un syndrome métabolique.

De nombreuses données épidémiologiques, génétiques et biologiques montrent que l'élévation des lipoprotéines riches en triglycérides reflétée par le dosage sanguin des triglycérides et/ou la mesure du remnant-cholestérol (remnant-c = cholestérol total – LDL-c – HDL-c) représente un facteur de risque causal d'athérosclérose par des mécanismes directs et indirects. Les données des essais cliniques sont moins convaincantes mais des études récentes devraient influencer sur les recommandations actuelles.



R. VALERO

Aix-Marseille Univ/APHM/Inserm 1263/INRAE 1260/C2VN, Pôle ENDO, service de Nutrition-Maladies métaboliques-Endocrinologie, CHU de la Conception, MARSEILLE.

Les maladies cardiovasculaires (MCV), notamment d'origine athéromateuse, constituent la principale cause de mortalité dans le monde. Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire, les dyslipidémies et en particulier le lien entre le taux de LDL-cholestérol (LDL-c) et les MCV athéromateuses est indéniable [1]. L'intérêt clinique porté aux lipoprotéines riches en triglycérides (LRT), dont le marqueur biologique est le taux de triglycérides (TG) plasmatiques, a considérablement fluctué ces dernières décennies. Ces LRT ont été successivement considérées comme facteurs de risque des MCV athéromateuses ou "innocents" témoins de la baisse du HDL-c. En conséquence, les recommandations concernant le traitement des LRT ont largement évolué au fil du temps [2].

Risque cardiovasculaire résiduel

Il se définit par le risque d'événements cardiovasculaires qui persiste chez les sujets malgré des objectifs thérapeutiques atteints en ce qui concerne le taux de LDL-c, la pression artérielle et l'équilibre glycémique [3]. La dyslipidémie athérogène – qui est principalement caractérisée par l'augmentation des LRT et donc des TG à jeun et en postprandial (hyperlipidémie postprandiale), la baisse du HDL-C et l'augmentation de la quantité de LDL petites et denses – est souvent associée à ce risque cardiovasculaire résiduel et est fréquemment retrouvée chez des sujets à haut risque cardiovasculaire ayant un profil d'insulinorésistance comme les patients diabétiques de type 2, les sujets présentant un

Le dossier – Lipidologie

surpoids ou une obésité, ou un syndrome métabolique ainsi que les patients insuffisants rénaux chroniques [3, 4].

Mesure des LRT plasmatiques

Les LRT d'origine hépatique (VLDL et IDL) et intestinale (chylomicrons et leurs remnants) contiennent à la fois des TG, du cholestérol, des phospholipides et des protéines. La concentration plasmatique des LRT peut être évaluée par deux mesures simples : le taux de TG plasmatiques et le taux de remnant-cholestérol (remnant-c) qui peut être calculé par la formule : cholestérol total – LDL-c – HDL-c.

Données épidémiologiques

Plusieurs méta-analyses d'études épidémiologiques ont montré l'association positive entre l'élévation des TG plasmatiques et le risque de MCV athéromateuse, y compris après ajustement sur le taux de HDL-c [5, 6].

D'autres études ont montré une association positive entre l'élévation des TG plasmatiques non à jeun et la MCV athéromateuse (infarctus du myocarde, coronaropathie ischémique et accident vasculaire cérébral ischémique) ainsi qu'avec la mortalité totale [7-9].

Une méta-analyse d'études prospectives (*Emerging Risk Factors Collaboration Study* comprenant 302 430 sujets issus de 68 études) confirme une association positive entre le taux de TG à jeun et non à jeun et le risque de coronaropathie ischémique et d'AVC ischémique. Cependant, cette association est atténuée si l'on ajuste sur le taux de HDL-c et disparaît si l'on prend en compte le non-HDL-c [10].

Ces résultats suggèrent que ce n'est pas uniquement le contenu en TG des LRT qui est la cause *per se* de la maladie athéromateuse mais aussi leur contenu en cholestérol. De plus, les résultats

de l'étude poolée de la Copenhagen City Heart Study et de la Copenhagen General Population Study (82 890 sujets) montrent une augmentation continue du risque d'IDM avec l'augmentation du taux de remnant-c non à jeun de façon similaire à l'augmentation du LDL-c même après ajustement réciproque des deux paramètres [11]. De façon surprenante dans cette étude, le risque de mortalité toute cause croît de façon continue avec l'augmentation du taux de remnant-c mais pas avec l'augmentation du LDL-c. L'explication pourrait être que l'élévation du cholestérol total et du LDL-c est associée à l'augmentation des décès cardiovasculaires mais que l'élévation des TG (fréquemment présente chez les sujets "insulinorésistants") est associée à l'augmentation des décès cardiovasculaires mais aussi des décès par cancers ou d'autres causes, ce qui est connu dans cette population.

Au final, ces données épidémiologiques montrent une association entre l'élévation des LRT et le risque de MCV athéromateuse.

Données génétiques

L'une des plus importantes difficultés pour comprendre la relation de causalité entre l'élévation des LRT et l'augmentation du risque de MCV athéromateuse est l'aspect pléiotropique, c'est-à-dire l'existence de cette association entre l'élévation des TG et la baisse du HDL-c : qui est la poule et qui est l'œuf dans l'association causale avec la MCV athéromateuse [12] ? Deux études avec deux approches différentes, soutenues par d'autres études plus anciennes [2], sont arrivées à la même conclusion : l'élévation des LRT est causale de la MCV athéromateuse et pas la diminution du HDL-c [12, 13].

De nombreuses autres études ont montré que des mutations ou des variants de gènes impliqués dans le métabolisme des LRT augmentent le risque cardiovasculaire quand ils aboutissent à une aug-

mentation du taux de TG et diminuent le risque cardiovasculaire quand ils entraînent une baisse du taux de TG [2].

Une étude de randomisation mendélienne a également montré une association positive entre la réduction "génétique" des TG plasmatiques non à jeun et la baisse de la mortalité totale [14].

Au final, l'ensemble de ces données génétiques montre une association causale entre les LRT et le risque de MCV athéromateuse, voire la mortalité totale.

Données biologiques

Plusieurs mécanismes physiopathologiques impliquant les LRT dans l'athérosclérose, la thrombose et les MCV ont été montrés :

- activation par les LRT des leucocytes circulants créant une dysfonction endothéliale entraînant un recrutement de nouveaux leucocytes producteurs de cytokines responsables d'un environnement pro-inflammatoire, pro-coagulant et pro-athérogène [15];
- pénétration intimale des LRT de taille moyenne [2, 16, 17].
- rétention intimale des LRT par les macrophages avec accumulation de cholestérol et dégradation des TG en acides gras et monoglycérides qui sont toxiques pour les tissus et potentiellement pro-inflammatoires [2].

En résumé, la séquence physiopathologique pourrait être : l'élévation des LRT s'accompagne d'une activation des leucocytes circulants, de leur pénétration et de leur rétention dans l'intima, créant une inflammation locale et générale avec notamment la formation de cellules spumeuses conduisant à l'athérosclérose et aux MCV.

Essais cliniques randomisés

>>> En ce qui concerne les fibrates, qui sont considérés comme le traite-

ment de première intention de l'hypertriglycéridémie après l'échec des mesures hygiéno-diététiques, une méta-analyse de 18 essais contrôlés randomisés (45 058 sujets) a montré pour le groupe de sujets sous fibrates une réduction significative de 10 % des événements cardiovasculaires majeurs, de 13 % des événements coronariens mais sans réduction de la mortalité cardiovasculaire ou totale [18].

>>> Une méta-analyse a confirmé l'intérêt des fibrates dans le sous-groupe de sujets présentant une dyslipidémie athérogène résiduelle (élévation des TG et baisse du HDL-c) avec une réduction significative de 35 % des critères définis pour chaque étude qui n'est pas retrouvée dans le groupe sans dyslipidémie athérogène [19]. Une étude sud-coréenne "de vie réelle" a montré, sur un suivi moyen de 3 ans, une baisse significative des AVC, de la mortalité cardiaque et totale chez des patients diabétiques de type 2 sous fénofibrate *versus* sans fénofibrate [20].

>>> L'étude randomisée PROMINENT se proposait d'analyser l'effet du pémafibrate *versus* placebo chez 10 000 patients diabétiques de type 2 en prévention primaire (1/3) ou secondaire (2/3) sous statine et/ou un LDL-c \leq 1 g/L avec un profil lipidique de dyslipidémie athérogène: TG entre 2 et 4,99 g/L et HDL-c \leq 0,4 g/L [21]. Cependant, un communiqué de presse du 8 avril 2022 a annoncé l'arrêt prématuré de l'étude pour inefficacité.

>>> En ce qui concerne les oméga-3, qui sont actuellement indiqués à forte dose dans l'hypertriglycéridémie sévère \geq 5 g/L résistante aux mesures hygiéno-diététiques et à un fibrate à dose optimale, deux méta-analyses d'essais contrôlés randomisés dont une récente (77 917 sujets; dose d'EPA: acide eicosapentaénoïque entre 226 et 1 800 mg/j) ont montré un effet neutre sur la mortalité et les événements cardiovasculaires [22, 23]. Cependant, une étude récente

(REDUCE-IT) randomisée a montré, chez 8 179 patients en prévention secondaire ou diabétiques à haut risque cardiovasculaire, sous statine avec des TG entre 1,35 et 4,99 g/L et un LDL-c entre 0,41 et 1 g/L, sur un suivi médian de 4,9 ans, qu'un traitement à forte dose de 4 g/j d'EPA s'accompagne d'une baisse significative de 25 % du critère primaire (décès cardiovasculaires, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronarienne, angor instable), de 20 % de la mortalité cardiovasculaire, de 28 % des AVC fatal et non fatal et non significative de 13 % de la mortalité totale [24].

Au final, les données des essais cliniques sont moins nettes que les données épidémiologiques, génétiques et biologiques concernant le rôle des LRT dans le risque de MCV athéromateuse.

■ Conclusion

De nombreux arguments épidémiologiques, génétiques et biologiques montrent que l'élévation des LRT reflé-

POINTS FORTS

- La concentration plasmatique des lipoprotéines riches en triglycérides (LRT) peut être évaluée par deux mesures simples: le taux de triglycérides plasmatiques et le taux de remnant-cholestérol (remnant-c) qui se calcule par la formule suivante: remnant-c = cholestérol total – LDL-c – HDL-c.
- Les données épidémiologiques montrent une association entre l'élévation des LRT et le risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse et de mortalité.
- Les données génétiques montrent une association entre l'élévation des LRT et le risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse et de mortalité.
- Les données biologiques montrent une participation, par des mécanismes directs et indirects, des LRT aux processus d'athérosclérose.
- Les données des essais cliniques sont moins convaincantes mais des études récentes devraient influencer sur les recommandations actuelles.

tée par le dosage sanguin des triglycérides et/ou la mesure du remnant-c représente un facteur de risque causal d'inflammation, d'athérosclérose et de mortalité totale. L'effet athérogène de ces LRT passe par des mécanismes indirects, comme la dyslipidémie athérogène ou l'inflammation, ou plus directs comme la formation de cellules spumeuses. Les données des essais cliniques sont moins convaincantes en dehors d'analyses souvent post-hoc de sujets présentant la dyslipidémie athérogène mais les études récentes devraient influencer sur les recommandations actuelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. FERENC BA, GINSBERG HN, GRAHAM I *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017;38:2459-2472.
2. NORDESTGAARD BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic

Le dossier – Lipidologie

- Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*, 2016;118:547-563.
3. FERRARI R, AGUIAR C, ALEGRIA E *et al*. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J*, Suppl 2016;18(Suppl C):C2-C12.
 4. AGUIAR C, ALEGRIA E, BONADONNA RC *et al*. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*, 2015; 19:1-12.
 5. HOKANSON JE, AUSTIN MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*, 1996;3:213-219.
 6. SARWAR N, DANESH J, EIRIKSDOTTIR G *et al*. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*, 2007;115:450-458.
 7. NORDESTGAARD BG, BENN M, SCHNOHR P *et al*. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*, 2007;298:299-308.
 8. FREIBERG JJ, TYBJAERG-HANSEN A, JENSEN JS *et al*. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*, 2008;300:2142-2152.
 9. BANSAL S, BURING JE, RIFAI N *et al*. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*, 2007;298:309-316.
 10. Emerging Risk Factors Collaboration; DI ANGELANTONIO E, SARWAR N, PERRY P *et al*. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, 2009;302:1993-2000.
 11. VARBO A, FREIBERG JJ, NORDESTGAARD BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem*, 2015;61:533-543.
 12. VARBO A, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A *et al*. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:427-436.
 13. DO R, WILLER CJ, SCHMIDT EM *et al*. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*, 2013; 45:1345-1352.
 14. THOMSEN M, VARBO A, TYBJAERG-HANSEN A *et al*. Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a mendelian randomization study. *Clin Chem*, 2014;60:737-746.
 15. ALIPOUR A, ELTE JWF, VAN ZAAANEN HCT *et al*. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl*, 2008;9:39-44.
 16. PROCTOR SD, VINE DF, MAMO JC. Arterial retention of apolipoprotein B48 and B100-containing lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2002; 13:461-470.
 17. GOLDBERG IJ, ECKEL RH, MCPHERSON R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011;31:1716-1725.
 18. JUN M, FOOTE C, LV J *et al*. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:1875-1884.
 19. SACKS FM, CAREY VJ, FRUCHART JC. Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2010;363:692-694.
 20. JO SH, NAM H, LEE J *et al*. Fenofibrate Use Is Associated With Lower Mortality and Fewer Cardiovascular Events in Patients With Diabetes: Results of 10,114 Patients From the Korean National Health Insurance Service Cohort. *Diabetes Care*, 2021;44:1868-1876.
 21. PRADHAN AD, PAYNTER NP, EVERETT BM *et al*. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*, 2018;206:80-93.
 22. HOOPER L, THOMPSON RL, HARRISON RA *et al*. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*, 2006;332:752-760.
 23. AUNG T, HALSEY J, KROMHOUT D *et al*. Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol*, 2018;3: 225-234.
 24. BHATT DL, STEG PG, MILLER M *et al*. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2019;380:11-22.

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

Le dossier – Lipidologie

L'hypercholestérolémie familiale : les enseignements du registre français REFERCHOL (French REgistry of Familial hypERCHOLesterolemia)



S. BÉLIARD-LASSERRE

Service de Nutrition, Maladies métaboliques et Endocrinologie, Hôpital de la Conception, Aix-Marseille Université, Inserm, INRAE, C2VN, MARSEILLE.

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est l'une des maladies héréditaires autosomiques dominantes les plus fréquentes, avec une incidence de 1/311 dans sa forme hétérozygote (HeHF) et de 1/300 000 dans sa forme homozygote (HoFH) [1]. Elle est caractérisée par des taux de cholestérol plasmatique élevés dès la vie fœtale, entraînant une exposition des artères à l'hypercholestérolémie tout au long de la vie. L'HeHF est associée à un risque de maladies coronaires 13 fois plus élevé que la population générale avec un âge de survenue des événements cardiovasculaires (CV) souvent deux décennies plus tôt. Le dépistage de l'hypercholestérolémie familiale associé à la mise en place d'un traitement précoce permet de prévenir ou ralentir l'évolution de la maladie coronaire.

Il s'agit donc d'une maladie chronique qui s'exprime dès l'enfance et va nécessiter un traitement et un suivi à long terme. Les registres nationaux et internationaux de patients sont essentiels pour le suivi des données de vie réelle des patients dès l'enfance, et ce tout au long de la vie. En effet, les éléments tels que l'observance thérapeutique, le risque CV, la pharmacovigilance des traitements ne peuvent être surveillés et appréciés qu'à travers des suivis longitudinaux obtenus grâce aux registres.

Le registre français de l'HF, REFERCHOL, a été mis en place en 2014, sous l'égide de la Nouvelle société francophone d'athérosclérose (NSFA), et permet de rassembler des données cliniques, génétiques et biologiques de patients atteints d'HF en France. En juin 2022, près de 9 000 patients HF sont inclus, avec un suivi rétrospectif et prospectif. En 8 ans, de nombreuses études ont déjà été menées. Un échantillon des résultats est présenté dans cet article.

Conséquences cardiovasculaires de l'hypercholestérolémie dans le modèle de l'HF

Bien que le risque CV soit très élevé chez les patients atteints d'HF, il existe une hétérogénéité inter-patient : ainsi, certains patients vont présenter des événements CV très jeunes, très sévères, avec des récurrences et d'autres vont présenter

des formes moins sévères. Il apparaît donc important de pouvoir développer des outils pour prédire le risque CV de façon précise afin d'adapter et de personnaliser la prise en charge thérapeutique des patients. Par ailleurs, il existe très probablement des facteurs protecteurs de la maladie athéromateuse dont l'identification pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

En 2018, nous avons étudié les récurrences d'événements CV chez nos patients HeHF car nous avons observé, grâce aux données du registre, qu'un certain nombre de patients HF cumulaient plusieurs événements CV. En collaboration avec le Pr Boccara, nous avons pu démontrer qu'une forte proportion (37 %) des patients HeHF en prévention secondaire faisaient des récurrences d'événements CV, avec une moyenne de 1,8 événement par patient et une incidence de 9 événements pour 100 patients/années [2]. Ces récurrences sont donc plus fréquentes qu'en population générale, dans laquelle le taux de récurrence est estimé entre 6 et 15 % à 5 ans.

Cependant, le risque CV étant hétérogène d'un patient à l'autre, il est important d'affiner la prédiction du risque CV pour adapter les stratégies de dépistage des maladies CV et de traitement (âge de début, intensité, etc.) à l'aide d'équations de risque et/ou d'examen d'imagerie. Nous avons testé deux équations de prédiction de risque cardiovascu-

Le dossier – Lipidologie

laire dans notre cohorte REFERCHOL : **SAFEHEART risk-equation** (développée dans une population HeHF espagnole) et **Montreal-FH-SCORE** (développée dans une population HeHF canadienne).

Ainsi, la SAFEHEART risk-equation, dans laquelle sont intégrés les différents facteurs de risque CV et qui prédit le risque de faire un événement CV à 5 ans, a été validée chez 1 473 patients HeHF du registre REFERCHOL (C-index de 0,77) [3]. Nous avons aussi montré que le *cholesterol-year-score*, qui évalue l'exposition des artères au cholestérol circulant et donc le "fardeau" du cholestérol ("*cholesterol burden*") (comme les paquets-années pour le tabac), était un très bon prédicteur des événements CV dans notre population. La prédiction du risque CV avec ces deux outils (équation de risque et *cholesterol-year-score*) était équivalente en population totale et chez les patients en prévention primaire. Plus récemment, lors d'une collaboration avec les Canadiens regroupant 5 registres nord-américains et européens dont REFERCHOL, et ayant inclus 4 301 HeHF et 383 événements CV, nous avons pu montrer que le Montreal-FH-SCORE prédit bien les événements CV dont la mortalité chez les patients en prévention primaire [4]. Cette équation devrait être disponible en ligne prochainement.

Enfin, depuis quelques années, le score calcique coronaire ou CCS (*Coronary calcium score*) s'est imposé dans la prédiction du risque CV. Nous avons récemment montré, avec le Dr Gallo, chez 1 424 patients HeHF, espagnols et français, en prévention primaire, avec un suivi moyen de 7 ans et qui ont eu 70 événements CV, que **les patients avec un CCS supérieur à 100 avaient 10 fois plus de risque de faire un événement CV comparés aux patients avec un CCS < 100 (HR: 10,1; 5,6-18,2)** [5]. De plus, l'utilisation du CCS permet d'affiner la prédiction du risque CV dans notre population puisque ajouter cet examen d'imagerie à l'équation de risque SAFEHEART per-

mettait de reclasser 50 % des patients mal classés avec SAFEHEART-RE (*net reclassification index* = 50,5 %).

La participation aux registres internationaux de l'HF

En 2016, un registre international (FHSC, pour *Familial Hypercholesterolemia Study Collaboration*) auquel nous participons a été mis en place par la société savante EAS (European Atherosclerosis Society). Il rassemble aujourd'hui plus de 61 612 patients inclus dans 66 pays. Une publication récente menée sur 42 167 patients HeHF du registre FHSC (dont 4 195 de REFERCHOL sur 15 961 patients européens sauf néerlandais) vient éclairer la prise en charge des patients HeHF dans le monde [6]. Ce travail collaboratif retrouve que :

- l'âge de diagnostic de l'HeHF est tardif (en moyenne 46 ans chez les femmes et 43 ans chez les hommes) et qu'il y a très peu de diagnostics avant 40 ans (seulement 2 % avant 18 ans);
- le diagnostic en cascade (diagnostic familial à partir d'un cas index) permet un diagnostic plus précoce que le diagnostic opportuniste;
- il existe une prévalence non négligeable d'autres facteurs de risque CV (FDRCV) que l'hypercholestérolémie (19 % HTA) mais quasiment aucun avant 40 ans (d'où l'intérêt de diagnostiquer tôt ces patients pour limiter aussi le développement des autres FDRCV);
- le lien entre taux de cholestérol et maladie coronarienne est très fort alors que le lien entre cholestérol et maladies vasculaires périphériques est faible;
- les femmes sont moins bien traitées que les hommes (peut-être entre autres à cause des grossesses et de la lactation responsables d'un arrêt de traitements);
- la vaste majorité des patients sont sous-traités par monothérapie, alors qu'une bi- voire une trithérapie est recommandée chez ces patients;
- seulement 2 % des patients atteignent la cible de LDL-c < 0,55 g/L recommandée chez la majorité des HF.

Mise en route des traitements hypolipémiants et atteinte des cibles de LDL-c chez les enfants HeHF

Nous avons récemment travaillé, avec les Prs Peretti et Bruckert, sur les déterminants de la mise en route d'un traitement chez 2 645 enfants appariés avec leurs parents et atteints d'HeHF. Le traitement par statine est indiqué à partir de 8-10 ans dans l'HeHF. Nous avons montré que le diagnostic génétique pédiatrique était un outil prédictif puissant de la mise en route d'un traitement par statine chez les enfants (OR = 2,6) et que, chez les parents, le seul facteur prédictif d'avoir un enfant traité par statine était d'avoir une atteinte vasculaire athéromateuse (OR = 3,2) définie par un CCS au-delà de 100 et/ou une sténose carotidienne supérieure à 50 %, et/ou un événement CV [7].

Nous avons également pu montrer chez 674 enfants HeHF suivis dans REFERCHOL que 47 % d'entre eux n'étaient pas traités par hypolipémiants, bien que suivis dans des centres spécialisés. Chez les enfants traités par statine seule, 60 % d'entre eux n'atteignent pas la cible recommandée de LDL-c (< 130 mg/dL).

BIBLIOGRAPHIE

1. HU P, DHARMAYAT KI, STEVENS CAT *et al.* Prevalence of Familial Hypercholesterolemia among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 2020;141:1742-1759.
2. BÉLIARD S, BOCCARA F, CARIU B *et al.* High burden of recurrent cardiovascular events in Familial Hypercholesterolemia: data from the French FH Registry. *Atherosclerosis*, 2018; 277:334-340.
3. ANTONIO GALLO, CHARRIERE S, VIMONT A *et al.* for the REFERCHOL investigators. SAFEHEART risk-equation and cholesterol-year-score are powerful

predictors of cardiovascular events in French patients with Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2020;306:41-49.

4. PAQUETTE M, BERNARD S, CARIOU B *et al.* The FH-Risk-Score: A new score predicting cardiovascular events and cardiovascular death in a large multinational cohort of patients with familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2021;41:2632-2640.
5. GALLO A, PÉREZ DE ISLA L, CHARRIÈRE S *et al.* on behalf of the REFERCHOL and SAFEHEART investigators. The added value of Coronary Calcium Score in predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021;14:2414-2424.
6. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*, 2021;398:1713-1725.
7. PERETTI *et al.* Predictive factors of statin initiation during childhood in a cohort of 245 child-parent pairs with familial

hypercholesterolemia: importance of genetic diagnosis. *J Pediatr*, accept 2022.

S. Béliard-Lasserre déclare avoir reçu des financements pour des études de recherche clinique, ou des boards ou des déplacements en congrès sur les 5 dernières années de la part de Akcéa, Amgen, Elivie, Lilly, Novartis, Régénéron, Sanofi, Ultragenyx.

réalités

CARDIOLOGIQUES

oui, je m'abonne à *Réalités Cardiologiques*

Médecin: 1 an: 60 € 2 ans: 95 €

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

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

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:



Le dossier – Lipidologie

Le temps d'exposition au LDL-cholestérol est un déterminant majeur du risque cardiovasculaire



E. BRUCKERT¹, A. GALLO²

¹ Département d'Endocrinologie et Prévention des maladies cardiovasculaires, Institute of Cardiometabolism And Nutrition (ICAN), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

² Unité de Lipidologie et Prévention cardiovasculaire, Service de Nutrition, Sorbonne Université-Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS; Fondation pour l'Innovation en Cardiométabolisme et Nutrition (ICAN)

Le concept de temps d'exposition aux facteurs de risque cardiovasculaire est utilisé pour l'exposition au tabac avec une évaluation en paquets-années correspondant au produit du nombre de paquets de cigarettes fumées chaque jour par la durée en année. Ce calcul est habituellement simple car les patients connaissent leur consommation et sa chronologie. Le concept est utilisé pour le diabète. La durée supérieure à 10 ans fait basculer le diabète dans une catégorie de plus haut risque dans les recommandations de 2021. Par analogie, le temps d'exposition au LDL-cholestérol (LDL-c) est un concept essentiel pour améliorer l'identification du risque cardiovasculaire et la personnalisation du traitement.

Définition et risque associé au temps d'exposition

L'exposition au LDL-c peut se mesurer en multipliant le LDL-c moyen par le nombre d'années d'exposition [1-3]. Un sujet qui a un LDL-c moyen de 1,25 g/L par litre pendant 40 ans a donc un LDL-an de 50 g. Ce seuil correspond à un risque d'infarctus du myocarde de 1 %. Il est simple de calculer qu'un sujet qui a un LDL-c de 0,80 g/L atteindra ce seuil à 62,5 ans. À l'inverse, un sujet qui a 2,20 g/L de LDL correspondant à la moyenne du LDL-c dans l'hypercholestérolémie familiale atteint ce seuil à 22,7 ans (**fig. 1**).

Le temps d'exposition peut s'évaluer en pratique par le suivi régulier du bilan lipidique (par exemple tous les 5 ans) ou par le diagnostic génétique (les formes familiales sont caractérisées par une forte élévation du LDL-c dès la naissance), ou à défaut par l'âge de début de l'hypercholestérolémie. Quand on ne peut pas évaluer de cette façon le temps d'exposition, l'évaluation de l'athérome coronaire par le score calcique et celui des artères périphériques par l'écho-Doppler des troncs supra-aortiques et des fémorales est une méthode indirecte très utile pour choisir le bon moment (ou pas) de la prescription d'une statine quand l'indication peut se discuter.

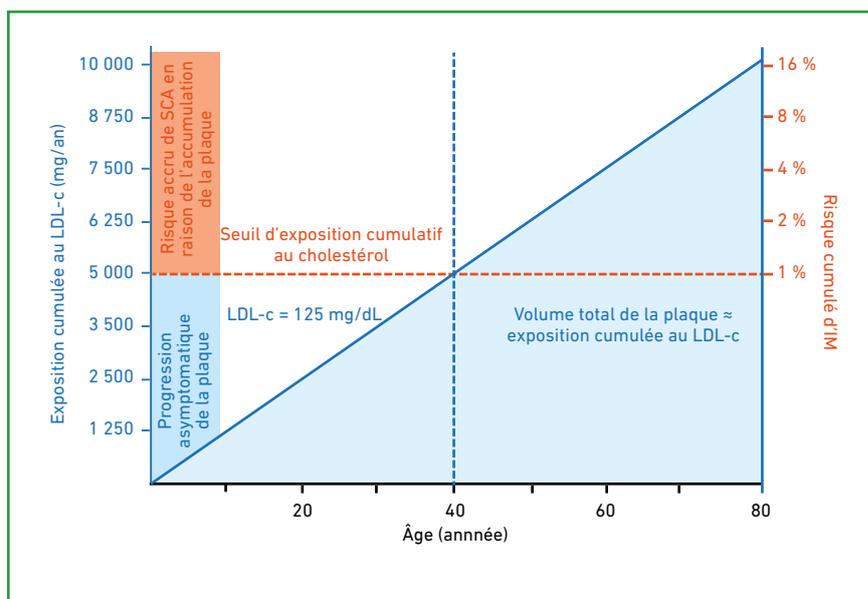


Fig. 1 : Relation entre le LDL-an et le risque cardiovasculaire. SCA : syndrome coronarien aigu; IM : infarctus du myocarde. D'après [3].


Praluent[®]
alirocumab

IL A SURVÉCU À UN SCA*, AIDEZ-LE À RÉDUIRE AU PLUS VITE SON RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Ce patient a eu un SCA* et n'est pas à l'objectif cible de LDL-C** malgré un traitement hypolipémiant optimisé.

MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHÉROSCLÉREUSE ÉTABLIE⁽¹⁾

PRALUENT[®] est indiqué chez les adultes avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant les taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Pour les résultats des études concernant les effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique propriétés pharmacodynamiques des mentions légales.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE^(2,3,4,5)

PRALUENT[®] (alirocumab), en complément des mesures hygiéno-diététiques doit être utilisé uniquement chez les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent* (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé***2 :**

- en association à un traitement hypolipémiant optimisé***2 ; En l'absence de comparaison à l'ézétimibe, PRALUENT[®] doit être utilisé uniquement en 3^{ème} intention ;
- ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

La place de PRALUENT[®] ne peut pas être établie chez les patients de plus de 75 ans. Dans les autres situations, PRALUENT[®] n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Médicament d'exception. Prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique et les arrêtés du 08/12/2020 et 06/07/2021 relatifs à la demande d'accord préalable.

Pour l'initiation ou le renouvellement du traitement, prise en charge soumise à l'accord préalable de l'assurance maladie. Liste I. Rem. Séc. Soc. : 65 %.

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, diabétologie-nutrition, neurologie, médecine vasculaire ou en médecine interne.

* Syndrome Coronarien Aigu

** LDL-C : Low Density Lipoprotein-Cholesterol (cholestérol à lipoprotéines de faible densité)

*** Défini comme \leq 1 an d'après les critères d'inclusion et non-inclusion de l'étude de morbi-mortalité ODYSSEY OUTCOMES. Concernant le sous-groupe de patients ayant une contre-indication ou une intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, l'antécédent de SCA ne doit pas nécessairement être récent compte-tenu du temps nécessaire à déclarer une myopathie due aux statines.

***2 Un traitement hypolipémiant optimisé est défini comme :

- statine à dose maximale tolérée en association à l'ézétimibe si pas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines et à l'ézétimibe ;
- statine à dose maximale tolérée seule, en cas de CI ou d'intolérance à l'ézétimibe ; ézétimibe en cas de CI ou d'intolérance avérée aux statines.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit PRALUENT[®]. 2. HAS. Avis de la CT de PRALUENT[®] du 17 juillet 2019. 3. HAS. Avis de la CT de PRALUENT[®] du 3 février 2021. 4. HAS. Avis de la CT de PRALUENT[®] du 8 décembre 2021. 5. Fiche d'Information Thérapeutique.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code :

ou directement sur le site internet :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



**SEUL INHIBITEUR
DE PCSK9
DISPONIBLE
EN 1 SEULE INJECTION
PAR MOIS**



**POUR LES PATIENTS
QUI NÉCESSITENT
UNE DIMINUTION DE
PLUS DE 60 % DU LDL-C**

Le dossier – Lipidologie

Quelles sont les conséquences du raisonnement fondé sur le temps d'exposition ?

Le temps d'exposition n'est pas très pertinent chez un patient à très haut risque vasculaire qui doit être traité par statine avec un objectif bas (inférieur à 0,55 g/L avec une baisse de plus de 50 %) selon les recommandations internationales. Sa pertinence est à l'inverse forte en prévention primaire pour affiner l'évaluation du risque et mieux choisir les candidats à un traitement hypolipidémiant.

>>> Le premier corolaire de l'importance du LDL-an est la nécessité de dépister jeune. Il existe un certain flou dans de nombreuses recommandations sur l'âge idéal pour évaluer les facteurs de risque pour la première fois. Un dosage du LDL-c chez un adulte jeune est essentiel pour évaluer le temps d'exposition, dépister une forme familiale et donner des recommandations diététiques (avec la correction des autres facteurs de risque) en cas de valeur limite. Un dépistage qui débiterait à 50 ans est une perte de chance potentielle. Ce dépistage est encore plus important en cas d'histoire familiale d'hypercholestérolémie ou de maladie cardiovasculaire précoce.

>>> Le deuxième corolaire est la nécessité de diagnostiquer les formes familiales car elles sont caractérisées par une exposition à des taux élevés dès la naissance. Son diagnostic repose sur trois caractéristiques fondamentales :
 – une élévation du LDL-c : dans la forme familiale, le niveau de cholestérol dans le sang est en moyenne le double de la normale ;
 – des antécédents familiaux compatibles avec une forme autosomique dominante : on retrouve fréquemment la notion de maladie cardiovasculaire précoce ;
 – des signes cliniques : les dépôts extra-vasculaires de cholestérol sont fréquents et comprennent l'arc cornéen (qui évoque une hypercholestérolémie familiale lorsqu'il est présent avant 45 ans), le xanthélasma, les xanthomes tendineux.

Le diagnostic, qui peut être porté sur un score clinique et biologique (échelle développée en Hollande) [4], peut aussi être fait ou confirmé par l'analyse génétique.

>>> Le troisième corolaire est l'identification des formes polygéniques de survenue tardive (par exemple à la ménopause chez la femme). Dans ce cas, le risque est plus faible qu'une forme ayant débuté une ou deux décennies plus tôt. Le traitement de la dyslipidémie chez les personnes âgées ne fait pas l'objet de recommandations précises en raison de l'absence d'étude spécifique, en particulier après 80 ans. Il existe des arguments en faveur du traitement par statine : le risque cardiovasculaire élevé lié à l'âge, le maintien du rôle du cholestérol comme facteur de risque quel que soit l'âge, le bénéfice des statines et les effets secondaires non augmentés chez les sujets les plus âgés dans les grandes études randomisées contre placebo.

À l'inverse, il existe des arguments justifiant une certaine prudence : le fait que les personnes âgées incluses dans les études aient en général moins de comorbidités que dans la "vraie vie", la grande fréquence de la polymédication et donc du risque d'interférence. En pratique, il existe une gradation du rapport bénéfice/risque qui est fonction du risque cardiovasculaire, de l'espérance de vie et de l'absence de comorbidités exposant à un risque de pathologie non cardiovasculaire. Un patient âgé ayant une hypercholestérolémie récente, une espérance de vie courte en prévention primaire a peu de chance de bénéficier du traitement. Les recommandations indiquent quatre messages clés :

- on n'arrête pas une statine bien tolérée du fait de l'âge. Cela est renforcé par les études récentes qui montrent que l'arrêt est associé à un surrisque d'accident CV. L'arrêt est possible si l'espérance de vie est réduite ;
- on traite en prévention secondaire indépendamment de l'âge ;
- en prévention primaire, il faut privilégier les faibles doses de statine et la bithérapie avec ézétimibe si nécessaire ;
- en prévention primaire, la décision se fait au cas par cas. Elle dépend du surrisque cardiovasculaire, du choix du patient, de son espérance de vie, de l'absence de comorbidités exposant à un risque non cardiovasculaire et du risque d'effet secondaire.

Le temps d'exposition permet aussi de raisonner plus sur une moyenne de LDL-c et non sur un chiffre isolé. En effet, le LDL-c est un paramètre fluctuant avec de nombreux facteurs l'influençant comme le poids, l'âge, l'alimentation, l'activité physique, la ménopause.

>>> Enfin, le dernier corolaire est l'importance du temps d'exposition au traitement par hypolipidémiant. Le bénéfice des statines est fonction de la baisse du LDL-c mais surtout du temps de traitement (**tableau 1**) [5]. Plus récemment, une analyse préspecifiée avec un essai de prévention utilisant un anticorps anti-PCSK9 montre que le bénéfice est plus important après 3 ans de traitement (**fig. 2**) [6].

Conclusion

Beaucoup de discussions sur le risque lié à l'hypercholestérolémie seraient enrichies si le facteur clé qu'est le temps d'ex-

LDL-C de base	Réduction de LDL-c	5 ans	10 ans	20 ans	30 ans	40 ans
5	1,5	31	39	51	61	69
5	1,0	22	28	38	46	54

Tableau 1 : Réduction du risque exprimée en pourcentage fonction du temps d'exposition pour un LDL-c de 5 mmol/L (1,94 g/L) et une diminution de 1,5 ou 1,0 mmol/L (respectivement 0,39 g/L et 0,58 g/L). D'après [5].

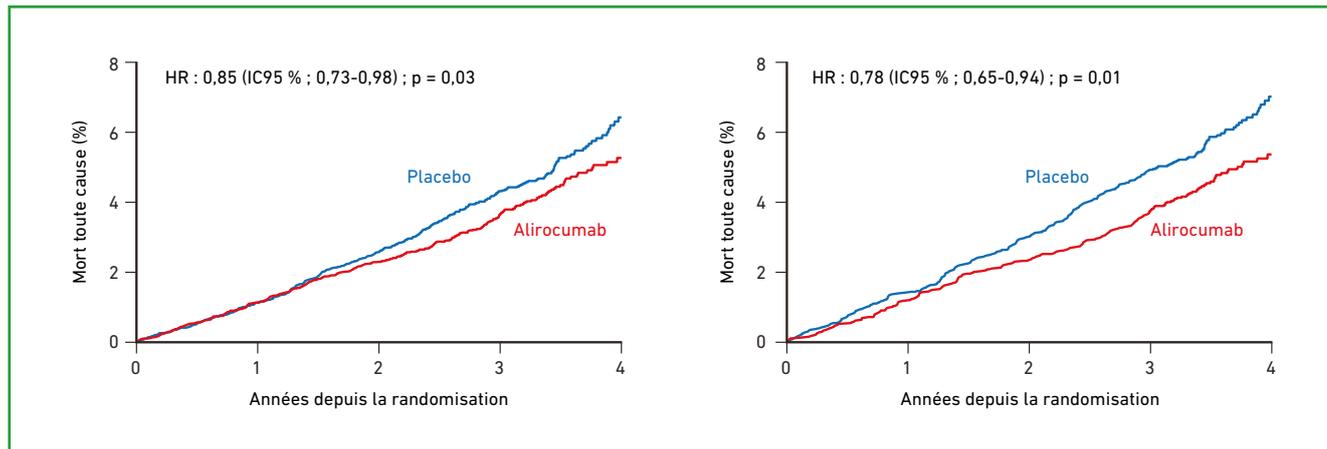


Fig. 2 : Effet d'un anticorps anti-PCSK9 sur la mortalité totale en fonction du temps de traitement (étude présépcifiée de ODYSSEE Outcomes, traitement de plus de 3 ans). D'après [6].

position était pris en compte. Cette prise en compte peut se faire par des mesures régulières du LDL-c en commençant à un âge suffisamment jeune. Ce concept plaide aussi en faveur des recommandations diététiques données tôt. Le bénéfice de ces recommandations, même mineur en termes de baisse du LDL-c, peut être très important quand sa durée est prolongée.

BIBLIOGRAPHIE

1. FERENC BA, GRAHAM I, TOKGOZOGLU L *et al.* Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*, 2018;72:1141-1156.
2. ZHANG Y, PLETCHER MJ, VITTINGHOFF E *et al.* Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol*, 2021;6:1406-1413.
3. DAI L, XU J, ZHANG Y *et al.* Cumulative burden of lipid profiles predict future incidence of ischaemic stroke and residual risk. *Stroke Vasc Neurol*, 2021;6:581-588.
4. NORDESTGAARD BG, CHAPMAN MJ, HUMPHRIES SE *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2013;34:3478-3490a.
5. FERENC BA, GINSBERG HN, GRAHAM I *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017;38:2459-2472.
6. STEG PG, SZAREK M, BHATT DL *et al.* Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 2019;140:103-112.

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

I Le dossier – Lipidologie

La gestion des effets secondaires musculaires des statines



M. FARNIER

PEC2, EA 7460, Université de Bourgogne Franche-Comté, DIJON.

Bien que les statines aient globalement un excellent profil de sécurité d'emploi [1, 2], des effets secondaires sont fréquemment rapportés. Une méta-analyse récente [3] a estimé la prévalence de l'intolérance aux statines à 9,1 % et évalué les principaux facteurs favorisant cette intolérance, parmi lesquels les plus importants s'avèrent être l'âge avancé, le sexe féminin, les fortes doses de statine, l'hypothyroïdie, certains traitements (inhibiteurs calciques et certains antiarythmiques) et l'obésité.

Parmi les effets secondaires rapportés sous statine, ceux d'origine musculaire sont de loin les plus fréquents et de gravité variable.

Fréquence et gravité des effets secondaires musculaires

Les tableaux cliniques vont des simples myalgies, avec ou sans altération de la qualité de vie et le plus souvent

sans augmentation significative des enzymes musculaires CPK, aux myosites plus rares avec symptomatologie plus invalidante et élévation des CPK, voire jusqu'aux exceptionnelles rhabdomyolyses, tableau le plus sévère avec CPK souvent > 10 fois la limite supérieure de la norme (LSN) et risque d'insuffisance rénale.

En termes de fréquence globale, il existe une différence notable entre ce qui est observé dans les essais cliniques randomisés en double aveugle, où l'incidence des effets adverses est le plus souvent comparable au placebo, et dans les données observationnelles ou de registres où la fréquence va de 10 à 30 % [4, 5]. Cette différence illustre la difficulté à attribuer un effet secondaire musculaire au traitement par statine avec un rôle majeur de l'effet nocebo [6] discuté par ailleurs et largement médié par la méfiance grandissante concernant la classe des statines [7]. Il ne faut toutefois pas nier la possibilité d'effets musculaires engendrés par une statine comme l'a bien montré l'étude STOMP [8] : chez 420 patients naïfs de traitement par statine et randomisés entre atorvastatine 80 mg et placebo, environ 2 fois plus d'événements musculaires ont été observés dans le groupe statine.

L'intolérance musculaire, réelle ou non, va souvent conduire le patient à interrompre son traitement, induisant un risque accru d'événements cardiovasculaires [9]. Il est de ce fait important de préciser la stratégie de prise en charge des patients décrivant des effets secondaires musculaires avec ou sans augmentation significative des CPK.

Effets secondaires musculaires avec augmentation significative des CPK

En cas de myalgies, un dosage de CPK est à réaliser et le taux étant très fluctuant (en particulier en fonction de l'activité physique), une augmentation considérée significative est en général un taux > 5 fois la LSN. En présence d'un tel taux, il est recommandé d'arrêter la statine et de reconstruire le taux de CPK toutes les 2 semaines. Si les symptômes s'améliorent et les CPK diminuent, il est conseillé de réintroduire la statine initiale à plus faible dose ou de choisir une autre statine en surveillant à nouveau la tolérance. Si en revanche les valeurs de CPK restent élevées sans amélioration des myalgies, il faut rechercher une autre cause de myopathie et proposer une alternative thérapeutique chez les patients à haut et très haut risque cardiovasculaire.

En cas d'exceptionnelle rhabdomyolyse, la statine utilisée initialement est contre-indiquée et la réintroduction d'une autre statine doit se faire avec prudence en fonction du risque cardiovasculaire et en surveillant la tolérance, incluant la fonction rénale.

Effets secondaires musculaires sans augmentation significative des CPK

En cas de survenue de douleurs musculaires sans élévation significative des CPK, la première étape est d'essayer de juger de l'imputabilité du traitement par statine. Pour aider dans cette étape

Symptômes cliniques	Points
Localisation	
● Atteinte symétrique des fléchisseurs de hanche/cuisse	3
● Atteinte symétrique des mollets	2
● Atteinte symétrique des épaules	2
● Non spécifique, asymétrique, intermittent	1
Délai de survenue des symptômes après initiation du traitement par statine	
● Symptômes avant 4 semaines	3
● Symptômes dans les 4-12 semaines	2
● Symptômes après 12 semaines	1
Après l'interruption	
● Amélioration dans les 2 semaines	2
● Amélioration en 2 à 4 semaines	1
● Pas d'amélioration dans les 4 semaines	0
Après la réintroduction	
● Réapparition des symptômes dans les 4 semaines	3
● Réapparition des symptômes entre 4 et 12 semaines	1
Diagnostic d'effets musculaires attribuables aux statines	
● Probable	9-11
● Possible	7-8
● Peu vraisemblable	< 7

Tableau I: Score diagnostique des effets musculaires décrits sous statines.

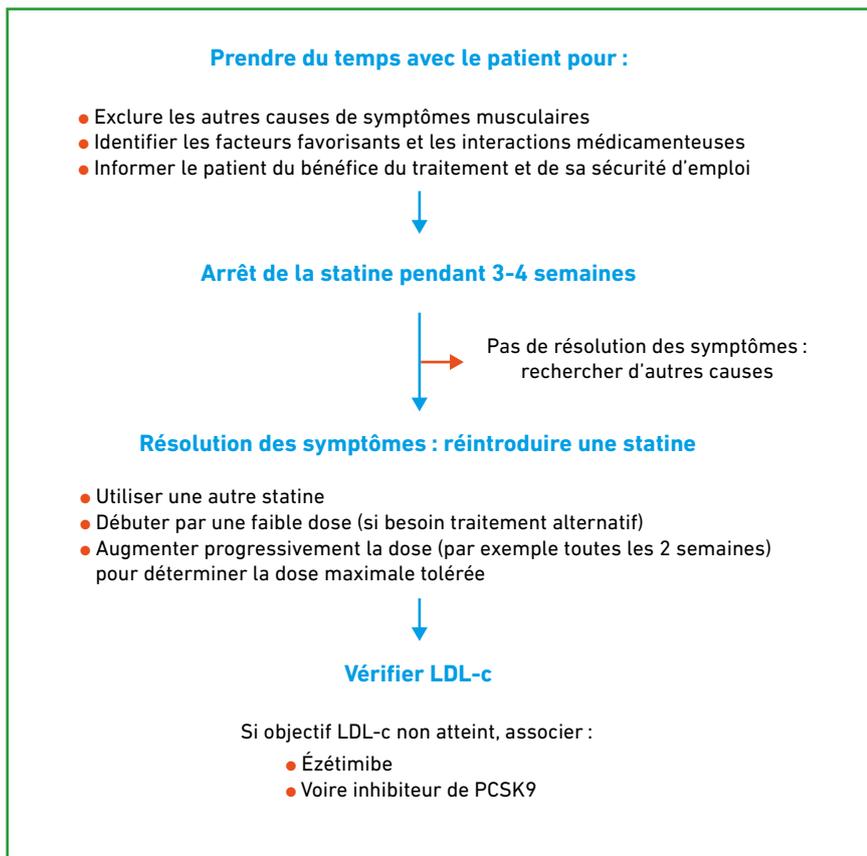


Fig. 1: Prise en charge d'un patient décrivant des douleurs musculaires sous statine sans augmentation significative des CPK.

difficile, un score d'imputabilité a été proposé (**tableau I**) [10, 11], comprenant des éléments sémiologiques et chronologiques. Ainsi, l'imputabilité est d'autant plus probable que les symptômes sont symétriques et touchent les masses musculaires importantes, qu'ils surviennent dans le mois qui suit l'introduction de la statine et qu'ils disparaissent rapidement. Même si ce score est imparfait, il permet d'initier le dialogue avec le patient pour arriver à une décision partagée.

La prise en charge est résumée dans la **figure 1** et celle-ci demande déjà de prendre du temps avec le patient pour réaliser les diverses étapes indiquées. Que l'effet secondaire soit réel ou lié à un effet nocebo, il faudra de toute façon proposer une solution au patient, avec arrêt de la statine utilisée, mais discuter d'emblée de la nécessité de réintroduire une statine, soit la même à plus faible dose, soit différente, les effets musculaires pouvant être droguedépendants et dose-dépendants. La prescription de doses alternatives (1 jour sur 2 ou 2 fois par semaine) d'une statine à demi-vie longue (atorvastatine et rosuvastatine en particulier) est parfois pertinente pour initier ultérieurement une titration progressive afin de rechercher la dose maximale tolérée. En effet, il a été bien décrit qu'une large majorité des patients était capable de tolérer à long terme une prescription de statine (quotidienne ou non) [12]. L'intolérance totale aux statines (définie souvent comme l'impossibilité de tolérer au moins 2 statines différentes, dont l'une à la plus faible posologie) est rare en pratique clinique. Des moyens annexes, comme une supplémentation en vitamine D, sont également utiles mêmes s'ils n'ont pas été validés de façon formelle. Leur efficacité va surtout dépendre du degré de conviction du prescripteur et de la relation thérapeutique avec le patient.

Une fois la dose maximale tolérée de statine établie, il sera nécessaire de vérifier

Le dossier – Lipidologie

le taux de LDL-c et si l'objectif proposé dans les recommandations [13] n'est pas atteint, associer l'ézétimibe, voire si les conditions de remboursement le permettent, un inhibiteur de PCSK9. À noter que l'ézétimibe étant également à demi-vie longue, l'utilisation d'associations fixes (atorvastatine ou rosuvastatine avec ézétimibe) en discontinu est possible et permet d'améliorer la compliance au traitement.

Conclusion

La gestion des effets secondaires musculaires décrits sous statines est un problème difficile. En effet, la définition d'une intolérance musculaire aux statines est complexe et discutée, avec une physiopathologie mal connue et certainement multiple. De plus, l'effet nocebo est fréquent, largement alimenté par la remise en question très médiatisée des effets bénéfiques des statines.

Ce problème est en tout cas une cause majeure d'inobservance, induisant un risque accru d'événements cardiovasculaires athérosclérotiques.

De multiples consensus de prise en charge ont été proposés, tous reposant sur une stratégie de réintroduction initiale d'une statine après un arrêt pour juger de l'évolution des symptômes. Même si l'imputabilité au traitement par sta-

tine paraît faible, il faut de fait modifier la stratégie thérapeutique avec comme élément de base une décision partagée avec le patient au cours de laquelle aura été rediscuté le rapport bénéfice/risque du traitement par statine.

BIBLIOGRAPHIE

1. NEWMAN CB, PREISS D, TOBERT JA *et al.* Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019;39:e38-e81.
2. MACH F, RAY KK, WIKLUND O *et al.* Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*, 2018;39:2526-2539.
3. BYTYCI I, PENSON PE, MIKHAILIDIS DP *et al.* Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2022; ehac015.
4. BRUCKERT E, HAYEM G, DEJAGER S *et al.* Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005;19:403-414.
5. STROES ES, THOMPSON PD, CORSINI A *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015;36:1012-1022.
6. PENSON PE, BANACH M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J*, 2021;42:4787-4788.
7. BLACHER J, BRUCKERT E, FARNIER M *et al.* [Myalgia and statins: Separating the true from the false]. *Presse Med*, 2019;48:1059-1064.
8. PARKER BA, CAPIZZI JA, GRIMALDI AS *et al.* Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*, 2013;127:96-103.
9. SERBAN MC, COLANTONIO LD, MANTHRIPRAGADA AD *et al.* Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:1386-1395.
10. ROSENSEN RS, BAKER SK, JACOBSON TA *et al.* An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014;8(3 Suppl):S58-71.
11. ROSENSEN RS, BAKER S, BANACH M *et al.* Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *J Am Coll Cardiol*, 2017;70:1290-1301.
12. ZHANG H, PLUTZKY J, TURCHIN A. Discontinuation of statins in routine care settings. *Ann Intern Med*, 2013;159:75-76.
13. VISSEREN FLJ, MACH F, SMULDERS YM *et al.*; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2021;42:3227-3237.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires en tant qu'investigateur, expert scientifique et/ou conférencier de la part des firmes suivantes: Abbott, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Austell, Kowa, Merck & Co, Organon, Recordati, Sanofi/Regeneron, Servier, SMB et Viatriis.

Le dossier – Lipidologie

L'effet nocebo des statines : actualités



A. GALLO¹, E. BRUCKERT²

¹ Unité de Lipidologie et Prévention cardiovasculaire, Service de Nutrition, Sorbonne Université-Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS; Fondation pour l'Innovation en Cardiométabolisme et Nutrition (ICAN)

² Département d'Endocrinologie et Prévention des maladies cardiovasculaires, Institute of Cardiometabolism And Nutrition (ICAN), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Les statines sont des médicaments couramment disponibles, à bon marché, sûrs et efficaces, qui réduisent le risque d'événements cardiovasculaires d'environ 25 % par an, pour chaque mmol/L (0,4 g/L) de réduction du LDL-c [1]. L'intolérance aux statines, principalement due à des symptômes musculaires (SAMS), est une affection

courante et difficile à gérer qui touche des millions de patients dans le monde. Différents groupes d'experts ont proposé diverses définitions et classifications de l'intolérance aux statines. Cependant, l'apparition de SAMS ne signifie pas nécessairement une intolérance aux statines puisque la thérapie par statine n'est pas toujours pharmacologiquement impliquée.

Les statines ont pourtant fait l'objet d'une campagne médiatique très agressive qui a déclenché un mécontentement parmi les utilisateurs et une méfiance parmi les candidats utilisateurs. Celle-ci a été associée à une baisse significative de l'observance et a conduit à une hausse des événements cardiovasculaires [2]. À l'origine de ces conséquences majeures, l'effet secondaire le plus fréquemment associé au traitement par statine est l'effet nocebo.

■ Définitions

L'effet nocebo est défini par les effets indésirables (EI) qui résultent de l'attente qu'une substance inerte provoque un symptôme particulier. Dans le cas des

statines, il s'agit le plus souvent de myalgies. Le principe est donc le même que pour le placebo, avec la seule différence qu'au lieu d'attendre un bénéfice suivant la prise d'une substance, le patient se perçoit plutôt exposé à un danger. On parle d'effet nocebo si la comparaison est faite avec l'absence de toute substance, ce qui permet de quantifier cet effet. Cette quantification reste assez difficile et est rarement obtenue. C'est pour cela que la notion de drucebo a été récemment introduite, voulant par cela indiquer la différence entre les symptômes associés à des effets secondaires liés à la prise d'un médicament sans insu et les effets liés à la prise d'un traitement dans le cadre d'une étude en aveugle (**fig. 1**) [3].

L'effet nocebo vient de l'information véhiculée par d'autres, de la lecture de la notice mais aussi de la désinformation de certains médias et de ce qui peut circuler sur les réseaux sociaux.

■ Les évidences

Au cours des 30 dernières années d'études sur les statines, plus de 170 000 patients ont été traités, avec



Fig. 1 : Illustration des effets secondaires pharmacologiques, nocebo et drucebo, liés à la prise d'un médicament.

Le dossier – Lipidologie

Essai	N	Statine, dose (mg)	Durée (années) ^a	Type de patient	Âge (ans) ^a	% Femmes	Arrêt à cause d'EI (%)	
							Statine	Placebo
4S	4 444	S 20-40	5,4	MCV	59	19	5,7	5,7
HPS	20 536	S 40	4,9	Mixte ^b	64	25	4,8	5,1
ALERT	2 102	F 40-80	5,1	Greffe rein	50	34	14,8	16,3
4D	1 255	A 20	4,0	Diabète, dialysé	66	46	11,8	8,2
SPARCL	4 731	A 80	4,9	AVC/AIT ^c	63	40	17,5	14,5
CORONA	5 011	R 10	2,7	Insuffisance cardiaque	73	24	9,6	12,1
GISSI-HF	4 574	R 10	3,9	Insuffisance cardiaque	68	23	4,6	4,0
AURORA	2 776	R 10	3,8	Hémodialyse	64	38	14,9	16,8

El: événements indésirables; S: simvastatine; MCV: maladie cardiovasculaire; F: fluvastatine; A: atorvastatine; AVC/AIT: accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire; R: rosuvastatine; ^a Moyenne ou médiane; ^b 65 % MCV, 16 % AVC, 29 % diabète; ^c 69 % AVC, 31 % AIT.

Tableau I: Arrêt du traitement lié aux événements indésirables dans des essais thérapeutiques en double aveugle, randomisés et contrôlés, à base de statine, avec critère de jugement cardiovasculaire. Adapté de [4].

un contexte clinique très varié. Une méta-analyse ayant regroupé environ 45 000 sujets avec plusieurs comorbidités a montré un taux d'arrêt du traitement faible à 8 % et tout à fait similaire entre groupe statine et placebo, confirmant ainsi que les statines étaient bien tolérées quand le traitement était administré en aveugle (**tableau I**).

Que les douleurs et faiblesses musculaires signalées par les patients prenant des statines puissent être dues à l'effet nocebo plutôt qu'à une cause directe du traitement par statine a été signalé dans l'essai ASCOTT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm*), publié dans *The Lancet* en 2017 [5]. La phase I de l'essai a porté sur 10 180 patients hypertendus qui ont été répartis au hasard pour recevoir 10 mg d'atorvastatine ou un placebo. Après 3 ans, la phase I s'est terminée lorsque l'atorvastatine s'est révélée efficace pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs.

Dans la phase suivante de l'essai, non randomisée et sans insu, 65 % des participants ont choisi de poursuivre le traitement par statine. Tous les participants ont été suivis pendant 2 années supplé-

mentaires. Si pendant la phase randomisée de l'étude il n'y a pas eu de différence significative en termes de SAMS entre groupe statine et placebo (298 vs 283, respectivement; HR: 1,03 [IC 95 % ; 0,88-1,21]; p = 0,72), lors de la phase d'extension sans insu les EI associés à des SAMS étaient retrouvés plus fréquemment chez les patients sous statine que chez les non-traités (161 vs 124, respectivement; HR: 1,41 [IC 95 % ; 1,10-1,79]; p = 0,006). Globalement, dans cette deuxième phase de l'étude, il y avait eu une moindre incidence d'EI. Cet excès proportionnel était similaire entre les patients qui avaient été assignés au groupe statine (HR: 1,49 [IC 95 % ; 1,05-2,11]) ou placebo (1,33 [0,96-1,84]) pendant la phase randomisée en aveugle de l'étude.

L'effet nocebo est une réalité démontrée par une série d'études menées aussi chez des patients identifiés comme intolérants aux statines.

Deux études ont permis d'étudier et quantifier l'effet nocebo :

>>> Dans l'étude SAMSON (*Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo Trial*), 60 sujets déclarés intolérants aux statines ont reçu 4 flacons

contenant de l'atorvastatine à la dose de 20 mg, 4 flacons contenant un placebo et 4 flacons vides; chaque flacon devait être utilisé pendant une période d'un mois selon une séquence aléatoire [6]. Le taux de survenue d'effets secondaires dans les deux groupes avec comprimé (placebo/traitement) était superposable et presque 60 % des participants ont voulu reprendre le traitement après la fin de l'étude.

>>> Dans l'essai statinWISE, 200 sujets avec myalgies attribuées aux statines, qui envisageaient d'arrêter leur traitement, ont été suivis pendant 1 an, en alternant sur 6 périodes de 2 mois chacune un traitement par placebo *versus* statine [7]. La différence de prévalence de symptômes entre groupe statine et placebo n'était pas significative et 2/3 des patients ont repris un traitement après la fin de l'étude.

■ Une physiopathologie connue ?

Une implication de l'axe hypothalamo-hypophyse-surrénale a été suggérée dans la survenue de l'effet nocebo, autant que celle de l'effet placebo, par une modulation de signaux liés au stress et à la douleur. L'imagerie du cerveau et de la moelle épinière a montré que les effets

nocebo provoquent une augmentation de la signalisation de la douleur de la moelle épinière au cerveau [8].

Les attentes qui sont associées à la survenue d'un effet nocebo sont très dépendantes du contexte environnemental et communicatif dans lequel la prescription du médicament est faite :

- la communication verbale autour du médicament joue un rôle majeur dans la prédisposition à un effet nocebo. Une communication peu empathique peut exacerber l'effet nocebo et favoriser la survenue de symptômes [9];

- les expériences personnelles précédentes, comme l'histoire d'un effet secondaire inexpliqué avec un autre médicament, peuvent aussi influencer la survenue d'un effet nocebo [10];

- le contexte psychosocial personnel : parmi les personnes prenant des médicaments actifs, l'effet nocebo est plus susceptible de se produire chez ceux qui sont plus anxieux, pessimistes ou qui présentent une plus grande détresse psychologique [11];

- les observations externes, ou même l'impression que les médicaments sont trop prescrits, figurent parmi les facteurs identifiés comme plus fréquemment associés à l'effet nocebo : il y a souvent une tendance à retenir les informations négatives, les effets néfastes associés à un traitement. Les rapports des médias de masse et de la presse profane, les informations obtenues sur Internet et l'exposition directe à d'autres personnes présentant des effets secondaires favorisent toutes les réponses nocebo. Par exemple, l'incidence d'effets indésirables attribués aux statines a été associée à l'intensité de la couverture médiatique négative liée aux statines [12].

Dans le cas du traitement par statine, l'“attente” d'un effet nocif est alimentée par des rapports souvent hostiles et infondés sur Internet, dans les médias sociaux et dans la presse non spécialisée. L'ampleur des effets indésirables est surestimée en raison de l'attribution erronée de symptômes sans rapport

(tels que des lésions musculo-squelettiques). Les faibles taux d'observance du traitement par statine qui en résultent entraînent inévitablement des événements cardiovasculaires inutiles.

■ Quelle conduite à tenir ?

La gestion de l'effet nocebo est complexe et requiert du temps. Elle comprend une décision thérapeutique partagée, une relation de confiance et l'information sur les effets secondaires.

La prise de décision partagée répond à un impératif éthique qui consiste à faire participer les patients aux décisions concernant leurs propres soins, favorisant ainsi le principe d'autonomie en veillant à ce qu'ils soient informés de leurs choix de santé. Le partage du choix avec le patient constitue un élément indispensable pour assurer une bonne observance au traitement : faire un état des lieux sur les attitudes, les croyances et la volonté du patient de débiter un traitement et les attentes vis-à-vis du traitement est une stratégie sûrement plus prometteuse que celle de prescrire d'emblée et d'aller faire un point sur la mauvaise observance après. La prise de décision partagée est donc une approche de la prise de décision médicale dans laquelle les patients et les cliniciens travaillent ensemble et s'engagent dans un dialogue délibératif sur les options de traitement raisonnables.

La confiance est un aspect clé de la prévention mais d'autres éléments sont importants comme le fait d'expliquer que le traitement est important pour l'individu et pourquoi.

Donner les informations sur les effets secondaires est essentiel. Il est important que le soignant qui propose un traitement fasse une description réaliste pendant positive du médicament, tout en précisant les effets les plus fréquents sans donner de fréquence mais plutôt en expliquant qu'ils sont faciles à gérer (changement de traitement, etc.).

■ Conclusion

L'effet nocebo représente l'effet secondaire primaire associé aux statines de nos jours. Les études randomisées, contrôlées contre placebo, n'ont pas montré d'effet des statines sur la fréquence et l'intensité des myalgies chez des patients ayant rapporté des myalgies graves sous statine. Le contexte de prescription, qu'il soit associé au patient, à son environnement, à ses expériences précédentes, à ses croyances ou qu'il soit influencé par l'extérieur (médias, retour d'expériences d'autres patients, etc.), fait le lit de la survenue de cet effet, qui va être directement lié à l'inobservance au médicament. Une communication soignant-soigné fondée sur le partage de la décision thérapeutique avec une information réaliste, cependant focalisée sur les bénéfices attendus du médicament, et l'instauration d'un rapport de confiance avec le soignant constituent le levier majeur pour prévenir la survenue de l'effet nocebo.

BIBLIOGRAPHIE

1. COLLINS R, REITH C, EMBERSON J *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016;388:2532-2561.
2. NIELSEN FS, NORDESTGAARD BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J*, 2016;37:908-916.
3. PENSON PE, BANACH M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J*, 2021;42:4787-4788.
4. TOBERT JA, NEWMAN CB. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*, 2016;23:891-896.
5. GUPTA A, THOMPSON D, WHITEHOUSE A *et al.* Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised

Le dossier – Lipidologie

- non-blind extension phase. *Lancet*, 2017;389:2473-2481.
6. WOOD FA, HOWARD JP, FINEGOLD JA *et al*. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med*, 2020;383:2182-2184.
 7. HERRETT E, WILLIAMSON E, BRACK K *et al*. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*, 2021;372:n135
 8. TINNEMANN A, GEUTER S, SPRENGER C *et al*. Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in nocebo hyperalgesia. *Science*, 2017;358:105-108.
 9. DANIALI H, FLATEN MA. A Qualitative Systematic Review of Effects of Provider Characteristics and Nonverbal Behavior on Pain, and Placebo and Nocebo Effects. *Front Psychiatry*, 2019;10:242.
 10. KERN A, KRAMM C, WITT CM *et al*. The influence of personality traits on the placebo/nocebo response: A systematic review. *J Psychosom Res*, 2020;128: 109866.
 11. UHLENHUTH EH, ALEXANDER PE, DEMPSEY GM *et al*. Medication side effects in anxious patients: negative placebo responses? *J Affect Disord*, 1998;47:183-190.
 12. NELSON AJ, PURI R, NISSEN SE. Statins in a Distorted Mirror of Media. *Curr Atheroscler Rep*, 2020;22:37.

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

OMRON lance le Complete

OMRON lance le Complete, un tensiomètre et moniteur ECG à dérivation unique 2 en 1 pour un usage à domicile qui offre des résultats fiables, validés, de façon simple, instantanée et précise.

Le Complete est un appareil connecté qui nécessite de disposer d'un smartphone et de télécharger l'application OMRON connect. Son utilisation du Complete est très simple : il suffit de placer le brassard autour du bras puis d'ouvrir l'application OMRON connect et de suivre les instructions à l'écran pour lancer un enregistrement ECG. Puis le smartphone doit être posé sur le support du Complete. Il faut ensuite appuyer sur le bouton [START] et positionner simplement les pouces sur les électrodes supérieures et deux doigts (au minimum) sur chacune des électrodes latérales du Complete pour démarrer l'enregistrement ECG.

Les valeurs de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque s'affichent sur le moniteur quelques secondes plus tard. Une fois l'opération terminée, le brassard se dégonfle. La courbe de l'ECG apparaît sur l'écran du smartphone en temps réel et, une fois l'enregistrement ECG terminé, l'interprétation du résultat s'affiche de façon claire et compréhensible par le patient ou l'aidant. Les données de la pression artérielle sont aussi transférées automatiquement et s'affichent quasi simultanément sur le smartphone.

Le patient peut partager ses résultats en toute simplicité avec son médecin depuis l'application OMRON connect : ce dernier peut ainsi disposer des données cardiaques de son patient.

J.N.

D'après un communiqué de OMRON

Le dossier – Lipidologie

La difficile observance aux statines : l'enseignement de l'étude ESCORTE



G. REACH

Laboratoire Éducatifs
et Pratiques de Santé, EA 3412,
Sorbonne Paris Cité, BOBIGNY.

La non-observance est un phénomène fréquent [1] ayant des conséquences délétères en termes de morbi-mortalité et de dépenses de santé [2], représentant un problème majeur de la médecine contemporaine [3]. Celle-ci peut être non intentionnelle ou intentionnelle [4]. Dans le premier cas, elle est due à des facteurs qui ne dépendent pas d'un choix du patient : mauvaise compréhension, accès difficile aux médicaments, simple oubli ou intervention de facteurs tels que des mécanismes de défense, voire l'irrationalité propre aux êtres humains [5]. Dans la non-observance intentionnelle, après avoir pesé le pour et le contre, le patient fait le choix raisonné d'être non observant et il peut donner la raison de son choix. Par ailleurs, il y a beaucoup de choses que nous faisons par habitude, sans que nous soyons obligés de former une intention de le faire. Cela peut-être à la base d'un nouveau concept : l'observance non intentionnelle.

L'étude ESCORTE a eu pour objet de rechercher les déterminants de la non-observance chez des patients atteints de maladies cardiométaboliques [6] : diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie. Il s'est agi d'une étude en ligne utilisant le panel NORSTAT français de 54 000 consommateurs parmi lesquels 3 001 patients présentant ces affections ont été repérés. Parmi eux, 1 458 patients présentaient une hypercholestérolémie éventuellement associée à un diabète ou une hypertension artérielle et 784 patients n'avaient qu'une hypercholestérolémie. Nous présentons ici les données issues de cette sous-population de l'étude ESCORTE, constituée de 48 % de sujets de sexe masculin ayant un âge moyen de 52,8 ans.

Dans cette étude, l'observance a été évaluée en utilisant le questionnaire de Girerd [7]. Nous avons défini l'observance comme le fait de ne jamais répondre positivement à une des six questions du type "*cela vous arrive-t-il de ne pas prendre votre médicament parce que votre mémoire vous fait défaut ?*". Dans notre population, 265 patients, c'est-à-dire 34 %, étaient observants selon cette définition.

Deux questions recherchaient la non-observance intentionnelle : "*vous arrive-t-il de ne pas prendre délibérément vos médicaments ?*" et "*lorsque vous ne prenez pas vos médicaments, pouvez-vous en donner la raison ?*". Des questions exploraient la présence des effets secondaires et la manière dont les patients apprécient les médicaments. Plusieurs questions interrogeaient la qualité de la relation entre le patient et son médecin,

notamment le fait de recevoir suffisamment d'informations sur la maladie et le traitement, l'attitude du médecin vis-à-vis des problèmes et des besoins du patient, et la qualité de la confiance, le fait pour le patient de se sentir impliqué dans son traitement [8]. On demandait aussi aux patients s'ils prenaient leurs médicaments par habitude [9] et si, lorsqu'ils avaient une habitude, ils s'y tenaient, ces deux questions ayant pour but de rechercher l'observance non intentionnelle telle qu'elle a été définie plus haut.

Dans notre population de 784 patients présentant une hypercholestérolémie, sur les 519 patients qui n'étaient pas observants, 17 % d'entre eux déclaraient qu'il leur arrivait de ne pas prendre délibérément leurs médicaments (non-observance intentionnelle). Parmi les 784 patients, 33 % d'entre eux déclaraient présenter des effets secondaires des médicaments.

Une analyse univariée des déterminants de la non-observance a montré que, parmi les facteurs qui lui étaient le plus fortement associés ($p < 0,0001$), on retrouvait le fait de présenter des effets secondaires aux médicaments, de ne pas répondre qu'on a une totale confiance dans le médecin, de ne pas avoir été suffisamment informé au sujet de la maladie et des médicaments et le fait que le médecin ne prenne pas suffisamment en compte les besoins du patient.

L'analyse par une étude univariée des déterminants du fait de déclarer la présence d'effets secondaires a montré des associations fortes ($p < 0,0001$) à la non-observance, et notamment la non-observance intentionnelle, mais aussi

Le dossier – Lipidologie

à différents facteurs qui relèvent de la qualité de la relation thérapeutique : l'absence de confiance totale dans le médecin, le fait de ne pas trouver que les médecins prennent en considération les besoins et les problèmes du patient.

Enfin, nous avons également observé dans une analyse univariée que le fait

de se tenir à ses habitudes était associé de manière forte ($p < 0,0001$) aux mêmes attitudes relevant de la relation thérapeutique, et en particulier de se sentir impliqué dans le traitement.

Ces multiples associations sont montrées sur la **figure 1**, qui présente dans une analyse en correspondances multiples

les facteurs associés à la non-observance en général et à la non-observance intentionnelle en particulier : un âge jeune, la présence des effets secondaires, le fait de ne pas se tenir à ses habitudes, de ne pas avoir une confiance complète dans le médecin généraliste ou le spécialiste, le fait de manifester une non-observance intentionnelle.

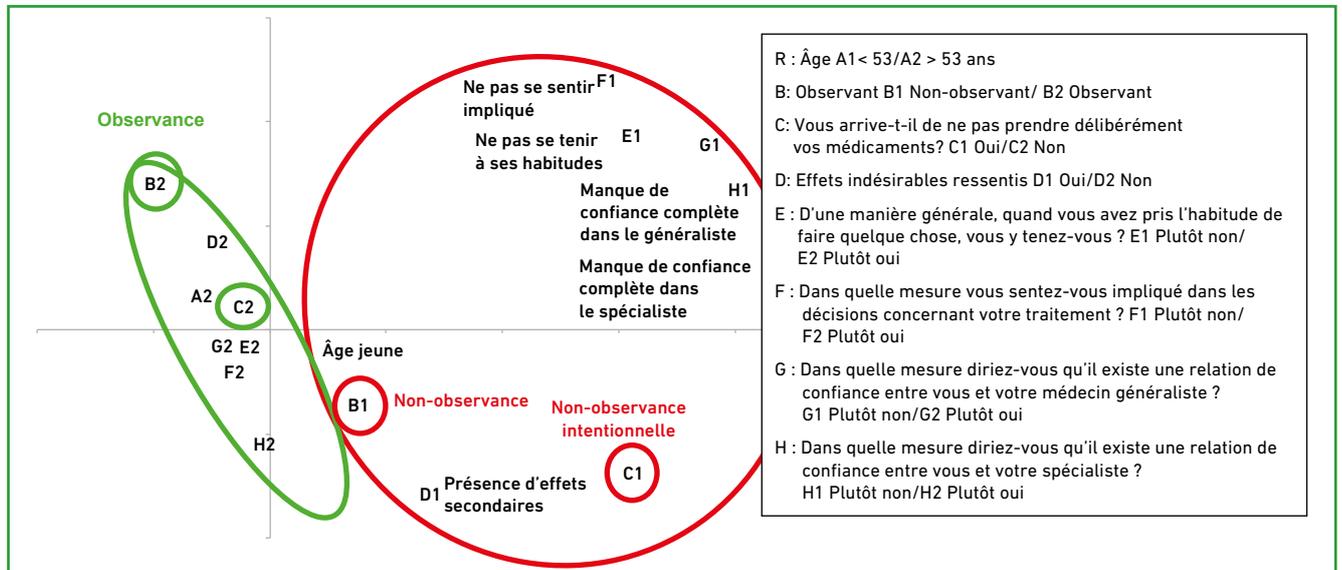


Fig. 1 : Analyse en correspondances multiples montrant les facteurs associés à l'observance (en vert) et à la non-observance (en rouge) chez des patients présentant une hypercholestérolémie.

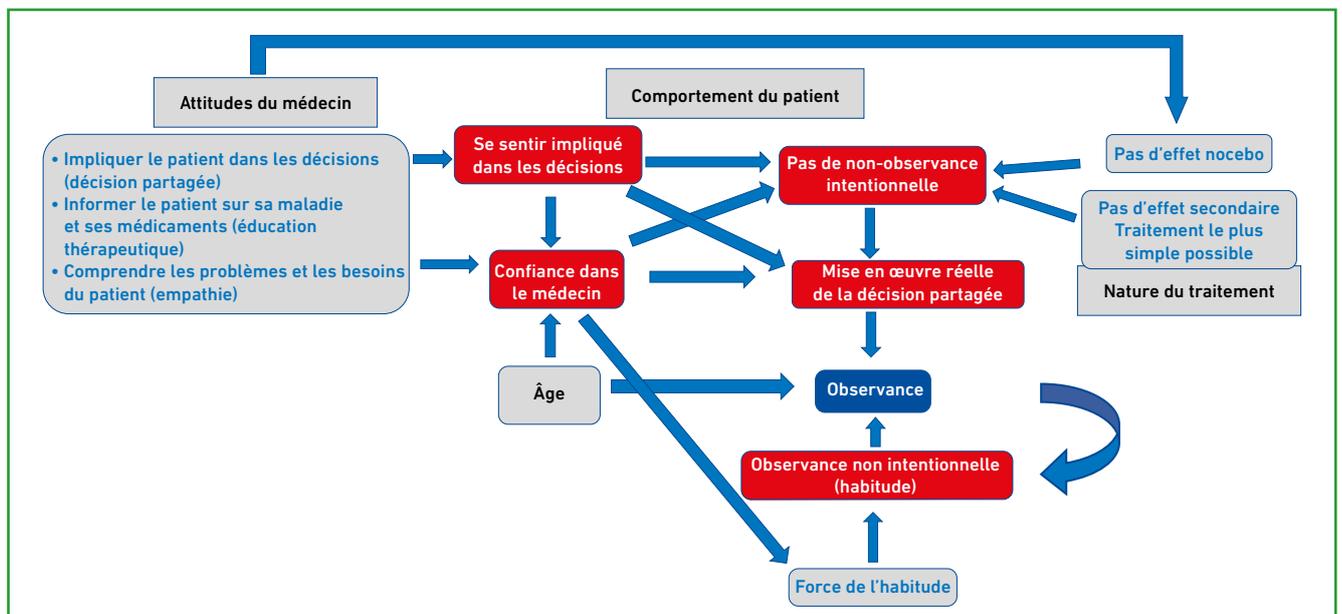


Fig. 2 : L'intentionnalité dans l'observance.

À partir de ces résultats, nous avons proposé un nouveau modèle de l'observance, représenté sur la **figure 2**. Selon ce modèle, il y a deux portes d'entrée vers l'observance : l'absence de non-observance intentionnelle, qui dépend largement de la qualité de la relation de soin, et l'observance non intentionnelle par habitude. La flèche du haut suggère que les attitudes du médecin sont impliquées dans le fait que le patient déclare présenter ou non des effets secondaires, donc expliquant en partie la présence des effets nocebo. La flèche courbe suggère qu'on pourrait commencer par être observant de manière intentionnelle, ce qui permettrait dans un deuxième temps de prendre son traitement par habitude, le tout créant un cercle vertueux. Chacune des flèches de cette figure est attestée par une association trouvée significative dans l'étude.

■ Conclusion

Les données de cette étude rappellent que l'observance ne va pas de soi, surtout dans une maladie comme l'hypercholestérolémie, qui est une maladie silencieuse et dont le traitement est connu pour pouvoir engendrer des effets secondaires. Elles rappellent le rôle pivot de la confiance qui permet d'éviter la non-observance intentionnelle et de favoriser

ce que nous avons appelé l'observance non intentionnelle, c'est-à-dire celle réalisée sous l'effet de la force de l'habitude. On remarquera que la confiance, qui joue un rôle central dans ce modèle, repose largement sur les attitudes du médecin : savoir impliquer le patient dans les décisions (décision médicale partagée), donner des informations au patient sur la maladie et son traitement (éducation thérapeutique), comprendre les problèmes du patient et considérer ses besoins (faire preuve d'empathie).

Cette étude illustre ainsi la nécessité de mettre en œuvre une médecine humaine dans laquelle les deux protagonistes du soin, le patient et son médecin, prennent, au cours de leur rencontre en consultation, le temps de la conversation [10].

BIBLIOGRAPHIE

1. BRIESACHER BA, ANDRADE SE, FOUAYZI H *et al*. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*, 2008;28:437-443.
2. KHUNTI K, SEIDU S, KUNUTSOR S *et al*. Association between adherence to pharmacotherapy and outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2017;40:1588-1596.
3. WHO report: Adherence to long-term therapies, evidence for action (2003, 211 p).
4. LEHANE E, MCCARTHY G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud*, 2007; 44:1468-1477.
5. REACH G. The Mental Mechanisms of Patient Adherence to Long-Term Therapies, Mind and Care. Coll "Philosophy and Medicine", Springer, 2015, 207 p.
6. REACH G, BENARBA L, BRUCKERT E *et al*. Intentionality in adherence to long-term therapies. Results from an online survey of 3,001 patients with cardio-metabolic pathologies in France. *Patient Prefer Adherence*, 2021;15:1739-1753.
7. GIRERD X, HANON O, ANAGNOSTOPOULOS K *et al*. Évaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med*, 2001;30:1044-1048.
8. RATANAWONGSA N, KARTER AJ, PARKER MM *et al*. Communication and medication adherence: the Diabetes Study of Northern California. *JAMA Intern Med*, 2013;173:210-218.
9. PHILLIPS LA, BURNS E, LEVENTHAL H. Time-of-Day Differences in Treatment-Related Habit Strength and Adherence. *Ann Behav Med*, 2021;55:280-285.
10. REACH G. *Pour une médecine humaine, étude philosophique d'une rencontre*. Hermann, coll. "Le Bel Aujourd'hui", 2022, 450 p.

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

Pour une médecine humaine
Étude philosophique d'une rencontre
de Gérard Reach

Éditions Hermann, collection Le Bel Aujourd'hui, dirigée par Danièle Cohen-Levinas, 450 pages, parution le 27 avril 2022, 24 €.

<https://www.editions-hermann.fr/livre/pour-une-medecine-humaine-reach-gerard>



I Revues générales

Atteintes cardio-pulmonaires de la COVID-19

RÉSUMÉ : La *coronavirus disease 2019 (COVID-19)* est une pathologie infectieuse due au *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Son tropisme principal est pulmonaire du fait d'une transmission respiratoire et de l'invasion ciblée des cellules du système respiratoire à l'origine d'une atteinte pulmonaire pouvant aller de formes pas ou peu symptomatiques au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

À côté de l'atteinte pulmonaire, la COVID-19 peut être à l'origine d'un ensemble de lésions du système cardiovasculaire via l'invasion directe des cardiomyocytes ou une atteinte indirecte par des mécanismes immuno-inflammatoires et thrombotiques causant des atteintes variées : lésion myocardique, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, atteinte du cœur droit, arythmie et aggravation de pathologies cardiaques sous-jacentes.

Enfin, la COVID-19 peut être à l'origine de conséquences cardiovasculaires à long terme.



A. TRIMAILLE

Service de Cardiologie,
Nouvel Hôpital Civil, CHU de STRASBOURG.

Depuis 2019, le monde fait face à une pandémie due à un nouveau coronavirus, le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, à l'origine d'une maladie infectieuse appelée *coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Bien que l'atteinte initiale de la COVID-19 soit pulmonaire, avec une sévérité allant de formes pauci-symptomatiques ou de syndrome pseudo-grippal au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), le SARS-CoV-2 peut également être à l'origine d'un ensemble d'atteintes cardiovasculaires par l'invasion cellulaire du virus et via des mécanismes immuno-inflammatoires et thrombotiques, ainsi que par l'aggravation de pathologies cardiaques sous-jacentes. On peut ainsi classifier les atteintes cardiopulmonaires de la COVID-19 en atteintes pulmonaires, atteintes cardiaques directes et atteintes cardiaques indirectes (*fig. 1*).

Les atteintes pulmonaires de la COVID-19

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin de polarité positive, enve-

loppé, de transmission essentiellement par les microgouttelettes et aérosols, et dont le tropisme principal est le système respiratoire [1]. Son récepteur cellulaire est l'*angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)*, exprimé notamment au niveau des cellules épithéliales alvéolaires et des cellules endothéliales. Après liaison à son récepteur, le clivage de sa protéine S par des protéases de l'hôte, telles la *transmembrane protease serine protease 2 (TMPRSS2)*, la cathepsine L ou la furine, déclenche l'internalisation du SARS-CoV-2 dans la cellule puis sa réplication et sa migration à l'origine d'une forte réponse immunitaire et de dommages cellulaires. De ce mécanisme découle l'atteinte pulmonaire de la COVID-19 qui peut aller jusqu'au SDRA.

Dans sa forme classique, un SDRA peut être en rapport avec une agression directe alvéolaire épithéliale, comme c'est le cas lors d'une pneumonie bactérienne ou virale, ou indirecte endothéliale lors d'une pancréatite aiguë par exemple. Dans les deux cas, cette agression provoque une activation des macrophages alvéolaires à l'origine d'une réponse inflammatoire pulmonaire, d'une aug-

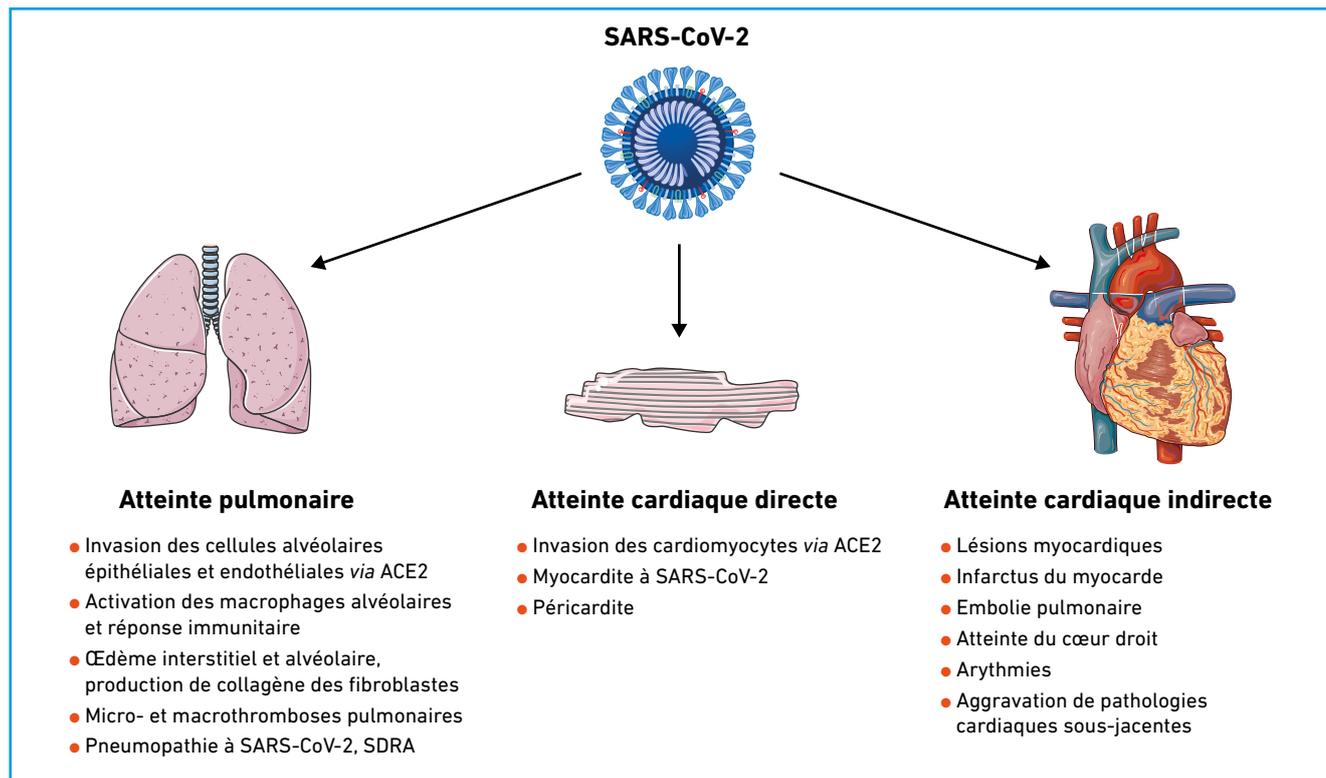


Fig. 1 : Atteintes cardiopulmonaires de la COVID-19. ACE2: *angiotensin-converting enzyme 2*; SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë. © Servier Medical Art (smart.servier.com).

mentation de la perméabilité capillaire pulmonaire et de la destruction de la membrane alvéolo-capillaire. Au plan histologique, on observe un œdème interstitiel et alvéolaire riche en fibrine, des lésions endothéliales et épithéliales, une réaction exsudative des fibroblastes avec une intense production de collagène, puis un processus de cicatrisation pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire. Au plan clinique, cette atteinte alvéolo-interstitielle provoque des anomalies des échanges gazeux ainsi qu'une baisse de la compliance pulmonaire avec augmentation des pressions inspiratoires, le tout provoquant une détresse respiratoire nécessitant des mesures de réanimation lourdes [2].

Bien que les formes les plus sévères d'atteinte pulmonaire de la COVID-19 répondent aux critères cliniques de SDRA, il existe certaines particularités physiopathologiques intéressantes à

noter. Premièrement, on observe chez les patients avec COVID-19 une hypoxémie marquée associée à une compliance pulmonaire pouvant être conservée, à l'origine de la distinction entre deux formes de SDRA associées à la COVID-19, un type L (*low elastance*) et un type H (*high elastance*), avec des différences en termes d'aspect scannographique et de gestion de la ventilation [3]. Deuxièmement, l'atteinte endothéliale et l'activation intense de la coagulation au cours de la COVID-19 entraînent la formation de microthromboses capillaires pulmonaires qui aggravent les rapports ventilation-perfusion, voire de macrothromboses à l'origine d'une embolie pulmonaire. Enfin, l'atteinte des cellules endothéliales du lit vasculaire pulmonaire est à l'origine d'une altération de la régulation de la vasomotricité et de la régulation du débit sanguin pulmonaire, compromettant également le rapport ventilation-perfusion.

Les atteintes cardiaques primaires de la COVID-19

L'expression d'ACE2 par les cardiomyocytes a rapidement fait suspecter la possibilité de myocardites secondaires à l'invasion directe du myocarde par le SARS-CoV-2. Dès le début de la pandémie, de nombreux cas de myocardites secondaires à la COVID-19 ont été rapportés. Il faut néanmoins souligner ici que la majorité des diagnostics de myocardite étaient portés sur l'association d'un contexte clinique évocateur (PCR SARS-CoV-2 positive, douleur thoracique, dyspnée), de perturbations biologiques consistant en une élévation de la troponine et un syndrome inflammatoire, et en des anomalies objectivées sur des imageries cardiaques (principalement des échocardiographies, parfois des imageries par résonance magnétique [IRM]). Or, selon le groupe de travail de la Société européenne de

I Revues générales

cardiologie portant sur les pathologies myocardiques et péricardiques, le *gold standard* pour le diagnostic de myocardite est la biopsie endomyocardique [4].

Les preuves anatomopathologiques de l'atteinte directe du myocarde par le SARS-CoV-2 restent néanmoins rares. Une étude autopsique de 39 cas de COVID-19 avait révélé dans 41 % des cas la présence d'au moins 1 000 copies virales au sein du myocarde mais sans qu'aucun diagnostic de myocardite n'ait pu être retenu selon les critères histologiques de Dallas [5]. Dans une revue systématique de la littérature, une équipe américaine a observé un taux de diagnostic de myocardite à SARS-CoV-2 confirmé histologiquement d'uniquement 4,5 % parmi des cas fortement suspects sur des critères cliniques, biologiques et d'imagerie [6]. La myocardite à SARS-CoV-2 ne semble donc pas être un mécanisme classique d'atteinte cardiaque, et la réaction inflammatoire systémique et l'orage cytokinique qui peuvent survenir au cours de la COVID-19 représentent probablement le principal mode d'atteinte cardiaque. Il semble donc plus correct de parler de myocardite associée à la COVID-19.

En pratique clinique, le recours à une biopsie endomyocardique pour confirmer le diagnostic de myocardite associée à la COVID-19 n'est probablement pas raisonnable à titre systématique, eu égard au caractère invasif et aux risques de cet examen. Le diagnostic doit donc être posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie. Le contexte clinique a son importance car la myocardite associée à la COVID-19 semble survenir plus fréquemment chez les sujets de moins de 45 ans [7]. De plus, l'imagerie multimodale est particulièrement d'intérêt dans ce contexte avec l'échocardiographie qui doit rester l'examen de première ligne et l'IRM cardiaque qui doit venir en complément pour évaluer l'atteinte tissulaire, préciser la fonction ventriculaire gauche, chercher un œdème myocardique ou encore un

réhaussement tardif sous-endocardique en cas de fibrose séquellaire [8].

Une péricardite peut également survenir au cours de la COVID-19 [9]. Aucune étude n'a spécifiquement étudié cette complication qui semble se manifester de manière relativement rare, ce diagnostic ayant été retenu chez moins de 1 % des patients du registre français Critical COVID-19 France (CCF) [7]. Les mécanismes de la péricardite au cours de la COVID-19 ne sont pas clairement élucidés mais on peut au moins suggérer l'atteinte directe du myocarde et du péricarde par le virus qui a été retrouvé dans le liquide péricardique de patients en tamponnade [9], et la réponse péricarditique à la réaction inflammatoire systémique.

Les atteintes cardiaques secondaires de la COVID-19

Elles représentent la majorité des atteintes cardiaques de la COVID-19 et correspondent aux lésions cardiaques indirectement causées par l'infection : lésion myocardique, infarctus du myocarde (IDM), embolie pulmonaire, atteinte du cœur droit, arythmie et aggravation de pathologies cardiaques sous-jacentes.

1. Lésions myocardiques et infarctus du myocarde

Selon la 4^e définition de l'IDM, le terme de lésion myocardique doit être utilisé en présence d'une élévation de la troponine au-delà du 99^e percentile d'une population de sujets sains [10]. Les lésions myocardiques sont fréquemment rencontrées au cours de la COVID-19, en particulier dans les formes les plus sévères. Une méta-analyse portant sur plus de 6 000 patients a retrouvé une prévalence de lésions myocardiques allant de 15 à 42 % selon l'âge et la sévérité de la maladie [11].

Les mécanismes de lésion myocardique au cours de la COVID-19 sont multiples : inflammation systémique, orage

cytokinique, état prothrombotique, déséquilibre entre les besoins et les apports myocardiques en oxygène secondaire à l'atteinte de la fonction respiratoire et toxicité virale directe. Il est intéressant de noter que la présence d'une lésion myocardique au cours de la COVID-19 est associée à une augmentation de la mortalité [11]. Le dosage de la troponine revêt donc une valeur pronostique qui peut être particulièrement intéressante chez les patients hospitalisés.

Le terme d'IDM doit être retenu lorsqu'il existe des signes cliniques, électrocardiographiques ou d'imagerie en faveur d'une ischémie myocardique aiguë [10]. Un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) peut être la première manifestation de la COVID-19, sans que le résultat de la PCR SARS-CoV-2 soit toujours connu au moment du diagnostic [12]. Une étude espagnole a démontré qu'un diagnostic de COVID-19 chez des patients hospitalisés pour STEMI augmente le risque de mortalité intra-hospitalière (23,1 % vs 5,7 % respectivement ; $p < 0,0001$), de thrombose de stent (3,3 % vs 0,8 % ; $p = 0,020$) et de choc cardiogénique (9,9 % vs 3,8 % ; $p = 0,007$) en comparaison avec des patients sans COVID-19 [13].

Enfin, on peut signaler ici comme autre cause potentielle de lésion myocardique la publication de plusieurs cas de syndrome de Tako-Tsubo au cours de la COVID-19 qui peut jouer le rôle de *trigger* sans qu'aucun mécanisme spécifique ni valeur pronostique particulière n'ait été démontrés pour le moment.

2. Embolie pulmonaire

Très rapidement après le début de la pandémie, une fréquence anormalement élevée d'événements thromboemboliques veineux a été observée, en particulier chez les patients avec formes sévères hospitalisés en réanimation [14, 15]. Une méta-analyse incluant plus de 3 300 patients a observé un taux d'embolie pulmonaire de 16,5 %

POINTS FORTS

- L'atteinte pulmonaire de la COVID-19 découle de la présence d'ACE2, récepteur fonctionnel du SARS-CoV-2, au niveau des cellules épithéliales alvéolaires et des cellules endothéliales des capillaires pulmonaires.
- Elle peut aller de formes pas ou peu symptomatiques jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- La COVID-19 peut également se compliquer d'une atteinte cardiaque directe à l'origine de myocardite et péricardite.
- L'atteinte cardiaque peut aussi être indirecte, secondaire à des mécanismes immuno-inflammatoires et thrombotiques, à l'origine de multiples atteintes : lésion myocardique, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, atteinte du cœur droit, arythmie et aggravation de pathologies cardiaques sous-jacentes.
- La COVID-19 entraîne un risque significativement augmenté d'atteinte cardiovasculaire à long terme.

chez des patients hospitalisés pour COVID-19 [16]. Sa physiopathologie au cours de la COVID-19 est spécifique et fait appel au concept d'immunothrombose [17]. En effet, l'endothélite secondaire à l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules endothéliales des capillaires pulmonaires *via* son récepteur ACE2 est à l'origine de la perte des propriétés antiagrégantes et anticoagulantes de l'endothélium. De plus, l'intense réaction inflammatoire systémique au cours de la COVID-19 entraîne des anomalies des paramètres de la coagulation ainsi qu'une activation des leucocytes et des plaquettes à l'origine d'une augmentation marquée du risque thrombotique [17, 18].

Les facteurs de risque de cette forme particulière d'embolie pulmonaire incluent le sexe masculin, un taux de CRP élevé, un délai important entre le début de l'infection et l'hospitalisation, et l'absence de thromboprophylaxie [14, 15]. De nombreux essais cliniques randomisés ont été publiés ou sont en cours pour identifier le bon niveau de thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés pour COVID-19. À l'heure actuelle, les données sont en faveur de

l'utilisation d'une thromboprophylaxie par héparine à dose préventive standard chez tout patient hospitalisé. Les patients hospitalisés en soins conventionnels pourraient bénéficier d'une héparine à doses thérapeutiques.

En revanche, pour ceux hospitalisés en soins intensifs et réanimation, l'utilisation de doses thérapeutiques semble limitée par le risque hémorragique. Dans tous les cas, les mesures générales de prévention antithrombotique sont recommandées comme la mobilisation précoce et le recours à des compressions pneumatiques intermittentes, en particulier en cas de contre-indication à l'anticoagulation.

3. Impact de la COVID-19 sur le cœur droit

L'atteinte du cœur droit au cours de la COVID-19 est à la fois la conséquence de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire, des lésions micro-et macrothrombotiques pulmonaires et de la potentielle atteinte cardiaque directe ou indirecte. Plusieurs études ont démontré que la dilatation et la dysfonction du ventricule droit étaient

fréquemment présentes au cours de la COVID-19 et constituaient des facteurs pronostiques indépendants de mortalité chez des patients hospitalisés [19].

4. Arythmies

La possibilité d'arythmies au cours de la COVID-19 peut être suspectée si l'on se réfère au triangle de Coumel qui explique la pathogénèse d'une arythmie. En effet, la COVID-19 peut jouer le rôle de *trigger* et augmenter l'activité sympathique, ce qui pourrait agir sur un substrat comme une cardiopathie sous-jacente pour déclencher des arythmies.

L'incidence des arythmies ventriculaires chez des patients hospitalisés pour COVID-19 avoisine les 5 % et concerne principalement ceux avec les formes les plus sévères de la maladie [20]. Concernant les arythmies supra-ventriculaires, la fibrillation atriale est la plus fréquemment rencontrée au cours de la COVID-19. Dans une méta-analyse de 31 études, des auteurs ont démontré qu'une fibrillation atriale au cours de la COVID-19 était associée à une augmentation significative du risque de décès [21].

5. Aggravation de pathologies cardiaques chroniques

Les comorbidités cardiaques sont rapidement apparues comme des facteurs de risque majeurs de formes sévères de COVID-19. En plus d'aggraver le pronostic de l'infection, ces pathologies chroniques peuvent elles-mêmes être décompensées par le SARS-CoV-2. L'insuffisance cardiaque apparaît comme l'une des plus fréquentes. Qu'elle soit à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée ou altérée, sa présence entraîne une augmentation significative du risque de développer une forme sévère de COVID-19 et du risque de décès [22]. Cette association est expliquée en partie par le fait qu'ACE2 est up-régulée au sein des cardiomyocytes des cœurs défailants [23].

Revue générale

Il convient de rappeler ici que, contrairement à ce qui a pu être pensé au début de la pandémie, il n'est pas recommandé d'arrêter les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine au cours de la COVID-19, leur interruption semblant associée à une augmentation du risque de mortalité [24].

Les atteintes cardiovasculaires à long terme

Au-delà de la phase aiguë, la COVID-19 peut entraîner des conséquences cardiovasculaires à long terme, comme l'a démontré une récente étude américaine (fig. 2) [25]. En comparant plus de 150 000 patients ayant contracté une COVID-19 de gravité variable (non hospitalisés, hospitalisés en secteur conventionnel, hospitalisés en réanimation) avec plus de 10 millions de sujets contrôles, les auteurs ont observé

que les patients avec COVID-19 avaient un risque significativement augmenté de présenter, dans les 12 mois suivant l'infection, une cardiopathie ischémique ou non ischémique, une insuffisance cardiaque, une arythmie, un événement thromboembolique, une pathologie neurovasculaire, une péricardite ou une myocardite.

Ce risque était présent y compris chez les patients ayant souffert d'une forme légère de COVID-19 sans nécessité d'hospitalisation mais augmenté de manière proportionnelle à la sévérité de l'infection initiale. Il existait quels que soient l'âge, le sexe ou la présence de facteurs de risque cardiovasculaire ou de cardiopathie préalable. Ces données mettent ainsi en avant le risque d'atteintes cardiovasculaires à long terme après COVID-19 et démontrent l'importance de suivre de manière rapprochée et prolongée les patients après l'épisode infectieux.

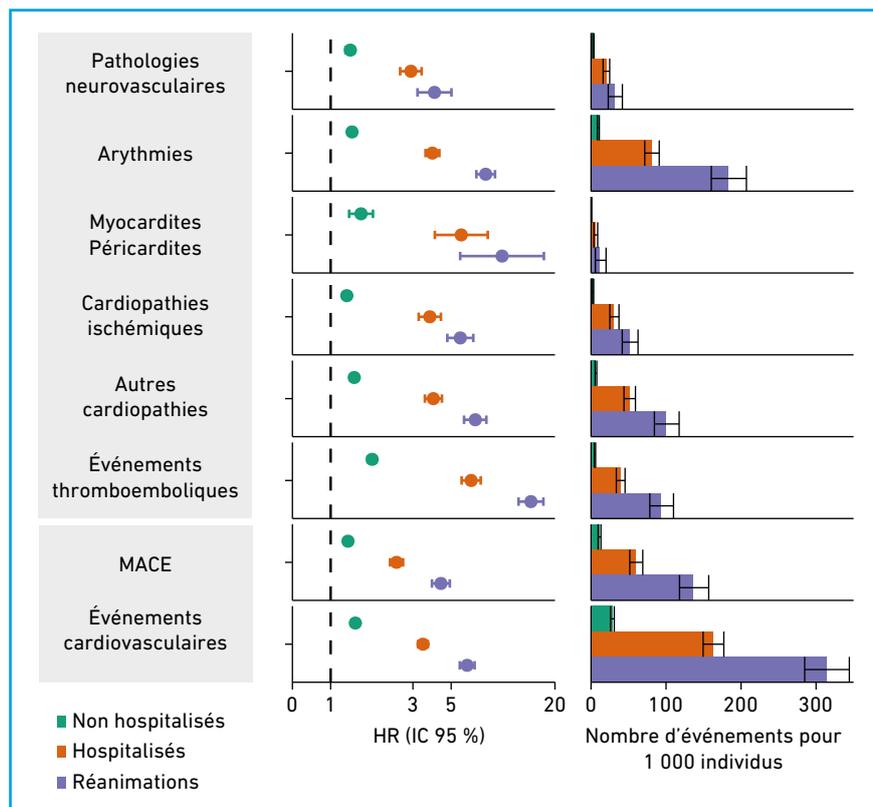


Fig. 2 : Risque d'événements cardiovasculaires dans les 12 mois suivant le diagnostic de COVID-19. Adapté de [25].

BIBLIOGRAPHIE

- HU B, GUO H, ZHOU P *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 2021;19:141-154.
- SWENSON KE, SWENSON ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*, 2021;37:749-776.
- GATTINONI L, COPPOLA S, CRESSONI M *et al.* COVID-19 Does Not Lead to a 'Typical' Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020;201:1299-1300.
- CAFORIO ALP, PANKUWEIT S, ARBUSTINI E *et al.* Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2013; 34:2636-2648, 2648a-2648d.
- LINDNER D, FITZEK A, BRÄUNINGER H *et al.* Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*, 2020; 5:1281-1285.
- KAWAKAMI R, SAKAMOTO A, KAWAI K *et al.* Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:314-325.
- TRIMAILLE A, RIBEYROLLES S, FAUVEL C *et al.* Cardiovascular Characteristics and Outcomes of Young Patients with COVID-19. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021; 8:165.
- AGRICOLA E, BENEDEUCE A, ESPOSITO A *et al.* Heart and Lung Multimodality Imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:1792-1808.
- GHOSH S, PANDA P, SHARMA YP *et al.* COVID-19 presenting as acute pericarditis. *BMJ Case Rep*, 2022;15:e243768.
- THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS *et al.* Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 2018;138:e618-651.
- FU L, LIU X, SU Y *et al.* Prevalence and impact of cardiac injury on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*, 2021;44:276-283.
- STEFANINI GG, MONTORFANO M, TRABATTONI D *et al.* ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*, 2020;141:2113-2116.
- RODRIGUEZ-LEOR O, CID ALVAREZ AB, PÉREZ de Prado A *et al.* In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients. *EuroIntervention*, 2021;16:1426-1433.

14. FAUVEL C, WEIZMAN O, TRIMAILLE A *et al.* Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*, 2020;41:3058-3068.
15. TRIMAILLE A, CURTIAUD A, MARCHANDOT B *et al.* Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. *Thromb Res*, 2020;193: 166-169.
16. SUH YJ, HONG H, OHANA M *et al.* Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 2021;298:E70-E80.
17. TRIMAILLE A, BONNET G. [COVID-19 and venous thromboembolism]. *Ann Cardiol Angeiol*, 2020;69:370-375.
18. CAILLON A, TRIMAILLE A, FAVRE J *et al.* Role of neutrophils, platelets and extracellular vesicles and their interactions in Covid-19-associated thrombopathy. *J Thromb Haemost*, 2022;20:17-31.
19. SOULAT-DUFOUR L, FAUVEL C, WEIZMAN O *et al.* Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with COVID-19: a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022;23:569-577.
20. TURAGAM MK, MUSIKANTOW D, GOLDMAN ME *et al.* Malignant Arrhythmias in Patients With COVID-19: Incidence, Mechanisms, and Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020;13: e008920.
21. ROMITI GF, CORICA B, LIP GYH *et al.* Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2021; 10:2490.
22. PANAGIDES V, VINCENT F, WEIZMAN O *et al.* History of heart failure in patients with coronavirus disease 2019: Insights from a French registry. *Arch Cardiovasc Dis*, 2021;114:415-425.
23. VUKUSIC K, THORSELL A, MUSLIMOVIC A *et al.* Overexpression of the SARS-CoV-2 receptor angiotensin converting enzyme 2 in cardiomyocytes of failing hearts. *Sci Rep*, 2022;12:965.
24. REY JR, CARO-CODÓN J, ROSILLO SO *et al.* Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail*, 2020;22: 2205-2215.
25. XIE Y, XU E, BOWE B *et al.* Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*, 2022;28:583-590.

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

Remboursement de Praluent (alirocumab)

Le remboursement de Praluent, un inhibiteur de PCSK9, est effectif depuis le 29 juillet 2022, date de la publication au *Journal Officiel*, chez :

- les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, à très haut risque cardiovasculaire, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse ;
- les patients adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c \geq 0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé ;
- en association à un traitement hypolipémiant optimisé ou en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la fois aux statines et à l'ézétimibe.

Pour ces patients, le traitement hypolipémiant optimisé est défini de la façon suivante :

- statine à dose maximale tolérée, seule en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'ézétimibe ;
- ézétimibe en cas de contre-indication ou d'intolérance avérée aux statines.

La dose initiale habituelle d'alirocumab est de 75 mg administrés une fois toutes les 2 semaines. Les patients qui nécessitent une diminution plus importante du taux de LDL-c (> 60 %) peuvent démarrer le traitement à la dose de 150 mg une fois toutes les 2 semaines ou 300 mg une fois par mois.

La prescription initiale de Praluent est annuelle et réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie, en diabétologie, en nutrition, en médecine interne, en neurologie ou en médecine vasculaire. Le renouvellement de Praluent n'est pas restreint : par exemple, le médecin généraliste peut renouveler Praluent dans l'année qui suit la prescription annuelle par un spécialiste.

La prescription de Praluent doit faire l'objet d'une demande d'accord préalable, aussi bien pour une instauration de traitement que pour tout renouvellement. Pour ces patients avec contre-indication ou intolérance avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe, un nouvel arrêté précisant les modalités de la demande d'accord préalable (DAP) sera publié ultérieurement au *Journal Officiel*. En attendant cette publication, la prescription pour ces patients peut être faite *via* l'outil actuel et sera validée par le service médical des Caisses Primaires d'Assurance Maladie.

J.N.

D'après un communiqué de Sanofi

I Revues générales

IM secondaire : quand proposer un traitement percutané ?

RÉSUMÉ : Les dernières *guidelines* ESC 2021 insistent sur la prise en charge par étape et par une Heart Team multidisciplinaire des patients avec une insuffisance mitrale (IM) secondaire sévère. Après avoir évalué et optimisé tous les paramètres d'amélioration de la maladie ventriculaire gauche sous-jacente (traitement médical, revascularisation coronarienne, resynchronisation, traitement d'un rétrécissement aortique calcifié associé), les patients pourront bénéficier d'un traitement percutané par plastie mitrale bord à bord à condition que l'anatomie soit compatible et qu'ils aient un phénotype "COAPT-like" (diamètre télésystolique du ventricule gauche ≤ 70 mm, fraction d'éjection du ventricule gauche entre 20 et 50 %, IM \geq grade 3/4, hypertension artérielle < 70 mmHg, absence de dysfonction ventriculaire droite sévère, absence d'insuffisance tricuspide sévère).



D. ATTIAS

Clinicien-échographiste interventionnel,
Centre Cardiologique du Nord, SAINT-DENIS.

Par définition, l'insuffisance mitrale (IM) secondaire (ou fonctionnelle) est liée à une pathologie du ventricule gauche (cardiomyopathie dilatée, cardiopathie ischémique) ou plus rarement de l'anneau mitral seul chez les patients en fibrillation atriale (FA) chronique (IM secondaire "atriale") [1]. Le remodelage ventriculaire lié à la dilatation VG et/ou à la séquelle ischémique induit des forces de *tenting* de l'appareil sous-valvulaire sur les feuillets mitraux qui sont à l'origine de cette IM secondaire.

L'IM secondaire est fréquemment présente chez ces patients avec une insuffisance cardiaque (IC) et sa sévérité est liée à un très sombre pronostic (50 % de morts à 4 ans chez les patients avec IC et une IM sévère) [2, 3].

Comment évaluer et définir une IM secondaire sévère ?

L'évaluation de la sévérité de l'IM secondaire est difficile [4]. Étant très dépendante des conditions de charge,

elle varie également au cours de la systole avec un maximum proto- et télésystolique. Contrairement à l'IM primaire, l'orifice régurgitant est le plus souvent elliptique et la PISA, méthode d'évaluation de référence dans l'IM dont découle le calcul de la surface de l'orifice régurgitant (SOR) et du volume régurgité (VR), peut sous-évaluer la sévérité de la fuite.

Dans ce sens, l'impact pronostique de l'IM a été longtemps reporté pour des seuils de SOR et de volume régurgitant plus bas que dans l'IM primaire [5], poussant les précédentes *guidelines* ESC 2017 à définir une IM secondaire comme sévère en cas de SOR $\geq 0,2$ cm² ou de volume régurgité ≥ 30 mL [6].

Néanmoins, les études sur le traitement de l'IM secondaire avec un seuil de SOR $\geq 0,2$ cm² ou volume régurgité ≥ 30 mL, par chirurgie ou par traitement percutané, ont toutes montré le non-bénéfice d'une intervention [7, 8].

En revanche, ce bénéfice d'une intervention existe dès que l'IM secondaire est

	Régurgitation mitrale primaire	Régurgitation mitrale secondaire
Qualitatif		
Morphologie de la valve mitrale	Éversion complète, rupture du muscle papillaire, rétraction sévère, grande perforation	Feuillets valvulaires normaux mais avec <i>tenting</i> sévère, faible coaptation des feuillets
Surface du jet de couleur	Grand jet central (> 50 % de l'OG) ou jet excentrique de taille variable touchant la paroi	Grand jet central (> 50 % de l'OG) ou jet excentrique de taille variable touchant la paroi
Convergence du flux	Tout au long de la systole	Tout au long de la systole
Flux Doppler continu	Holosystolique, dense, triangulaire	Holosystolique, dense, triangulaire
Semi-quantitatif		
Largeur de la <i>vena contracta</i> (mm)	≥ 7 (≥ 8 mm en biplan)	≥ 7 (≥ 8 mm en biplan)
Flux veineux pulmonaire	Inversion du flux systolique	Inversion du flux systolique
Flux mitral	Onde électrique dominante (> 1,2 m/s)	Onde électrique dominante (> 1,2 m/s)
ITV mitrale/ITV aortique	> 1,4	> 1,4
Quantitatif		
EROA (2D PISA, mm ²)	≥ 40 mm ²	≥ 40 mm ² (peut-être ≥ 30 mm ² si SOR elliptique)
Volume régurgitant (mL/batt.)	≥ 60 mL	≥ 60 mL (peut-être ≥ 45 mL si conditions de faible débit)
Fraction régurgitante (%)	≥ 50 %	≥ 50 %
Structurel		
VG	Dilaté (ESD ≥ 40 mm)	Dilaté
OG	Dilaté (diamètre ≥ 55 mm ou volume ≥ 60 mL/m ²)	Dilaté

Tableau 1 : Critères de sévérité de l'IM primaire et l'IM secondaire. *Guidelines* ESC 2021. ITV : intégrale temps-vitesse; EROA : surface effective de l'orifice régurgitant; VG : ventricule gauche; OG : oreillette gauche; ESD : échocardiographie de stress sous dobutamine; SOR : surface de l'orifice régurgitant.

plus importante avec une SOR ≥ 0,3 cm² (= grade 3/4) ou ≥ 0,4 cm² (= grade 4/4) [9].

Ainsi, les dernières *guidelines* ESC 2021 sur la prise en charge des valvulopathies ont suivi les recommandations ACC/AHA 2020 [10] en modifiant la définition de l'IM secondaire, qui est désormais identique à celle des IM primaires (**tableau 1**).

Il est important de rappeler plusieurs éléments cruciaux sur l'évaluation de l'IM secondaire :

- elle est forcément multiparamétrique et doit se baser sur la combinaison des éléments de l'échographie transthoracique (ETT) – SOR, volume régurgité, *vena contracta*, flux Doppler – et de l'échographie transœsophagienne (ETO) – diamètre du jet à l'origine, reflux dans les veines pulmonaires (**fig. 1**);

- l'IRM cardiaque peut être d'une aide majeure. En effet, elle permet de confirmer la sévérité de l'IM avec des mesures de volume régurgité et de fraction de régurgitation fiables et reproductibles [11].

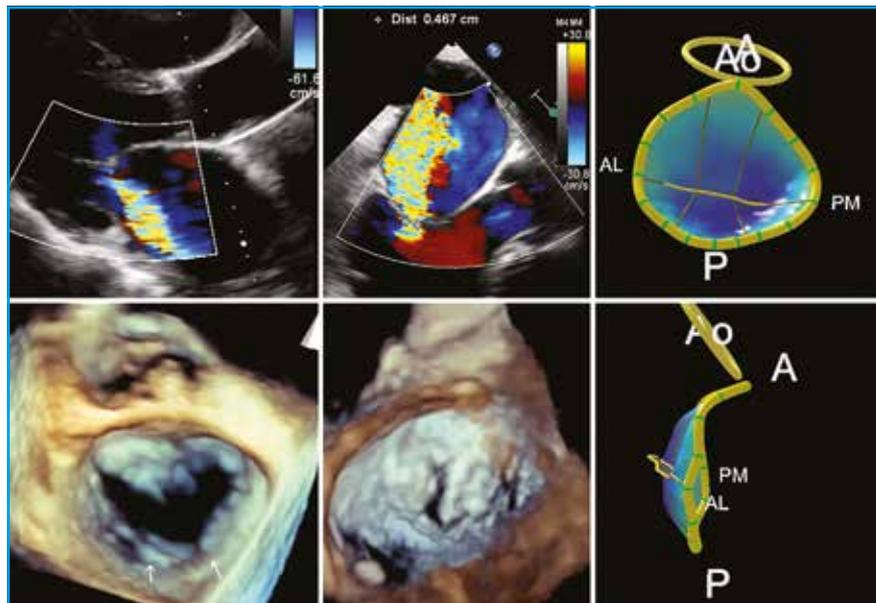


Fig. 1 : Évaluation d'une IM secondaire sévère en ETT et ETO.

L'analyse du VG est également très importante pour estimer la dilatation VG, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et surtout l'existence ou non d'une viabilité résiduelle dans une

zone d'infarctus (qui plaiderait alors pour une revascularisation);

- qu'il soit chirurgical ou percutané, un traitement de l'IM secondaire ne sera utile que si l'IM secondaire est ≥ grade 3/4 [12].

I Revues générales

Intérêt d'une intervention en cas d'IM secondaire sévère

Pendant de nombreuses années, la principale question était de savoir si un traitement de l'IM secondaire (quel qu'il soit : médical, chirurgical ou percutané) pouvait influencer sur le pronostic de ces patients, en diminuant le remodelage VG, le nombre d'hospitalisations et *in fine* la mortalité. Historiquement, le traitement médical seul puis chirurgical s'est révélé décevant. Outre le risque opératoire en lui-même, le traitement chirurgical par plastie mitrale expose à un risque important de récurrence d'IM (60 % à 2 ans), devant lui faire préférer un remplacement valvulaire mitral (risque opératoire identique, survie à 2 ans identique, mais moins de récurrence d'IM et donc beaucoup moins de risque de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque) [13].

Le seul traitement percutané évalué dans des études randomisées est la plastie mitrale percutanée bord à bord, analogie de la méthode chirurgicale d'Alfieri. Les deux *devices* disponibles sont le MitraClip (Abbott) et le Pascal (Edwards). D'autres techniques ciblant une réduction de l'anneau mitral ont bien été réalisées avec succès techniquement [14], mais sans étude randomisée à ce jour.

Les deux principales études (COAPT, MITRA-FR) comparant traitement percutané par MitraClip + traitement médical *versus* traitement médical seul ont été publiées en 2018 dans le *New England Journal of Medicine*.

>>> Dans l'étude MITRA-FR, le traitement percutané par MitraClip n'apportait aucun bénéfice [8], tandis que dans l'étude COAPT il se révélait comme un traitement révolutionnaire permettant d'éviter une hospitalisation pour 3,1 patients et un décès pour 5,9 patients traités sur 24 mois. Les résultats ont été largement commentés et finalement analysés comme complémentaires plutôt que contradictoires. Les patients traités dans MITRA-FR avaient un stade de

maladie VG plus avancé (VG plus dilaté, hypertension artérielle pulmonaire [HTAP]) et une IM moins sévère que dans l'étude COAPT.

>>> Dans l'étude COAPT, un comité d'éligibilité comprenant des spécialistes de l'insuffisance cardiaque avait permis de sélectionner des patients avec une IM plus sévère (\geq grade 3/4) et une maladie VG moins évoluée. Le concept d'IM "disproportionnée" des patients COAPT a alors émergé [15]. De plus, la procédure en elle-même avait donné de meilleurs résultats en termes de diminution de l'IM. Ainsi, le paradigme de l'étude COAPT est que l'on peut améliorer le pronostic de certains patients avec IM secondaire à condition que le traitement percutané soit efficace et pérenne dans le temps et que la fuite mitrale initialement clippée soit au moins de grade 3 ou 4.

La principale information à retenir de l'étude MITRA-FR est que tous les patients avec une IM secondaire ne tireront pas de bénéfices d'un traitement par MitraClip. Par analogie avec le traitement chirurgical (plastie vs remplacement valvulaire mitral), la qualité du traitement percutané et de la réduction de l'IM conditionnent le pronostic.

Guidelines 2021

Pour la première fois, les *guidelines* ESC 2021 sur la prise en charge des valvulopathies [16] et sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque [17] consacrent chacune un chapitre et un arbre décisionnel dédiés à la prise en charge de l'IM secondaire. Même si ces arbres diffèrent dans leur architecture, les messages véhiculés sont identiques (**fig. 2**):

- L'IM secondaire nécessite une prise en charge globale par la Heart Team, comprenant des cliniciens, des échographistes interventionnels, des cardiologues interventionnels, des chirurgiens et des spécialistes de l'insuffisance cardiaque notamment.

- L'IM secondaire étant liée à une maladie du VG, sa prise en charge sera toujours réalisée dans un deuxième ou un troisième temps après l'optimisation au maximum du traitement de la maladie VG sous-jacente, qui est potentiellement à multiples composantes.

- Il faudra ainsi :

- toujours mettre un route le traitement médical maximal désormais recommandé (sacubitril-valsartan + bêta-bloquants + antagonistes de l'aldostérone + glifozines);

- toujours évaluer (ou réévaluer) le statut coronarien pour discuter d'une éventuelle revascularisation (percutanée ou chirurgicale en fonction du risque opératoire). Cela est valable soit lors de la découverte d'une dysfonction VG avec IM secondaire sévère, soit lors de l'apparition d'une IM secondaire sévère au cours du suivi d'une cardiomyopathie dilatée (CMD) ou d'une cardiopathie ischémique connue;

- en cas de QRS larges : discuter d'une resynchronisation en cas de dysfonction VG persistante symptomatique sous traitement;

- rechercher un rétrécissement aortique calcifié (RAC) et discuter le plus souvent d'un TAVI chez ce type de patient avec dysfonction VG;

- étant donné l'ensemble des paramètres initiaux à prendre en compte et donc de la variété des présentations cliniques, on comprend bien que cette prise en charge est forcément individualisée.

- Ce n'est qu'une fois que tous les paramètres améliorables de la maladie VG auront été traités et/ou optimisés que l'on pourra discuter d'un traitement de l'IM secondaire, si celle-ci est toujours sévère et symptomatique. L'évaluation se fait ensuite par la Heart Team :

- évaluation du risque opératoire, des comorbidités et de l'espérance de vie;

- faisabilité anatomique d'une procédure de plastie mitrale percutanée bord à bord;

- facteurs prédictifs de bénéfice clinique après plastie mitrale percutanée bord à bord = patients ayant un phénotype "COAPT-like" (**tableau II**);

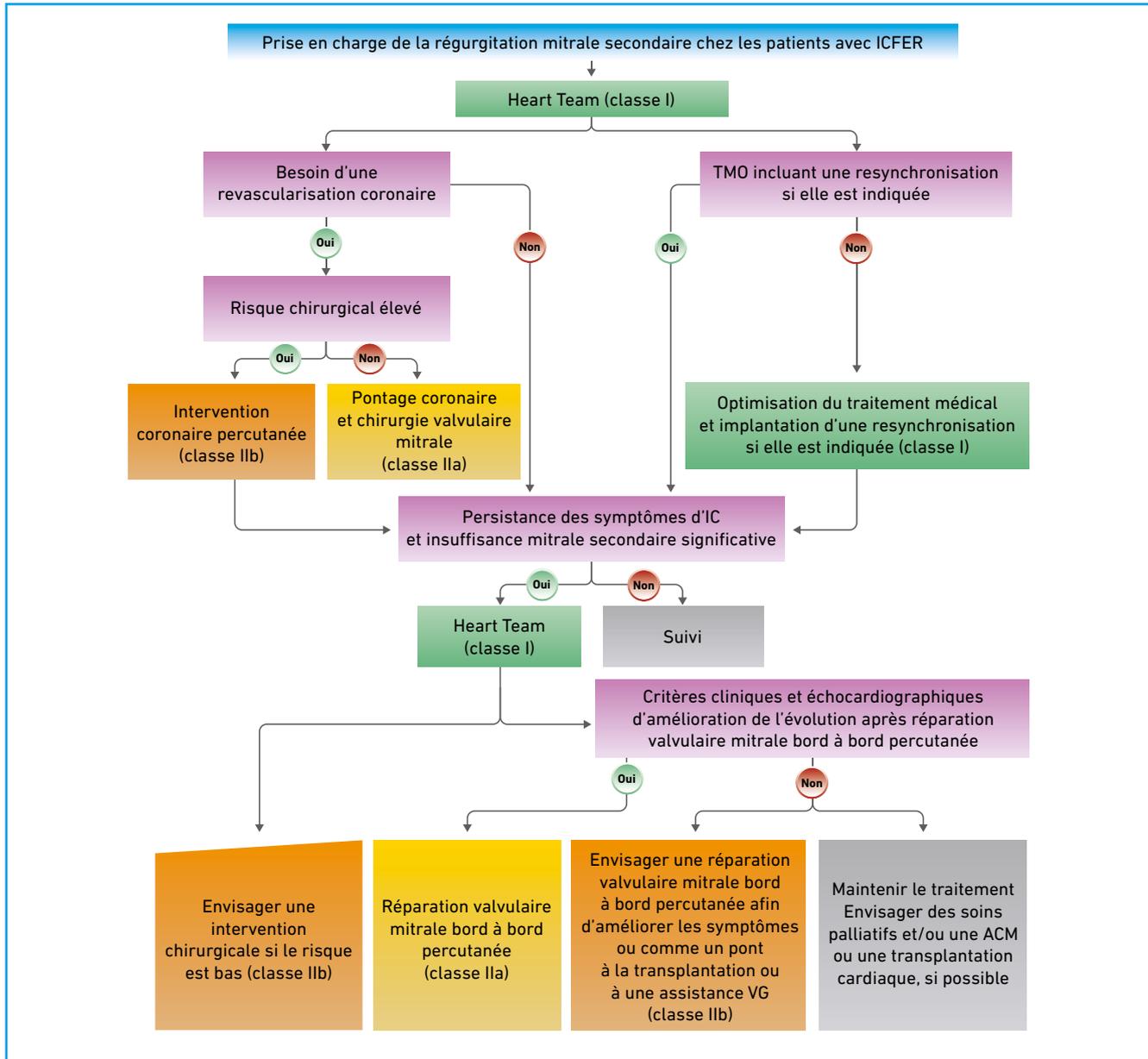


Fig. 2 : Prise en charge de l'IM secondaire. *Guidelines ESC 2021* sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. ICFER : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ; TMO : traitement médical optimal ; ACM : assistance circulatoire mécanique.

- évaluation du risque de futilité de la procédure ;
- discussion d'une orientation vers un projet d'assistance ou de transplantation cardiaque.

Lorsqu'une indication d'intervention est retenue sur une IM secondaire sévère, la plastie mitrale percutanée bord à bord est désormais recomman-

dée en première intention (recommandation de classe IIa) par rapport à la chirurgie (recommandation de classe IIb), à condition que l'anatomie soit compatible avec un traitement percutané et que le patient ait les critères d'inclusion de COAPT. Cela correspond d'ailleurs au libellé de remboursement de la HAS pour le MitraClip dans l'IM secondaire.

Si les critères de bénéfice clinique de la procédure de plastie mitrale percutanée bord à bord ne sont pas présents, la Heart Team doit évaluer la possibilité d'une assistance circulatoire ou d'une transplantation. En cas de non-indication, on peut proposer en dernier recours soit une plastie mitrale percutanée bord à bord, soit un autre traitement percutané de l'IM secondaire (classe IIb).

Revue générale

Critères d'inclusion
<ul style="list-style-type: none"> ● IM sévère, insuffisance cardiaque symptomatique (NYHA classe II, III ou ambulatoire IV) malgré un traitement médical optimisé ● FEVG 20-50 % ● Diamètre télésystolique du VG ≤ 70 mm ● Au moins une hospitalisation pour IC au cours de l'année écoulée ou augmentation des taux de peptides natriurétiques ● Anatomie jugée adaptée à l'implantation du MitraClip

Tableau II: Facteurs prédictifs de bénéfice clinique après plastie mitrale percutanée bord à bord = patients ayant un phénotype "COAPT-like".

Aspect technique de la plastie mitrale percutanée bord à bord dans l'IM secondaire (fig. 3)

Pour le couple cardiologue interventionnel-échographiste interventionnel, le principal objectif est de diminuer au maximum l'IM, qui est le plus souvent centrale en A2/P2. Pour pouvoir être graspée de manière efficace et sans risque, la petite valve mitrale ne doit pas être trop restrictive. Elle doit avoir une longueur mobile minimale de 7-8 mm, si possible sur une valve non calcifiée et sans calcification de l'anneau mitral en regard. Il faut autant que possible favoriser la mise en place de deux clips centraux et, en clippant, éviter de tordre les indentations entre P1 et P2 et/ou P2

et P3 qui sont souvent exacerbées par le *tenting* sous-jacent. Cette procédure est le plus souvent bien tolérée au niveau hémodynamique, permettant une extubation en fin de procédure.

Perspectives du traitement percutané dans l'IM secondaire

Bien que la plastie mitrale percutanée bord à bord ait montré son efficacité dans l'étude COAPT, cette procédure nécessite un prérequis de faisabilité anatomique et est associée, en pratique clinique, à la persistance d'une IM post-procédure résiduelle, parfois importante. L'avantage du remplace-

ment valvulaire mitral percutané est de traiter complètement et définitivement l'IM, avec néanmoins des inconvénients liés à la procédure et au *device* (risque d'obstruction sous-aortique, taille de prothèse unique) et des incertitudes sur l'avenir (risque de thrombose, de dégénérescence). De futures études (soit de faisabilité, soit randomisées) détermineront peut-être leur place grandissante dans le traitement percutané de l'IM secondaire.

Conclusion

Les dernières *guidelines* ESC 2021 insistent sur la prise en charge par étape et par une Heart Team multidisciplinaire des patients avec une IM secondaire sévère. Après avoir évalué et optimisé tous les paramètres d'amélioration de la maladie ventriculaire gauche sous-jacente (traitement médical, revascularisation coronarienne, resynchronisation, traitement d'un RAC associé), les patients pourront bénéficier d'un traitement percutané par plastie mitrale bord à bord à condition que l'anatomie soit compatible et qu'ils aient un phénotype "COAPT-like" (DTSVG

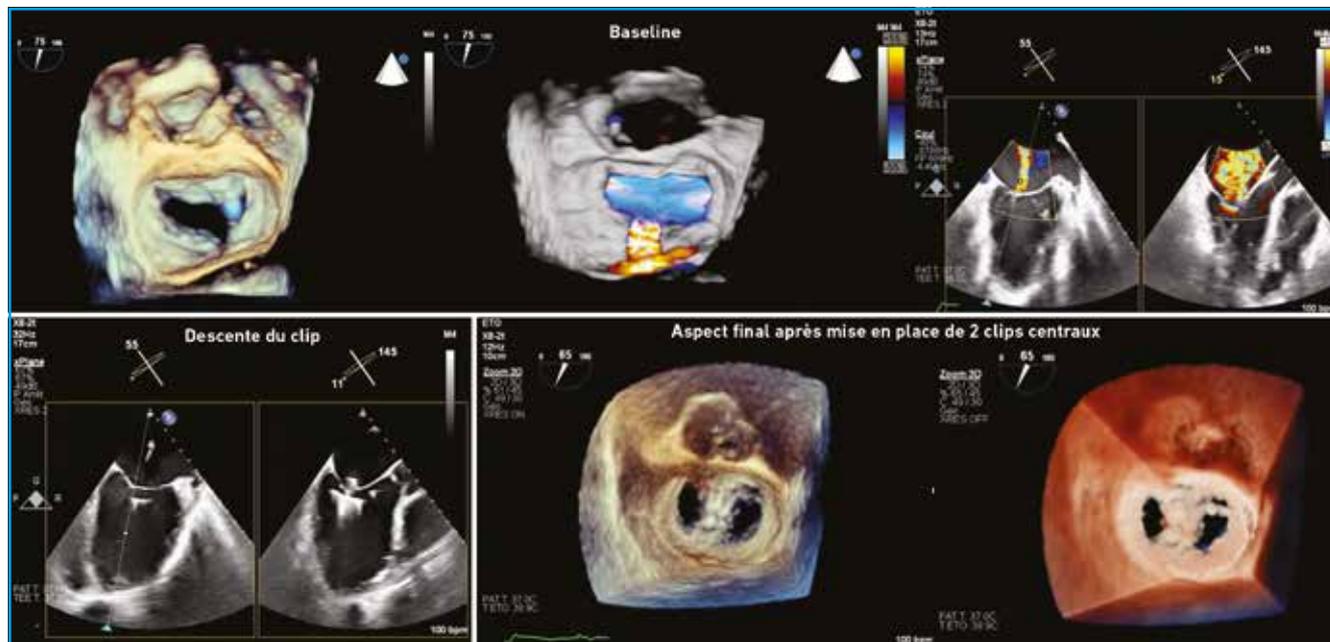


Fig. 3.

POINTS FORTS

- Évaluation en Heart Team.
- Confirmer la sévérité de l'IM secondaire (IM \geq grade 3/4) de manière multimodale (ETT, ETO, IRM).
- D'abord traiter la maladie VG sous-jacente +++ : médicaments, revascularisation, CRT, RAC associé...
- Si IM secondaire sévère symptomatique persistante, discuter alors en première intention un traitement par plastie mitrale percutanée bord à bord.
- Deux conditions pour la plastie mitrale percutanée bord à bord : anatomie compatible, phénotype COAPT-like laissant espérer un bon résultat clinique.

\leq 70 mm, FEVG entre 20 et 50 %, IM \geq grade 3/4, HTAP < 70 mmHg, absence de dysfonction VD sévère, absence d'IT sévère).

BIBLIOGRAPHIE

1. ASGAR AW, MACK MJ, STONE GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:1231-1248.
2. AGRICOLA E, IELASI A, OPPIZZI M *et al*. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2009;11:581-587.
3. GOLIASCH G, BARTKO PE, PAVO N *et al*. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2018;39:39-46.
4. LANCELLOTTI P, ZAMORANO JL, VANNAN MA. Imaging Challenges in Secondary Mitral Regurgitation Unsolved Issues and Perspectives. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014;7:735-746.
5. GRIGIONI F, ENRIQUEZ-SARANO M, ZEHR KJ *et al*. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation*, 2001;103:1759-1764.
6. FALK V, BAUMGARTNER H, BAX JJ *et al*. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017;52:616-664.
7. SMITH PK, PUSKAS JD, ASCHEIM DD *et al*. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 2014;371:2178-2188.
8. OBADIA JF, MESSIKA-ZEITOUN D, LEURENT G *et al*. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 2018;379:2297-2306.
9. STONE GW, LINDENFELD J, ABRAHAM WT *et al*. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, 2018;379:2307-2318.
10. OTTO CM, NISHIMURA RA, BONOW RO *et al*. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2021;143:e72-e227.
11. THAVENDIRANATHAN P, PHELAN D, THOMAS JD *et al*. Quantitative assessment of mitral regurgitation: validation of new methods. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1470-1483.
12. BARTKO PE, ARFSTEN H, HEITZINGER G *et al*. A Unifying Concept for the Quantitative Assessment of Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 2019;73:2506-2517.
13. GOLDSTEIN D, MOSKOWITZ AJ, GELIJNS AC *et al*. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 2016;374:344-353.
14. WITTE KK, LIPIECKI J, SIMINIAK T *et al*. The REDUCE FMR Trial: A Randomized Sham-Controlled Study of Percutaneous Mitral Annuloplasty in Functional Mitral Regurgitation. *JACC Heart Fail*, 2019;7:945-955.
15. GRAYBURN PA, SANNINO A, PACKER M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019;12:353-362.
16. VAHANIAN A, BEYERSDORF F, PRAZ F *et al*. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2021;43:561-632.
17. McDONAGH TA, METRA M, ADAMO M *et al*. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021;42:3599-3726.

Le Dr David Attias a reçu des honoraires de consultant et de proctoring pour Abbott.

ILS COMPTENT POUR MOI...

... JE COMPTE SUR LUI.

Cosimprel[®]

Fumarate de

1^{re} association fixe* **BISOPROLOL PÉRINDOPRIL**

arginine

Sécable
pour une posologie de
2,5mg/2,5mg

Sécable
pour une posologie de
2,5mg/5mg

1 prise par
jour



5 5



5 10



10 5



10 10

COSIMPREL[®] 5/5, 5/10, 10/5 et 10/10 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**hypertension artérielle** et/ou de la **maladie coronaire stable** (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

COSIMPREL[®] 5/5 et 10/5 sont indiqués en substitution dans le traitement de l'**insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche**, chez les patients adultes déjà contrôlés par périndopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies.

Il est recommandé de proposer des mesures hygiéno-diététiques à tous les patients hypertendus dès le diagnostic d'hypertension artérielle.

Si un traitement pharmacologique doit être débuté, privilégier une monothérapie par diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, bloqueur du système rénine angiotensine. Les bêtabloquants peuvent être utilisés comme antihypertenseurs mais ils semblent moins protecteurs que les autres classes thérapeutiques vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral. En cas de non contrôle après 1 mois, privilégier une bithérapie associant 2 produits parmi les 3 classes bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, et en cas d'inefficacité, d'autres bithérapies peuvent être proposées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, la trithérapie comportera idéalement l'association bloqueur du système rénine angiotensine, inhibiteur calcique, diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique, en cas de mauvaise tolérance et/ou de comorbidités, le choix préférentiel pour les patients coronariens étant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (sinon antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)/bêtabloquants (ayant cette indication)/diurétiques thiazidiques pour les insuffisants cardiaques.¹

Liste I / Agréé collectivités. Remboursement Sécurité Sociale 65 %.



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

* AMM en date du 06 septembre 2016 pour COSIMPREL 5mg/5mg et du 11 août 2016 pour COSIMPREL 5mg/10mg, COSIMPREL 10mg/5mg et COSIMPREL 10mg/10mg

¹ Fiche mémo HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.