



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Grégory Pugnet

le 11 février 2015 à 14H30

Titre :

STATINES ET ARTERITE A CELLULES GEANTES.
APPROCHE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE.

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED BSB : Pharmacologie

Unité de recherche :

UMR 1027 équipe 6

Directeur(s) de Thèse :

Docteur Maryse Lapeyre-Mestre & Professeur Laurent Sailer

Jury :

Professeur Laurence Fardet, Rapporteur

Professeur Alfred Mahr, Rapporteur

Professeur Bernard Bonnotte, Jury

Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Directrice de thèse

Professeur Laurent Sailer, Co-Directeur de thèse

Je dédicace cette thèse à mon grand-père paternel, avec tout mon amour.

A notre directrice de thèse,

Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Pharmaco-épidémiologie

UMR 1027 Equipe 6

Vous nous faites l'honneur de diriger notre thèse.

J'ai pu apprécier depuis mon stage de Master 2 votre dynamisme et votre bonne humeur ainsi que votre grande rigueur scientifique. Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de la pharmaco-épidémiologie. Je loue ici votre patience et vos conseils répétés tout au long de ce travail de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma considération.

A notre Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

Vous nous faites l'honneur de diriger notre thèse.

Vous m'avez appris la Médecine Interne et sa rigueur scientifique. Vous avez développé mon esprit critique et vous m'avez formé à la recherche clinique. Vous m'avez initié et appris à aimer la pharmaco-épidémiologie. Je loue ici votre disponibilité, votre écoute et votre patience.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A notre rapporteur,

Madame le Professeur Laurence FARDET

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne et Dermatologie

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté d'être rapporteur de notre travail. Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Je suis très honoré de vous compter parmi les membres de mon jury et de confronter mon travail à votre grande connaissance des corticoïdes.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma considération.

A notre rapporteur,

Monsieur le Professeur Alfred MAHR

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté d'être rapporteur de notre travail. Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Je suis très honoré de vous compter parmi les membres de mon jury et de confronter mon travail à votre expertise en épidémiologie et en méthodologie.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma considération.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Professeur Bernard Bonnotte

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de mon admiration.

A la salle Le Tallec qui m'a supporté pendant cette thèse, avec mes absences de la salle pour aller faire de la « science ».

A Léo qui a assuré mes absences, à son soutien, avec toute mon amitié.

A Mr Arlet sans qui je ne serais pas où j'en suis, à son soutien sans faille. Merci Patron.

A Mr Guillevin pour tout ce qu'il m'a appris.

A ma famille, à toute ma famille

Allez Lil c'est ton tour

A mes Ami(e)s, à Muriel pour sa relecture

AUTEUR : Pugnet Grégory

TITRE : Statines et artérite à cellules géantes. Approche pharmaco-épidémiologique

DIRECTEUR DE THESE : Dr Maryse Lapeyre-Mestre et Pr Laurent Sailler

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : le 11/02/2015 à Toulouse

RESUME

Nous proposons une revue de la littérature approfondie sur la pharmacologie des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et les résultats de nos études sur leur utilisation dans l'artérite à cellules géantes. Nous avons montré que l'exposition aux statines n'est pas associée au risque de survenue d'artérite à cellules géantes dans la population générale. Toutefois, une exposition aux statines jusqu'à 20 mois pourrait favoriser un sevrage plus rapide en corticoïdes. L'utilisation des statines au cours de l'artérite à cellules géantes ne doit pas être définitivement exclu. D'autant plus que nous avons également montré que les patients, diagnostiqués pour une artérite à cellules géantes, les plus âgés ou connus pour avoir des comorbidités cardiovasculaires présentent un risque élevé d'hospitalisation pour événement cardiovasculaire majeur après la phase initiale de la maladie et doivent être étroitement surveillés en ce sens. Nous montrons qu'il existe un besoin non satisfait en terme de prévention cardiovasculaire dans l'artérite à cellules géantes. Les statines semblent efficaces pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs dans cette population.

MOTS-CLES : Statines, Artérite à cellules géantes, pharmaco-épidémiologie, évènements cardiovasculaires

ABSTRACT

We propose a comprehensive review on HMG-CoA reductase inhibitors pharmacology and results of our studies on their use in giant cell arteritis. We showed that statins exposure was not associated with giant cell arteritis occurrence in the general population. However, exposure to statins up to 20 months may favor a quicker corticosteroid tapering. Based on those results statin impact on giant cell arteritis course should not be definitively ruled out. We also showed that older giant cell arteritis patients and those suffering from cardiovascular comorbidities present a high risk of cardiovascular hospitalization occurrence after the initial phase of the disease and should be closely monitored to prevent subsequent cardiovascular disease. This proves that there is an unmet need of cardiovascular prevention in giant cell arteritis patients. Statins seems highly efficient to prevent major cardiovascular events in this population.

KEY WORDS : Statins, Giant cell arteritis, pharmaco-epidemiology, cardiovascular events

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACOLOGIE

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : UMR 1027 Equipe 6 « Pharmaco-épidémiologie, évaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux », 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

Abstract

We propose a comprehensive review on statin pharmacology and results of our studies on their use in giant cell arteritis. We showed that statins exposure was not associated with giant cell arteritis occurrence in the general population. We also showed that older giant cell arteritis patients and those suffering from cardiovascular comorbidities present a high risk of cardiovascular hospitalization occurrence after the initial phase of the disease and should be closely monitored to prevent subsequent cardiovascular disease. Statins seems highly efficient to prevent major cardiovascular events in this population.

Résumé

Nous proposons une revue de la littérature approfondie sur la pharmacologie des statines et les résultats de nos études sur leur utilisation dans l'artérite à cellules géantes. Nous avons montré que l'exposition aux statines n'est pas associée au risque de survenue d'artérite à cellules géantes dans la population générale. Nous avons également montré que les patients, diagnostiqués pour une artérite à cellules géantes, les plus âgés ou connus pour avoir des comorbidités cardiovasculaires présentent un risque élevé d'hospitalisation pour événement cardiovasculaire majeur après la phase initiale de la maladie et doivent être étroitement surveillés en ce sens. Les statines semblent efficaces pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs dans cette population.

PLAN

PLAN	8
ABREVIATIONS	11
LES STATINES	15
INTRODUCTION	15
HISTORIQUE	17
PHARMACOLOGIE	18
<i>Rappel sur Les protéines isoprénylées</i>	18
<i>Structure chimique et actions pharmacologiques des statines</i>	19
<i>Propriétés pharmacocinétiques des statines</i>	22
<i>Métabolisme des statines en physiologie et physiopathologie</i>	25
GRANDES ETUDES DE PREVENTION CARDIOVASCULAIRE PRIMAIRE ET SECONDAIRE	40
<i>En prévention primaire</i>	40
<i>En prévention secondaire</i>	41
<i>Statines de deuxième ligne</i>	44
<i>Les méta-analyses</i>	45
EFFETS PLEIOTROPES DES STATINES	49
<i>Statines et système immunitaire</i>	49
<i>Les statines et fonction endothéliale</i>	55
<i>Statines et cellules musculaires lisses vasculaires</i>	62
<i>Statines et fonction plaquettaire</i>	65
<i>Statines et LDL-C</i>	67
STATINES ET VASCULARITES SYSTEMIQUES PRIMITIVES	68
STATINES ET VASCULARITES DES VAISSEAUX DE MOYEN CALIBRE : LA MALADIE DE KAWASAKI	68

STATINES ET VASCULARITES DES VAISSEAUX DE PETIT CALIBRE: LES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA	71
STATINES ET VASCULARITES DES VAISSEAUX DE GROS CALIBRE : L'ARTERITE A CELLULES GEANTES	72
<i>Rappels cliniques, histologiques et physiopathologiques</i>	72
<i>Statines, immunomodulation et artérite à cellules géantes</i>	92
<i>Rappels sur la morbi-mortalité cardiovasculaire dans l'artérite à cellules géantes (annexe : tableaux 3 et 4)</i>	95
<i>Statines, prévention cardiovasculaire et artérite à cellules géantes</i>	102
ETUDES EN POPULATION GENERALE ET BASES DE DONNEES	103
COHORTES CLINIQUES: ATOUTS ET FAIBLESSES	104
ETUDES EN POPULATION GENERALE A PARTIR DES BASES DE DONNEES MEDICOS ADMINISTRATIVES	106
<i>Les bases médico-administratives pour la recherche pharmaco-épidémiologique en France</i>	107
<i>Les bases utilisées et données recueillies</i>	114
<i>Intérêts et limites</i>	119
JUSTIFICATIONS ET LIMITES DES CHOIX METHODOLOGIQUES	123
ALGORITHME DIAGNOSTIC	123
TAILLE DE L'ECHANTILLON	129
MESURE DE L'EXPOSITION MEDICAMENTEUSE	131
IDENTIFICATION DES COMORBIDITE	132
IDENTIFICATION DES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES	133
CHOIX DES CRITERES DE JUGEMENT	134
LES ANALYSES STATISTIQUES ET LEURS LIMITES	136
<i>Etude sur la relation entre exposition aux statines et survenue de l'ACG (article 1)</i>	136
<i>Etude de l'effet des statines sur la durée de la corticothérapie (article 1)</i>	137
<i>Effet des statines sur la prévention du risque cardiovasculaire (article 2)</i>	139
APPORT DE NOS TRAVAUX DE RECHERCHE PERSONNELS	142
TRAVAUX DE RECHERCHE PERSONNELS SUR L'IMPACT D'UNE EXPOSITION PROLONGEE AUX STATINES SUR LA SURVENUE D'UNE ARTERITE A CELLULES GEANTES, ET SUR L'EXPOSITION AUX CORTICOIDES	142

TRAVAUX DE RECHERCHE PERSONNELS SUR LA DESCRIPTION ET LA PREVENTION DU RISQUE D'HOSPITALISATION POUR EVENEMENT CARDIOVASCULAIRE MAJEUR PAR LES STATINES DANS UNE COHORTE DE CAS INCIDENTS D'ARTERITE A CELLULES GEANTES	152
CONCLUSION	188
PERSPECTIVES	191
ANNEXES	193
FIGURES	193
TABLEAUX	199
REPONSES DES REVIEWERS D'ANNALS OF MEDICINE	203
LES BASES DE DONNEES DE L'ASSURANCE MALADIE FRANÇAISE : QUEL INTERET POUR LA RECHERCHE MEDICALE ?	208
REFERENCES	216

ABREVIATIONS

ACG : artérite à cellules géantes ou maladie de Horton ou artérite temporale

ACL : anticorps anticardiolipine

AECA : anticorps anti cellules endothéliales

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

AUC : area under the curve, aire sous la courbe

AVC : accident vasculaire cérébral

CD : cellules dendritiques

Cmax : concentration maximale équivalente

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : cytomégalovirus

COX : cyclo oxygénase

CPA: cellules présentatrices d'antigène

CPE: cellules progénitrices endothéliales

EBV : Epstein-Barr virus

eNOS: oxyde nitrique synthase endothéliale

FPP: pyrophosphate de farnesyl

G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

GGPP: pyrophosphate de geranylgeranyl

GRACG : groupe de recherche sur l'artérite à cellules géantes

HDL: high-density-lipoprotein

HHV : human herpes virus

HIS : hybridation in situ

HLA: human leucocyte antigen

HMG-CoA: 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl CoA

HR : hazard ratio

HSV : herpes siplex virus

HTAP: hypertension artérielle pulmonaire

IC : intervalle de confiance

ICAM-1: intracellular adhesion molecule-1IL: interleukine

INF: interféron

LB : lymphocyte B

LDL: low-density-lipoprotein

LDL-C: low-density-lipoprotein cholesterol

LFA-1: lymphocyte function-associated antigen

LPS : lipopolysaccharides

LT : lymphocyte T

MCP-1: monocyte chemoattractant protein 1

MICA: CMH de classe I liée au gène A

MPO: myeloperoxidase

NF-κB : nuclear factor-κ Beta

NIR : numéro d'inscription au territoire

NO: nitric oxide

OATP : anions organiques transportant les polypeptides

P450 : cytochrome P450

PAI-1 : plasminogen activator inhibitor type 1

PDGF : platelet-derived growth factor

P-gp : P-glycoprotéine

PON : paraoxonase

PPAR : peroxisome proliferator-activated receptors

PR: polyarthrite rhumatoïde

ROS: espèces réactives de l'oxygène

SCID : déficit immunitaire combiné sévère

SEP: sclérose en plaque

TGF : tumor growth factor

TLR : Toll like receptor

Tmax : concentration plasmatique maximale

TNF: tumor necrosis factor

UGT: UDP-glucuronosyl transférase

VEGF : vascular endothelial growth factor

LES STATINES

INTRODUCTION

De nombreuses études ont mis en évidence le fait que les statines, en plus de leur effet pharmacologique principal hypolipémiant et de leur place centrale dans la prise en charge pharmacologique des pathologies cardiovasculaires, présentent une large gamme d'effets pléiotropiques qui pourraient contribuer de manière significative au traitement d'autres pathologies telles que des maladies inflammatoires.

L'action pharmacologique (1) la plus connue des statines repose sur une puissante inhibition de la voie endogène du mévalonate, qui conduit directement à la biosynthèse de cholestérol et des isoprénoïdes. Les statines se lient, à des concentrations nanomolaires, à l'HMG-CoA réductase conduisant à un déplacement effectif du substrat naturel de l'HMG-CoA. Ce substrat naturel se lie habituellement à des concentrations micromolaires (2). Les interactions entre les statines et la HMG-CoA réductase empêchent la conversion de l'HMG-CoA en L-mévalonate. Il en résulte en aval une inhibition de la biosynthèse du cholestérol et une inhibition de nombreux métabolites de l'isoprénoïde tels que les pyrophosphates de géranylgeranyl (GGPP) et le pyrophosphate de farnésyl (FPP) (Annexe : Figure 1).

GGPP et FPP sont des lipides qui vont s'attacher aux protéines et constituent ainsi des intermédiaires clés, nécessaires aux actions post-traductionnelles de plusieurs protéines de signalisation cellulaire, telles que les Ras, Rac et Rho de la famille de GTPase (3). La fixation de ces lipides ou isoprénylation est fondamentale pour l'activation et le transport intracellulaire de ces protéines. Elles agissent comme des interrupteurs qui contrôlent des voies et des fonctions cellulaires multiples, telles que le maintien de forme par l'organisation du cytosquelette, la motilité, la sécrétion, la différenciation et la prolifération. Considérant le rôle clé de ces protéines prénylées il est facile d'envisager que l'effet des statines peut s'étendre au-delà de la simple action hypocholestérolémiant. Ces effets (hors effet hypocholestérolémiant) sont appelés effets pléiotropiques. Ils aboutissent, entre autres, à l'amélioration de la fonction endothéliale, à l'inhibition de l'oxydation et de l'inflammation vasculaire, ainsi qu'à la stabilisation des plaques d'athérosclérose (4).

Nous développerons la pharmacologie, le mécanisme d'action, et le métabolisme des statines. Nous analyserons également leurs effets sur les tissus, tels que l'endothélium ou la musculature lisse, ainsi que certains processus biologiques, tels que le système immunitaire ou la fonction plaquettaire. Nous aborderons enfin l'utilisation et l'impact des statines dans les vascularites systémiques et notamment l'artérite à cellules géantes.

HISTORIQUE

Le développement des statines a commencé dans les années 70 après qu'il a été bien démontré que l'HMG-CoA réductase est une enzyme-clé dans la régulation de la synthèse du cholestérol intracellulaire (5).

Akura Endo, un chercheur japonais, est à l'origine en 1976 de la découverte du premier des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase: la mévastatine (ML-236B, CS-500, compactine) (annexe : figure 2). Cette substance correspond à un métabolite sécrété par des champignons en culture (*Penicillium citrinum*) (6).

En 1980 Alberts chez Merck Sharp & Dohme extrayait d'une culture de champignons (*Aspergillus terreus*) recueillis dans un laboratoire madrilène, la lovastatine (MK-803, mévinoline, MEVACOR®), de structure similaire à la mévastatine. D'autres analogues firent ensuite l'objet de brevets (7).

Les statines ont été introduites en pratique clinique dans les années 80. Actuellement, 5 statines sont commercialisées en France. Ce sont la simvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, l'atorvastatine et la rosuvastatine.

RAPPEL SUR LES PROTEINES ISOPRENYLEES

Dans les années 80, les études sur la biosynthèse du cholestérol ont conduit à la découverte qu'une molécule dérivée de l'acide mévalonique (autre que le cholestérol), est incorporée à un groupe spécifique de protéines contenant une cystéine liée au groupe 15C-farnésyl ou au groupe 20C-géranylgéranyl (8). La synthèse de FPP et de GGPP est catalysée respectivement par la FPP synthétase et la GGP synthétase. FPP et GGPP sont les substrats de l'isopentényl transférase impliquée dans la prénylation post-traductionnelle de nombreuses protéines (9). Il existe trois hétérodimères distincts de cette isopentényl transférase. La farnésyl-transférase transfère un groupe farnésyl du FPP au résidu cystéine C-terminal (10). Le résidu C-terminal obtenu a une conformation CaaX (« C » pour cystéine, « a » pour une acide aminé aliphatique et « X » pour soit une méthionine, glutamine, sérine, alanine, ou cystéine). La géranylgéranyl-transférase de type I transfère un groupe de géranylgéranyl du GGPP au même résidu cystéine C-terminal (11). La géranylgéranyl-transférase de type II transfère 2 groupes de géranylgéranyl du GGPP au résidu cystéine C-terminal de Rab (12). Après la fixation des isoprénoïdes (farnésyl ou géranylgéranyl), les protéines subissent deux modifications post-traductionnelles supplémentaires, un clivage de l'isoprénoïde par

l'enzyme Ras-convertase et Ste24p-protéase soustrait les trois derniers acides aminés. Le résidu cystéine prénylé restant subit ensuite une carboxyméthylation par un groupe méthyl. Cette conversion est catalysée par isoprenylcystéine carboxyl méthyltransférase située dans l'appareil de Golgi, le réticulum endoplasmique, et la membrane nucléaire. Dans les conditions physiologiques, la carboxyméthylation est réversible. On suppose que les intermédiaires au cours de ces réactions enzymatiques n'existent que transitoirement et sont rapidement transformés en protéines prénylées matures (13). La prénylation augmente la lipophilie et favorise les interactions lipides-lipides de ces protéines avec les membranes cellulaires. Dans de nombreux cas, la modification C-terminale est également importante pour les interactions protéine-protéine (14). Les protéines contenant un motif C-terminal CaaX sont de petites GTPases qui jouent un rôle fondamental dans une multitude de voies de transduction intracellulaires: la circulation de vésicule, la croissance cellulaire, la différenciation et la conformation du cytosquelette (15).

STRUCTURE CHIMIQUE ET ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES STATINES

La structure des statines a été conçue pour obtenir différentes fonctions. Celles-ci sont étroitement liées à chaque composant de la molécule. La structure chimique des statines est constituée de deux composants, le pharmacophore et sa fraction cyclique. Le pharmacophore est un segment d'acide dihydroxyheptanoïc (annexe : figure 3) et sa fonction repose sur l'inhibition de l'enzyme HMG-CoA réductase de manière compétitive,

dose-dépendante et réversible. La stéréo-sélectivité de l'enzyme HMG-CoA réductase dicte la stéréo-chimie des statines. Les statines présentent deux atomes de carbone asymétriques, C3 et C5, sur leur pharmacophore.

La fraction cyclique du pharmacophore, en fonction de la structure chimique de son cycle et de ses constituants, confère aux statines leurs différentes structures spatiales. La fraction cyclique est un complexe hydrophobe lié de manière covalente au pharmacophore. La fraction cyclique est impliquée dans la liaison à l'HMG-CoA réductase. Cette liaison réduit la compétition au site de liaison entre la statine et le substrat endogène de l'HMG-CoA. Cela empêche le substrat endogène de déplacer la statine du site de liaison. La fraction cyclique peut être un naphthalène partiellement réduit (simvastatine, pravastatine), un pyrrole (atorvastatine), un indole (fluvastatine), une pyrimidine (rosuvastatine), une pyridine (cérivastatine), ou une quinoléine (pitavastatine) (annexe : figure 4). Les constituants de la fraction cyclique déterminent la solubilité des statines ainsi qu'un grand nombre de leurs propriétés pharmacologiques. Les différents constituants de la fraction cyclique génèrent des structures chimiques différentes. Par exemple, sur le noyau de naphthalène partiellement réduit, un groupe 2,2 - méthylbutyrate ester (simvastatine) peut être attaché, ce qui augmente l'effet pharmacologique du médicament.

Les statines sont généralement regroupées en deux types:

-Type 1: Statines naturelles ou statines fongiques (simvastatine, pravastatine), elles présentent une étroite homologie structurale et diffèrent du type 2.

-Type 2: Statines synthétiques (16).

Les statines naturelles ont initialement été identifiées à partir de métabolites secondaires des champignons (17). La mevastatine, l'un des premiers identifiées, a été isolée à partir de *Penicillium citrinum* par Endo *et al.* (18). Dans sa forme active, la mévastatine ressemble au précurseur du cholestérol l'HMG-CoA (annexe : figure 5). Par la suite, un autre métabolite fongique, plus actif, la lovastatine, a été isolé à partir d'*Aspergillus terreus* par Alberts *et al.* (19).

La différence fonctionnelle entre les statines naturelles et synthétiques repose sur leur capacité à interagir et à inhiber l'HMG-CoA réductase ainsi que sur leur caractère lipophile. Les statines synthétiques sont réputées former plus d'interactions avec l'HMG-CoA réductase à cause de leurs caractéristiques structurales; par exemple, l'atorvastatine et la rosuvastatine ont des liaisons hydrogène supplémentaires. La rosuvastatine présente également une liaison polaire entre son groupe sulfonamide de méthane et l'enzyme HMG-CoA réductase. Ces propriétés structurelles rendent la rosuvastatine, la statine la plus efficace en termes de dose/réduction d'activité de l'HMG-CoA réductase (20).

Parmi les statines mentionnées, la lovastatine, la simvastatine, l'atorvastatine, et la fluvastatine sont lipophiles, alors que la pravastatine et la rosuvastatine sont hydrophiles. Les propriétés lipophiles des statines sont associées à une faible biodisponibilité systémique en raison d'un important premier passage hépatique (21). Bien que cet effet puisse être souhaitable, parce qu'en tant que site de biosynthèse du

cholestérol, le foie est l'organe cible, la lipophilie des statines leur permet de passivement pénétrer dans les cellules des tissus extra-hépatiques, étant alors pourvoyeur d'effets indésirables. D'un autre côté, le caractère hydrophile nécessite un processus de transport actif pour entrer dans l'hépatocyte. Ainsi, les statines hydrophiles sont plus hépato-sélectives. Cependant, la balance entre les effets souhaités et indésirables des statines lipophiles et hydrophiles reste mal comprise.

En résumé, les différentes structures chimiques, la lipophilie/ hydrophilie, la pharmacocinétique (voir chapitre suivant), leur métabolisme, et la formation de métabolites actifs et inactifs régissent la variabilité de l'activité pharmacologique des statines et contribuent à leurs actions pléiotropiques.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES STATINES

Les propriétés pharmacocinétiques des statines sont orchestrées par plusieurs facteurs incluant, leur forme active ou lactone, leur lipophilie/hydrophilie, leur absorption et leur métabolisme. Les statines sont administrées par voie orale en hydroxy-acides actifs, à l'exception de la lovastatine et de la simvastatine, qui sont administrées comme lactone pro-médicaments et ensuite hydrolysées sous forme d'hydroxy-acide (22). Les propriétés pharmacocinétiques des statines sont présentées dans le tableau 1 en annexe.

Le taux d'absorption est compris entre 30 et 98% et le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) est à 4 heures après administration (23–26). L'absorption quotidienne peut varier selon le moment d'administration (25) et l'apport alimentaire concomitant (27). Par exemple, les changements dans la valeur des lipides et des apolipoprotéines étaient similaires après administration d'atorvastatine le matin et le soir. Le taux d'absorption d'atorvastatine était plus faible lors d'une administration vespérale que matinale (25). Lorsqu'elle est administrée au cours du repas, la lovastatine est plus efficacement absorbée (27) que la fluvastatine (28), l'atorvastatine (29), et la pravastatine (30) alors que l'absorption de la rosuvastatine (20) et la simvastatine (27), n'est pas affectée par alimentation.

Parce que le foie est l'organe cible des statines, une absorption efficace lors du premier passage hépatique peut être plus important, pour obtenir l'effet pharmacologique des statines, qu'une biodisponibilité élevée. Une extraction importante lors du premier passage hépatique implique une faible biodisponibilité systémique. Par exemple, la biodisponibilité de la cérivastatine est approximativement de 60% (26) et celle de la pitavastatine de 80% (31) alors que la biodisponibilité de la fluvastatine est comprise entre 19 et 29% (24). L'augmentation de dose de la fluvastatine améliore le taux circulant du médicament sans changer son profil pharmacocinétique, ce qui suggère que la fluvastatine a un premier passage hépatique saturable (24,32).

La pravastatine est la seule statine qui n'est pas liée aux protéines plasmatiques. Ainsi, une exposition systémique à un médicament non lié entraîne que, le médicament

pharmacologiquement actif est faible (33), et que son taux circulant est élevé comparé aux autres statines (34).

Le profil de solubilité est une caractéristique fondamentale qui régit l'hépatoselectivité des statines et leur effet inhibiteur sur l'HMG-CoA réductase. Les statines lipophiles pénètrent dans les hépatocytes par diffusion passive, tandis que l'absorption des statines hydrophiles nécessite une médiation (34,35). Les statines lipophiles montrent une activité dans des sites à la fois hépatiques et extra-hépatiques, alors que les statines plus hydrophiles sont hépatoselectives (34).

Les transporteurs impliqués dans l'absorption hépatique des statines sont situés sur la membrane basolatérale ou apicale des cellules polarisées et peuvent être classés en tant que transporteur d'influx (absorption dans les cellules) ou d'efflux (hors des cellules). Dans le foie, les anions organiques transportant les polypeptides (OATP) peuvent transporter des médicaments de la circulation portale vers l'hépatocyte. En particulier, la pravastatine, la rosuvastatine, et l'atorvastatine sont des substrats de l'OATP1B1 humaine, un des membres de la famille des OATP (36–38). Dans les hépatocytes, d'autres transporteurs de médicaments participent à l'efflux des métabolites (39). Ces mécanismes de transport représentent une étape cruciale dans le métabolisme et l'élimination des statines (40).

1) METABOLISME DES STATINES MEDIÉ PAR LE CYTOCHROME P450

Dans le foie, les statines lactones (lovastatine et simvastatine) sont hydrolysées en acides libres (hydroxy-acide) par voie chimique ou enzymatique par des estérases ou des paraoxonases (PONs) (41). La forme acide libre est convertie en sa forme lactone correspondante par la voie CoA-dépendante et via une glucuronidation par l'UDP-glucuronosyl transférase (UGT). Tant le dérivé acyl-glycuronide que le dérivé acyl-CoA peuvent être reconvertis en statine sous forme acide libre par hydrolyse. En outre, alors que les statines sous forme acides libres sont irrémédiablement effacées par des procédés de β -oxydation et de glucuronidation, les statines sous forme lactone subissent rapidement l'oxydation par le cytochrome P450 (P450) microsomal (42). L'isoenzyme CYP3A4 est la principale enzyme microsomale qui métabolise la plupart des statines (lovastatine, simvastatine, atorvastatine, et cerivastatin) en dérivés actifs responsables de l'inhibition de l'HMG-CoA réductase (43).

D'autre part, le métabolisme de la pravastatine ou de la fluvastatine dans le cytosol hépatocytaire et dans le tractus gastrique (44), est majoritairement médié par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP2C9 (50 - 80%) mais également par l'isoenzyme CYP3A4 et l'isoenzyme CYP2C8 (45).

2) L'EXCRÉTION DES STATINES

Le foie et le rein sont impliqués dans l'élimination des statines de la circulation systémique par la bile dans les fèces.

L'élimination hépatique des statines est limitée par leur absorption hépatique et contrôlée par les transporteurs de la membrane baso-latérale des hépatocytes. « Canalicular efflux transporters P-glycoprotein » (P-gp) et la « multidrug résistance-associated protein 2 » sont deux des principales pompes d'efflux ATP-dépendantes responsables de l'excrétion des statines dans la bile. Par exemple, l'efflux biliaire de la rosuvastatine est médiée par plusieurs transporteurs : « multidrug résistance-associated protein 2 », « multidrug résistance-associated protein 1 » et « breast cancer resistance protein » (46).

L'excrétion urinaire des statines, à l'exception de la pravastatine, est assez faible. Chez l'homme, contrairement aux autres statines, jusqu'à 60% de la pravastatine administrée par voie intraveineuse est excrétée dans les urines (47). La sécrétion tubulaire est le principal mécanisme impliqué dans l'excrétion rénale de la pravastatine. Cette sécrétion est principalement médiée par le transporteur OAT3.

Lorsque l'élimination rénale est faible, l'exposition des statines dans le foie ne dépend que de la clairance des hépatocytes, elle est indépendante de l'absorption.

Au contraire, lorsque les statines sont soumises à une élimination rénale prédominante, l'augmentation de l'AUC de la concentration plasmatique ne compense pas l'absorption hépatique réduite, avec pour résultat un effet pharmacologique plus faible.

La demi-vie de toutes les statines, sauf l'atorvastatine, est très courte (0,5-3 h), et les statines ne s'accumulent pas dans le plasma après administration répétée.

3) FACTEURS INFLUENÇANT LE MÉTABOLISME DES STATINES.

D'autres facteurs ou leur survenue concomitante peuvent influencer le métabolisme des statines. Des facteurs tels que la race ou l'origine ethnique, la prise alimentaire, l'âge et le sexe, ainsi que les maladies concomitantes peuvent affecter le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique des statines.

A. RACE OU ETHNIE

Il n'existe aucune preuve de différences inter-ethniques cliniquement pertinente du profil pharmacocinétique de la cérivastatine à dose thérapeutique chez des patients blancs, noirs, ou japonais (48).

B. LA PRISE ALIMENTAIRE

L'administration des statines au cours d'un repas peut modifier leur profil pharmacocinétique et pharmacodynamique. Il a été rapporté que la consommation de fibres solubles de pectine ou d'avoine avec la lovastatine réduit son absorption (49). La consommation d'alcool n'affecterait pas l'efficacité et le profil de sécurité de la fluvastatine (50). Un traitement par fluvastatine chez le rat recevant un régime riche en graisse et en saccharose serait létal, ce qui suggère que le métabolisme altéré des statines et son élimination génèrent une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase et de créatine kinase plasmatique, ce qui entraîne une toxicité musculo-squelettique (51). De l'huile d'olive, consommée dans un régime de type méditerranéen, peut augmenter l'effet anti-cholestérol de la simvastatine par rapport à de l'huile de tournesol. En revanche, la consommation d'huiles riches polyinsaturées, à travers l'activation du cytochrome P450, pourrait diminuer la demi-vie de certaines statines et donc leurs effets hypocholestérolémiants (52).

C. L'ÂGE ET LE SEXE.

L'âge et le genre pourraient influencer les propriétés pharmacocinétiques des statines. La concentration plasmatique des statines (métabolite actif ou statine totale) augmenterait chez les personnes âgées (âgés de 70-78 ans) et chez les femmes lors de l'administration de différentes doses de lovastatine et de simvastatine chez des patients atteints d'hypercholestérolémie. Cependant, ces différences liées à l'âge et au sexe ne nécessitent pas d'adaptation posologique, parce que la concentration plasmatique des statines n'est pas corrélée à son efficacité et la fenêtre thérapeutique de la lovastatine et de la simvastatine est large (53).

De même, des différences liées à l'âge et au sexe ont été signalées concernant la concentration maximale équivalente (C_{max}), l'AUC, et la demi-vie après l'administration d'une dose unique d'atorvastatine (54). En revanche, les profils pharmacocinétiques de la pravastatine ne sont pas affectés par l'âge et le sexe. En effet, bien que l'AUC moyenne de la pravastatine est plus élevée chez les femmes âgées, les valeurs de C_{max} et de demi-vie sont similaires chez des volontaires jeunes et âgées (55).

Enfin, plusieurs études ont démontré que les variants pharmaco-génétiques de l'HMG-CoA réductase influencent le degré de diminution des lipides pendant un traitement par statines. En particulier, une sensibilité réduite aux statines avec des diminutions plus faibles du taux de cholestérol, d'Apolipoprotein B et de triglycérides ont été rapportés

chez les patients porteurs du polymorphisme mononucléotidique de l'HMG-CoA réductase (56,57).

D. MALADIES CONCOMITANTES.

Un traitement par statine est nécessaire chez certains patients porteurs de néphropathies et d'hépatopathies (58).

Cependant, en cas de dysfonction rénale grave, la cinétique d'élimination des statines est modifiée. Les taux plasmatiques de la lovastatine totale et active sont augmentés chez les insuffisants rénaux par rapport aux sujets sains (59). En revanche, chez des patients atteints de dyslipidémie et d'insuffisance rénale chronique terminale sous hémodialyse comparés à des volontaires sains, aucune augmentation ou accumulation plasmatique d'atorvastatine, de fluvastatine ou de leur principaux métabolites actifs n'était retrouvée (60,61). Chez les patients dialysés chroniques, les concentrations plasmatiques de cérivastatine et de ses métabolites sont plus élevées (jusqu'à 50%) que chez les sujets sains. Les demi-vies du médicament et de ses métabolites restent non affectées et aucune accumulation n'est mise en évidence malgré des dosages répétés. La clairance de la cérivastatine n'est pas augmentée par la dialyse (62). Chez les patients en dialyse péritonéale, le profil pharmacocinétique de la rosuvastatine est très similaire à celui observé chez les volontaires sains (63).

En ce qui concerne les maladies hépatiques, chez des patients porteurs d'une cirrhose non décompensée le profil pharmacocinétique de la rosuvastatine et de sa lactone,

après l'administration d'une dose unique, est très semblable à celui de volontaires sains. En revanche, on a retrouvé chez ces patients une concentration plasmatique accrue de pitavastatine (64).

Ceci est très important car des variations génétiques dans la famille des enzymes du P450 modifient la biodisponibilité in vivo de plusieurs statines couramment utilisées. Par exemple, le gain ou la perte de la fonction catalytique dans le gène de CYP2C8 entraîne une altération de la clairance de la cérvastatine d'un facteur 6 par rapport à l'enzyme sauvage. L'altération du profil pharmacocinétique de la cérvastatine est susceptible d'influencer, au moins en partie, le développement d'une myotoxicité (65). Inversement, un polymorphisme récemment découvert du gène de CYP3A5 ne semble pas modifier le profil pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'atorvastatine (66).

4) LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES CLINIQUEMENT

PERTINENTES AVEC LES INHIBITEURS DE L'HMG-COA REDUCTASE.

Les statines sont des médicaments globalement bien tolérés. Leur effets indésirables les plus fréquents sont modérés (troubles gastro-intestinaux ou urine décolorée). Le problème clinique majeur associé à un traitement par statine est l'hépatotoxicité qui peut être caractérisée par une cytolyse hépatique, une cholestase, une insuffisance hépatocellulaire ou une hépatite fulminante (67). La deuxième toxicité majeure des statines est leur myotoxicité (myalgie, myopathie) qui survient chez environ 10% des patients traités.

Cette myotoxicité peut évoluer vers une rhabdomyolyse, souvent caractérisée par une nécrose musculaire massive, une myoglobinurie et une insuffisance rénale aiguë (68). Les statines les plus myotoxiques sont par ordre décroissant cérivastatine > simvastatine > fluvastatine > atorvastatine > lovastatine > pitavastatine > rosuvastatine = pravastatine. La myotoxicité des statines n'est pas corrélée avec leurs effets hypocholestérolémiants (69). Les effets indésirables sont généralement dus à une posologie excessive des statines ou à des interactions médicamenteuses qui inhibent le métabolisme des statines.

Les interactions médicamenteuses avec les statines sont devenues un sujet majeur de préoccupation et d'étude surtout depuis 2001, date du premier cas rapporté de rhabdomyolyse fatale après co-administration de cérivastatine et de gemfibrozil (70). L'inhibition ou l'induction des isoenzymes du cytochrome P450, cytochrome impliqués dans le métabolisme de plus de 50% des médicaments actuellement sur le marché, sont les mécanismes responsables de la majorité des interactions médicamenteuses (71).

A. STATINES ET INHIBITEURS DU CYP3A4.

La plupart des interactions médicamenteuses avec les statines résultent de l'inhibition du CYP3A4. En effet, le métabolisme des statines peut être bloqué par des médicaments de plus grande affinité pour le CYP3A4. Par conséquent, la co-administration de ces médicaments avec une statine dépendante du CYP3A4 pour son

métabolisme conduit à une augmentation de ses concentrations plasmatiques et de sa biodisponibilité et augmente le risque d'événements indésirables liés à la statine. La simvastatine et la lovastatine ont le plus grand potentiel d'interactions cliniquement pertinentes, vient ensuite l'atorvastatine (72). La co-administration d'itraconazole (inhibiteur du CYP3A4) avec la simvastatine ou la lovastatine augmente leur T_{max} et leur AUC, provoquant une rhabdomyolyse (73). Cette rhabdomyolyse est moins sévère lorsque l'atorvastatine est utilisée (74).

Par contre, l'itraconazole n'interagit pas avec les statines qui ne sont pas des substrats du CYP3A4 (75). L'itraconazole n'interfère pas avec la cérivastatine, bien que cette statine est métabolisée par le CYP3A4 (76), parce que son métabolisme est principalement médié par le CYP2C8 et peu par le CYP3A4 (77).

B. STATINES ET INHIBITEURS CALCIQUES.

Les inhibiteurs calciques modifient la pharmacocinétique des statines par inhibition du CYP3A4 et/ou des P-gp (78). La co-administration de vérapamil, substrat à la fois des P-gp et du CYP3A4 (79), avec la lovastatine, la simvastatine (72) ou l'atorvastatine (80) augmente leurs concentrations plasmatiques. Ces interactions sont probablement dues à l'inhibition du CYP3A4 dans l'intestin grêle ou le foie et à la pompe d'efflux P-gp dans l'intestin grêle (81).

De manière identique, le diltiazem, en association avec la simvastatine, la lovastatine, la pravastatine (82), la fluvastatine (83) ou l'atorvastatine (84) , augmente les taux plasmatiques des statines et le risque de rhabdomyolyse ou d'hépatite (85).

C. STATINES ET MACROLIDES.

Les antibiotiques de la classe des macrolides et/ou des kétolides (érythromycine, clarithromycine et l'azithromycine) sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et par conséquent peuvent augmenter les concentrations plasmatiques en statines en cas de co-administration (86).

L'administration concomitante d'érythromycine et de simvastatine, lovastatine ou atorvastatine induit une élévation des concentrations plasmatiques en statines et entraîne une rhabdomyolyse (87). Contrairement à l'érythromycine et à la clarithromycine, l'azithromycine n'augmente pas la concentration plasmatique d'atorvastatine (88), son effet inhibiteur est plus faible (89). Un cas de rhabdomyolyse, probablement en raison d'une interaction acide fusidique/simvastatine, est aussi rapporté (90).

D. STATINES ET INHIBITEURS DE PROTEASE.

Les statines sont utilisées pour le traitement de l'hypercholestérolémie des patients VIH recevant un traitement antirétroviral comprenant un inhibiteur de protéase (tels que l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir) (91). Plusieurs interactions statines/inhibiteurs de protéase ont été décrites. Par exemple, la co-administration de nelfinavir augmente la concentration plasmatique de simvastatine de plus de 500%, et par conséquent le risque associé de rhabdomyolyse. Au contraire, l'effet du nelfinavir est modéré sur les concentrations plasmatiques d'atorvastatine. Mais elles sont augmentées lorsque l'atorvastatine est associée au ritonavir ou au saquinavir (92). Une association pravastatine, ritonavir ou saquinavir réduit la concentration plasmatique de pravastatine par inhibition de l'OATP1A2 (93). La concentration plasmatique de pravastatine n'est pas affectée en cas de co-administration avec le raltegravir (94).

E. STATINES ET INHIBITEURS OATP1B1.

Les transporteurs de la famille OATP sont des régulateurs de l'absorption des médicaments récemment mis en évidence (95). Ils régulent, par exemple, l'absorption de médicaments tels que la digoxine, la rifampicine, le méthotrexate, les AINS ou les statines. En particulier, la pravastatine (37) et la cêrivastatine sont des substrats de

l'OATP1B1 (SLCO21A6), un transporteur spécifique de l'absorption hépatique des statines.

Les statines peuvent être prescrites pour la prise en charge d'une dyslipidémie chez des patients transplantés sous cyclosporine A entre autres. L'augmentation de la concentration plasmatique de cérvastatine lors d'une co-administration avec la cyclosporine A serait liée à une inhibition du transporteur hépatique OATP1B1 plutôt qu'à l'inhibition de CYP3A4 ou CYP2C8 (96). La cyclosporine A augmente également, par OATP1B1, les concentrations plasmatiques des statines P450 indépendantes (pravastatine, rosuvastatine et pitavastatine) (97). Par conséquent, le traitement par statine chez les transplantés traités par de cyclosporine A devrait être prescrit à la posologie la plus basse. La fluvastatine, quant à elle, n'a que peu d'interaction avec la cyclosporine A, elle est principalement métabolisée par le CYP2C9 (98).

Par un mécanisme similaire, une interaction statines/hypoglycémifiants oraux a été rapportée. En particulier, le répaglinide, la rosiglitazone, la metformine influencent le transport de la pravastatine par l'inhibition d'OATP1B1 (99). Par contre aucune interaction vildagliptine/simvastatine n'a été observée chez les sujets sains (100).

F. AUTRES INTERACTIONS.

Des interactions entre les statines et les anticoagulants coumariniques ont été rapportées. Les énantiomères de la warfarine sont métabolisés par les isoenzymes du

cytochrome P450 au niveau hépatique: la (R)-warfarine est principalement catalysée par CYP3A4 et CYP1A2, alors que la (S)-warfarine est principalement métabolisée par le CYP2C9. La clairance de ces deux énantiomères de la warfarine diminue de 10-20% et leurs métabolites de 60% après administration de simvastatine ou de lovastatine (101). Le mécanisme retenu est une oxydation du CYP3A4. Une interaction potentielle entre la fluvastatine et la warfarine a également été rapportée, mais pas avec la pravastatine, cérivastatine, ou l'atorvastatine.

In vitro, les composés de l'acide fibrique (les fibrates tels que le gemfibrozil) interagissent avec la même famille d'enzymes de glucuronidation impliqués dans le métabolisme des statines (102). Le gemfibrozil augmente généralement l'AUC des statines, sauf avec la simvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine ou la rosuvastatine.

L'administration d'ézétimibe en association avec la simvastatine améliore le profil des lipoprotéines pro-athérogènes chez les sujets atteints de diabète de type 2 (103), chez les patients en dialyse péritonéale (104), et chez les patients atteints de coronaropathies qui ne parviennent pas à atteindre les objectifs lipidiques recommandés sous statine seule (105). De même, l'administration concomitante d'ézétimibe et de rosuvastatine est bien tolérée chez les patients présentant une hypercholestérolémie (106).

Le jus de pamplemousse est connu pour inhiber le métabolisme de la simvastatine (107), par l'inhibition du CYP3A4 dans l'intestin grêle. L'effet sur la concentration plasmatique de simvastatine est plus faible lorsque la simvastatine est prise 24 heures après l'ingestion de grandes quantités de jus de pamplemousse, par rapport à une prise concomitante de jus de pamplemousse et de simvastatine. Cet effet se dissipe en 3 à 7 jours après l'ingestion de la dernière dose de jus de pamplemousse (108). Bien que le jus de pamplemousse augmente également l'AUC de l'atorvastatine, l'accroissement réel de l'activité est faible (109). Aucune interaction jus de pamplemousse/ pravastatine, fluvastatine, ou rosuvastatine n'a été rapportée.

G. STATINES ET INDUCTEURS DU CYTOCHROME P450.

Des interactions entre statines et médicaments inducteurs enzymatiques ont été décrites. La co-administration d'une statine et d'un médicament inducteur enzymatique réduit les concentrations plasmatiques en inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et diminue l'effet pharmacologique hypocholestérolémiant de celui-ci.

Par exemple, l'association rifampicine ou carbamazépine et simvastatine diminue l'AUC de la simvastatine et de ses métabolites actifs par induction du CYP3A4 (110,111). La rifampicine diminue également l'AUC de la fluvastatine et de la pravastatine bien que

ces statines ne soient pas métabolisées par la P450. Le mécanisme impliqué passe probablement par les transporteurs de médicaments.

GRANDES ETUDES DE PREVENTION CARDIOVASCULAIRE PRIMAIRE ET SECONDAIRE

Comme nous l'avons évoqué dans la première partie l'objectif principal des traitements hypocholestérolémiants, dont les statines sont le fer de lance, est de diminuer le risque de morbi-mortalité cardiovasculaires, et non de corriger le taux de cholestérol sanguin. Tous les médicaments hypocholestérolémiants ne se valent pas, toutes les statines ne se valent pas. Quand un médicament est justifié, le mieux est de choisir la pravastatine ou la simvastatine, hypocholestérolémiants les mieux évalués en termes de mortalité cardiovasculaire. La pravastatine est la statine de premier choix chez les patients à risque d'interactions médicamenteuses. Ceci est supporté par de nombreux essais cliniques contrôlés et randomisés ainsi que par des méta analyses.

EN PREVENTION PRIMAIRE

Dans un essai en Ecosse chez des hommes n'ayant pas d'antécédent d'accident cardiovasculaire mais à risque notable d'accident cardiovasculaire (par exemple, un participant sur deux était fumeur), la pravastatine a réduit la mortalité totale : au bout de 5 ans de traitement, 6,6 morts pour 1 000 hommes avec la pravastatine, au lieu de 8,4 pour 1 000 avec un placebo (112). Cette étude WOSCOPS (The West Of Scotland

Coronary Prevention Study) est un essai randomisé en double aveugle (placebo versus 40 mg de pravastatine) réalisé chez 6595 hommes âgés de 45 à 64 ans (âge moyen 55 ans), hypercholestérolémiques. Le suivi a été de 5 ans. La diminution de 26% du LDL cholestérol a été associée à une diminution très significative de la fréquence des événements combinés décès coronariens – infarctus du myocarde non fatal (31%), une réduction de la mortalité cardiovasculaire (32 %) et une réduction de 22% de la mortalité totale.

L'étude AFCAPS/TexCaps (The Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) a élargi ces résultats à une population contenant des femmes (15%) et des sujets âgés (moyenne globale de population 58.2 ans, 21% des patients de plus de 65 ans). Cette étude a été réalisée aux Etats-Unis avec la lovastatine (30 mg par jour en moyenne) chez 6605 sujets avec un LDL cholestérol de 3,35 à 4,9 mmol/l. Après 5 années de suivi moyen, cette étude a montré une diminution de 37 % des accidents coronariens majeurs (113).

EN PREVENTION SECONDAIRE

L'étude 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study), est un essai thérapeutique randomisé multicentrique conduit en double aveugle et portant sur 4444 hommes et femmes âgés de 35 à 70 ans, ayant des antécédents d'angor ou d'infarctus et

présentant une cholestérolémie modérément élevée après 8 semaines d'un régime adapté. Les patients présentant des antécédents d'infarctus compliqués d'un dysfonctionnement myocardique important ou nécessitant un traitement médicamenteux pour insuffisance cardiaque ont été exclus de l'étude, ce qui a amené à sélectionner des patients à plus faible risque que ceux que l'on rencontre habituellement après infarctus. La simvastatine (20 à 40 mg par jour) a diminué la cholestérolémie totale de 25 % et le LDL cholestérol de 35 %. Après un suivi moyen de 5 ans, la mortalité globale, objectif principal de l'étude était significativement inférieure dans le groupe traité en comparaison au groupe placebo (8 % versus 12 %). La fréquence de l'événement combiné décès d'origine coronaire - infarctus du myocarde fatal et non fatal, arrêt cardiaque ressuscité a également été significativement diminuée (19 % versus 28 %), le bénéfice obtenu ne semblait pas dépendre de la cholestérolémie initiale. Les bénéfices du traitement par la simvastatine persistent à plus de 7 ans de l'étude (114).

D'autres essais, menés avec la simvastatine (115) ou la pravastatine (116,117) chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde ou souffrant d'angor, ont montré une diminution de la mortalité totale, et une diminution des accidents cardiovasculaires.

Les données de l'étude CARE (The Cholestérol And Recurrent Events) étendent les résultats de 4S à des patients ayant une hypercholestérolémie moins franche. Cette étude inclut 4 159 hommes et femmes de 21 à 75 ans qui ont été randomisés 3 à 20 mois après un infarctus du myocarde pour recevoir soit 40 mg de pravastatine par jour, soit un placebo. Le critère de jugement principal associait mortalité d'origine coronaire et infarctus non fatal (événement combiné) sur un suivi de 5 ans. Le risque de l'événement combiné a été réduit de 24 % dans le groupe pravastatine. L'effet de la pravastatine est

précoce ainsi qu'en témoigne la divergence des courbes de Kaplan Meier qui se séparent dès la deuxième année. Fait intéressant, cette réduction du risque se retrouve tant chez les hommes que chez les femmes, ainsi que chez les sujets âgés, hypertendus, diabétiques, fumeurs, que la fraction d'éjection ventriculaire gauche soit > 40 % ou abaissée (118).

L'étude LIPID (The Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study) a été menée chez 9 014 patients australiens et néo-zélandais ayant présenté un infarctus du myocarde pour 75 % d'entre eux, ou un angor instable pour les autres. Les critères d'inclusion comprenaient une cholestérolémie de 4 à 7 mmol/l, des antécédents soit d'infarctus du myocarde, soit d'angor instable dans les 3 à 36 mois avant l'inclusion (avec stratification sur ce critère) et un âge compris entre 31 et 75 ans. La moitié des sujets étaient randomisée dans les groupes placebo, l'autre moitié a été traitée par 40 mg par jour de pravastatine. Au terme d'un suivi d'environ 5 ans, il existait une diminution très significative de la mortalité totale (- 23 %) et de la mortalité coronarienne (- 24 %) (119).

La pravastatine et la simvastatine ont toutes deux une efficacité préventive démontrée, en particulier en prévention secondaire. Il n'y a pas d'argument décisif pour choisir l'une plus que l'autre dans leur dossier d'évaluation clinique. Mais en l'absence d'essai comparant directement plusieurs statines en termes d'efficacité préventive et d'effets indésirables graves, il est prudent de préférer la pravastatine ou la simvastatine aux autres statines, dont l'efficacité préventive et le profil de sécurité sont moins bien établis. Les essais ont été effectués avec des doses de 40 mg par jour le plus souvent, parfois 20 mg : ce sont donc les doses à utiliser dans les cas habituels.

STATINES DE DEUXIEME LIGNE

L'atorvastatine a une efficacité démontrée en termes de diminution des récives après un accident vasculaire cérébral ischémique ou après un infarctus du myocarde chez les patients ayant une hypercholestérolémie. Elle réduit aussi la fréquence des accidents cardiovasculaires chez les patients hypertendus ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire associés et chez les patients diabétiques de type 2 ayant une hypercholestérolémie et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire. Mais les essais qui ont abouti à ces résultats n'ont pas montré d'effet statistiquement significatif sur la mortalité totale (120,121).

La fluvastatine est moins bien évaluée que la simvastatine et la pravastatine (122,123).

L'efficacité de la rosuvastatine n'est pas démontrée en termes de morbimortalité, tandis qu'elle expose à une incidence accrue de diabète et à des effets indésirables rénaux et musculaires plus fréquents semble-t-il que les autres statines. Toutefois l'étude JUPITER a étudié l'effet de la rosuvastatine comparativement au placebo chez des patients "apparemment" en bonne santé mais avec une augmentation des taux de CRP ultra-sensible, sans hyperlipidémie et donc sans indication à l'instauration d'une statine, sur la survenue d'événements cliniques cardio-vasculaires. Ses résultats ont montré que la rosuvastatine chez ces patients diminuait significativement l'incidence d'événements cardio-vasculaires majeurs. Cette étude était la première de grande ampleur à avoir

démontré qu'un traitement par statines, chez des patients sans lésions d'athérosclérose patentes, mais avec CRP ultra-sensible élevée, était bénéfique sur l'apparition d'événements cardiovasculaires majeurs. Cette étude suggère ainsi qu'au cours de situations telles que les vascularites, un traitement par statines pourrait avoir des effets bénéfiques sur la survenue à moyen et long terme de complications cardio-vasculaires majeures (124).

LES MÉTA-ANALYSES

1) DONNEES DE MORTALITE TOUTES CAUSES LORS D'UN TRAITEMENT PAR STATINES EN PREVENTION PRIMAIRE

Trois grandes méta-analyses d'essais contrôlés randomisés ont étudié les statines en prévention primaire (125–127). Ils retrouvent une réduction modeste du risque relatif (RR) de 9% à 17% sur la mortalité toutes causes confondues, évaluée entre 5 et 10 ans de suivi, la signification statistique est atteinte pour 2 des 3 essais. Pour apprécier pleinement le bénéfice des statines, il faut considérer à la fois les données de morbidité à court et à long terme et de mortalité.

L'étude de Ray *et al.* a inclu 11 essais randomisés portant sur 65 229 participants sans maladie coronarienne connue. Les auteurs ont constaté, sous statines, une réduction du risque de mortalité toutes causes, à la limite de la significativité, de 7% à 9% malgré une durée moyenne de traitement uniquement de 3,7 ans (125). La méta-analyse de Brugts *et al.* a examiné 10 essais contrôlés randomisés, dont 9 étaient les mêmes que ceux analysées par Ray *et al.* Un total de 70 388 participants a été inclu, 6% d'entre eux avaient une maladie coronarienne connue, mais n'ont pas pu être éliminés. Les résultats ont démontré que le traitement par statines réduisait significativement le risque de mortalité toutes causes de 12% pour un suivi moyen de 4,1 années. Une diminution significative de la mortalité toutes causes se maintenait même après l'exclusion des 3 essais qui incluaient des participants connus pour avoir une maladie coronarienne (126). La méta-analyse Cochrane de l'utilisation des statines en prévention primaire a analysé 14 essais contrôlés randomisés datant de 1994 à 2006 avec un total de 34 272 patients. Cette étude a rapporté qu'un traitement par statines entraîne une réduction de 17% de la mortalité toutes causes et une réduction de 30% en critère combiné de maladies cardiovasculaires fatales et non fatales (127).

2) DONNEES SUR LA MORBIDITE CARDIO-VASCULAIRE LORS D'UN TRAITEMENT PAR STATINES EN PREVENTION PRIMAIRE

La méta-analyse de Brugts *et al.* a aussi analysé l'effet des statines sur la morbidité cardiovasculaire. Leurs résultats suggèrent une diminution significative des événements coronariens majeurs, des principaux événements vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde, et des gestes de revascularisation. Ces résultats corroborent ceux de la méta-analyse Cochrane démontrant une réduction de 34% des gestes de revascularisation ainsi que les résultats des précédentes méta-analyses sur les statines en prévention primaire qui comportaient un nombre plus important de patients en prévention secondaire. Malgré un effet impressionnant sur la morbidité des maladies cardiovasculaires et des effets modestes sur la mortalité, les auteurs de la revue Cochrane soulignent que "la prudence devrait être de mise lors de la prescription de statines en prévention primaire chez les personnes à faible risque cardiovasculaire." Il est primordial de faire la distinction entre les patients à faible risque et les patients présentant des facteurs de risque entraînant un risque intermédiaire à élevé de développer une maladie coronarienne.

3) LES META-ANALYSES EN PREVENTION SECONDAIRE

Les grands essais contrôlés randomisés décrits ci-dessus ont démontré les effets bénéfiques des statines chez les patients à haut risque de maladie cardiovasculaire. Les méta-analyses de ces essais vont dans le même sens. Une méta-analyse de 170 000 participants a révélé que l'abaissement du LDL cholestérol d'environ 1 mmol / L réduisait la mortalité et la morbidité cardiovasculaire d'environ un quart : les infarctus du myocarde non mortels de 27%, la mortalité par maladie coronaire de 20%, la revascularisation coronarienne de 25%, et les AVC de 16%, sans augmentation du risque de mortalité ou de morbidité non-vasculaire (128). Une autre méta-analyse retrouvait que chez les personnes présentant un risque d'événements cardiovasculaires majeurs inférieur à 10% à 5 ans, chaque réduction de 1 mmol / L du LDL-cholestérol produisait une réduction absolue des événements cardiovasculaires majeurs de l'ordre de 11 pour 1000 sur 5 ans. Cette réduction dépasse largement tous les événements indésirables connus du traitement par statine (129). Récemment une méta-analyse retrouve qu'un traitement au long cours par statines, au-delà de 6 ans, est efficace et sûr chez les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires (130).

STATINES ET SYSTEME IMMUNITAIRE

De nombreuses études suggèrent un effet immunomodulateur des statines impliquant principalement le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), les molécules de co-stimulation, la migration leucocytaire, et les interactions cytokiniques.

1) STATINES ET COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE.

Les statines interfèrent avec l'interaction CMH (classe I / classe II) et CD8/CD4. Cette interaction est nécessaire pour obtenir une activation lymphocytaire T efficace.

Initialement, l'action immunomodulatrice des statines était attribuée à un mécanisme d'inhibition des molécules du CMH-II. Plus récemment, Ganesan *et al.* ont montré que l'atorvastatine réduisait la proportion de lymphocytes T activés circulant (131). Toutes les statines sont capables de bloquer l'interféron- γ (INF- γ) qui induit l'expression du CMH-II sur les cellules endothéliales, les macrophages et la microglie. Le mécanisme impliqué est le blocage de l'expression de l'INF- γ qui induit l'expression du promoteur IV (pIV) de l'enzyme trans-activatrice du CMH-II (CIITA) qui régule l'expression du CMH-II. Le promoteur I peut également être inhibé par les statines. C'est un autre promoteur de

CIITA susceptible d'être stimulé par l'INF- γ (132–135). Toutefois, la simvastatine n'inhibe pas l'ARNm de CIITA ou l'activité des promoteurs CIITA-pIII ou CIITA-pIV (6), ce qui suggère que les statines pourraient réguler plusieurs promoteurs.

Des données contradictoires ont été rapportées sur la régulation du CMH-I par les statines. Ces différences pourraient être attribuées aux différents types de statines, aux statines naturelles ou synthétiques, et/ou à leur lipophilie différente. Par exemple, l'atorvastatine n'affecte pas l'expression du CMH-I sur les cellules endothéliales, tandis que la simvastatine inhibe l'INF- γ inducteur de l'expression cellulaire du CMH-I mais inhibe également directement l'expression cellulaire du CMH-I (137).

En plus de l'action immunosuppressive directe, les statines diminuent l'expression du CMH-II. Ces médicaments pourraient être utiles au sein des stratégies pharmacologiques antirejet mais également pour la prise en charge pharmacologique de pathologies liées à une expression aberrante du CMH-II (diabète de type I, SEP, PR) ou pour la prise en charge pharmacologique des maladies inflammatoires.

2) STATINES ET MOLECULES DE CO-STIMULATION.

Une réponse lymphocytaire T efficace n'est possible que grâce à l'assistance de molécules de co-stimulation. Ces molécules interagissent avec leurs ligands, comme CD80/CD86, CD28/CTLA4 ou CD40/CD154. Les statines les inhibent directement ou par l'intermédiaire de l'inhibition de l'INF- γ . L'INF- γ stimule les molécules de co-

stimulation (CD80, CD86, CD40) sur les lymphocytes, les macrophages, la microglie et les cellules endothéliales (137,138). Les statines inhibent la maturation induite par les cytokines des cellules dendritiques, ce qui a pour conséquence d'exprimer les molécules de co-stimulation et d'induire une réponse lymphocytaire T (139). Les statines peuvent exercer leurs effets immunosuppresseurs à différents niveaux de la réponse cellulaire T. Cependant, nous ne savons pas si ces effets sont réellement immunosuppresseurs chez l'homme.

3) STATINES ET MOLECULES D'ADHESION.

Une autre composante de la synapse immunologique bloquée sélectivement par les statines est LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) (140). LFA-1 est un récepteur hétérodimère α/β , appartenant à la sous-famille des $\beta 2$ intégrines, qui joue un rôle central dans la migration lymphocytaire et le trafic des leucocytes. La lovastatine inhiberait directement LFA-1 en se liant au site allostérique du domaine extracellulaire I de la chaîne α_L . Toutefois, des études ultérieures ont montré que c'était les métabolites de la lovastatine qui inhibaient LFA-1 de manière plus puissante, sans affecter la HMG-CoA réductase (141). L'interaction entre LFA-1 activé et ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) est aussi inhibée par les statines. Cette interaction fournit des signaux nécessaires à la migration et la co-stimulation leucocytaire.

D'autres molécules d'adhésion des monocytes et des lymphocytes T sont inhibées par

les statines: ICAM-1, CD11b, CD18, et CD49 (140). Une diminution d'adhésion entre ICAM-1 et « vascular cell adhesion molecule-1 » a également été décrite après administration d'atorvastatine pour syndrome coronarien aigu (142).

Les statines pourraient induire une diminution de la migration et de l'infiltration leucocytaire et réduire la concentration des lymphocytes T activés.

4) STATINES ET MÉDIATEURS INFLAMMATOIRES.

De nombreuses études suggèrent une inhibition des statines sur la production des cytokines pro-inflammatoires telles que : l'INF- γ , TNF- α , l'IL-1 β , et l'IL-6. Les statines pourraient entraîner un switch de la réponse Th1 vers la réponse Th2. Cela reste toutefois controversé car d'autres études suggèrent que les statines pourraient stimuler des cytokines de la réponse Th2 : IL-4, IL-5, IL-10 et TGF- β (134,143). Dans un modèle murin d'arthrite inflammatoire, la simvastatine supprime la réponse Th1 sans augmentation de la réponse Th2 (144). Dans l'uvéite auto-immune expérimentale, la lovastatine éteint la maladie sans induction de la réponse Th2 (145). Alors que dans un modèle d'asthme allergique, la simvastatine réduit la réponse Th2 dans le poumon (146). Les statines peuvent également supprimer directement la sécrétion de la cytokine inflammatoire IL-17 par les cellules Th17 (147).

Les statines inhibent aussi l'expression des chimiokines et de leurs récepteurs. « Macrophage inflammatory protein-1 α », IL-8 et l'expression de l'ARNm des

récepteurs CCR1 et CCR2 des « macrophage inflammatory proteine-1 α », sont réduites dans les cellules mononucléaires circulantes par l'atorvastatine chez des patients atteints de maladie coronaire (148).

Une étude récente, chez des sujets sains, par analyse ADN microarray des lymphocytes circulants, montre que l'atorvastatine diminue significativement l'expression de six cytokines (IL-6, IL-8, IL-1, PAI-1, TGF- β 1, TGF- β), cinq chimiokines (CCL2, CCL7, CCL13, CCL18, CXCL1) et affecte l'expression de nombreux gènes inflammatoires (149).

D'autres médiateurs de l'inflammation sont inhibés par les statines: les métalloprotéinases matricielles (150) et l'oxyde nitrique dans la microglie et les monocytes (151).

La suppression de la réponse immunitaire par les statines est principalement dédiée à la diminution de l'activation cellulaire, l'adhérence, l'interaction, et le trafic.

5) MECANISMES MOLECULAIRES DE L'IMMUNOMODULATION DES STATINES.

Les mécanismes moléculaires de l'immunomodulation des statines impliquent de multiples voies. L'une d'entre elles passe par la régulation des gènes codant pour des molécules clés de la présentation de l'antigène et de la régulation immunitaire.

Les membres de la famille STAT représentent une cible des statines. L'inhibition, induite par l'INF- γ , de l'expression du CD40 dans la microglie par la lovastatine est médiée par l'inhibition de l'activation de STAT (152). L'atorvastatine diminue la phosphorylation de STAT-4 nécessaire à la réponse Th1. L'atorvastatine stimule STAT-6 nécessaire à l'engagement vers la réponse Th2 (134).

Un autre mécanisme implique l'inhibition de NF- κ B qui encode la transcription de nombreux gènes impliqués dans la réponse immunitaire (CMH-I, chimiokines, l'interferon-inducible protéine-10, MCP-1, et COX-2). L'atorvastatine inhibe ces chimiokines par inhibition de l'activation de NF- κ B (67,153). Les statines peuvent également activer des facteurs de transcription anti-inflammatoires tels que les « peroxisome proliferator-activated receptors » (PPARs). Les PPARs sont intracellulaires, ce sont des facteurs de transcription activés par un ligand qui interfère avec l'activité transcriptionnelle de NF- κ B (154,155).

Les statines peuvent pareillement perturber la structure des radeaux lipidiques dont la composante principale est le cholestérol. Cela démontre la pertinence des radeaux lipidiques dans la signalisation immunitaire, car plusieurs récepteurs impliqués dans la réponse immunitaire se trouvent dans ces radeaux lipidiques, et leur association augmente leur concentration locale au niveau de la synapse immunologique (156).

Un autre mécanisme de l'immunomodulation des statines est la régulation des protéines isoprénylées Rho et Rac et la régulation de leur fonction (157). La simvastatine inhibe l'activation et la prolifération des lymphocytes T par l'inhibition sélective de la voie Ras /

MAPK (158).

Plusieurs mécanismes peuvent contribuer aux effets immunomodulateurs des statines. Cependant, le mode d'action précis n'est pas encore complètement élucidé.

LES STATINES ET FONCTION ENDOTHÉLIALE

1) STATINES ET L'ANGIOGENÈSE.

Les statines améliorent la fonction endothéliale et exercent une action vasculo-protectrice. Dans des modèles animaux, il a été rapporté que les statines pourraient diminuer le risque d'accidents ischémiques cérébraux et le risque de lésions cardiaques d'ischémie-reperfusion (159). Les statines pourraient aussi augmenter le flux sanguin, et améliorer la réponse vasomotrice chez l'homme (160). L'administration de simvastatine induit une néovascularisation *in vitro*. *In vivo*, dans un modèle d'ischémie de membre chez des lapins normo-cholestérolémiques, la simvastatine induit également une néovascularisation. Le mécanisme impliqué serait une augmentation de l'activation de la NO synthase endothéliale (eNOS) médiée par la voie Akt (161). La voie PI3K / AKT / mTOR est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle clé dans l'homéostasie cellulaire par sa fonction de régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire, ainsi que de l'angiogenèse.

L'induction de la réponse angiogénique est un mécanisme physiologique de protection

contre l'ischémie et est donc considérée comme une stratégie thérapeutique pour les maladies coronaires et vasculaires périphériques. D'autre part, une angiogenèse pathologique est impliquée dans la pathogenèse du cancer, de l'athérosclérose, de la rétinopathie diabétique. Chez la souris, les statines sont capables d'inhiber l'angiogenèse et la néovascularisation induites par les tumeurs autant *in vitro* qu'*in vivo*. Le mécanisme impliqué est l'inhibition du récepteur du VEGF, de Akt et des kinases d'adhésion tous dépendants de RhoA (162,163).

En fait, les statines pourraient exercer une double action dose dépendante sur l'angiogenèse: à faibles doses (entre 0,005 et 0,05 μM) action pro-angiogénique par la voie PI3K/Akt, conduisant à l'activation de eNOS ; à fortes doses ($>0,05 \mu\text{M}$) action anti-angiogénique induisant l'apoptose et l'inhibition du VEGF. Chez la souris, un traitement par statines à faibles doses (0,5 mg/kg/dose) induit une angiogenèse, alors qu'à fortes doses de cétivastatine ou d'atorvastatine (2,5 mg/kg/dose) l'angiogenèse est inhibée (164). Parce que les concentrations plasmatiques des statines chez l'homme sont de l'ordre de 0,002 à 0,1 μM (165), un traitement par statine à posologie normale pourrait induire plutôt qu'inhiber la néovascularisation. Il existe toutefois quelques exceptions à cette théorie. Ainsi, chez le porc, la même dose de simvastatine était pro-angiogénique dans un modèle de rein ischémique et anti-angiogénique dans un modèle d'athérosclérose coronaire précoce (166,167). Toujours chez le porc et à la même dose, les statines inhibent la progression de l'athérosclérose en bloquant la néovascularisation de cet athérome mais stimulent l'angiogenèse au sein d'un modèle de membre postérieur ischémique (168). La cétivastatine est capable de stimuler le développement des vaisseaux collatéraux après une ischémie, même à une dose 1000 fois plus élevée

que les concentrations plasmatiques humaines habituelles.

Les effets pro- et anti- angiogéniques peuvent dépendre de stimuli spécifiques angiogéniques, du mécanisme de cette angiogenèse (physiologique, pathologique, inflammatoire), et du micro-environnement (168). De faibles doses de simvastatine stimulent l'angiogenèse déclenchée par hypoxie, alors qu'elles inhibent l'angiogenèse inflammatoire médiée par le TNF- α . Il faut noter toutefois que de fortes doses de simvastatine (10 μ M) inhibent l'angiogenèse hypoxique et inflammatoire, sans doute en raison d'effets cytotoxiques. L'angiogenèse inflammatoire est inhibée par l'atorvastatine à dose faible et élevée (169). L'effet inhibiteur des statines n'a été rapporté que lorsque l'angiogenèse est stimulée par des médiateurs pro-angiogéniques ou inflammatoires spécifiques (170). Par contre, les statines peuvent stimuler l'angiogenèse en agissant en synergie avec des stimuli pro-angiogéniques, tels que le facteur de croissance hépatocytaire et les cellules progénitrices endothéliales (171).

Les statines pourraient promouvoir la croissance de vaisseaux collatéraux dans les tissus ischémiques, sans exercer d'effets pro- ou anti- angiogéniques au sein de la plaque d'athérome (168). La fluvastatine empêcherait la néovascularisation rétinienne par inhibition de STAT3, du facteur-1 α et du VEGF (172).

2) STATINES ET DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE.

La dysfonction endothéliale est reconnue comme un prédicteur indépendant de risque de maladie cardiovasculaire. Toutes les statines améliorent significativement la dysfonction endothéliale des patients atteints de coronaropathies (173). Les différents mécanismes impliqués sont la diminution du LDL-C et les effets pléiotropes des statines (eNOS inhibant la production de NO, activation de la voie Akt, inhibition de la prénylation de Rho, action anti-oxydante, et effets anti-inflammatoires). L'atorvastatine augmente la biodisponibilité du NO, empêche la production de radicaux libres oxygénés, et inhibe l'expression de COX-2 (174). Chez le rat hypertendu, un traitement prolongé par pravastatine améliore la tension artérielle, restaure la fonction endothéliale, et diminue le stress oxydatif (175). Chez le fumeur, un traitement par pitavastatine est associé à une réduction de l'oxydation du LDL-C et à la protection de l'endothélium du stress oxydatif (176). Chez le coronaropathe stable, la pitavastatine améliore la vasodilatation post-prandiale dépendante de l'endothélium, en inhibant le stress oxydatif (177). La pravastatine et la fluvastatine ont une action directe inhibitrice sur la production de radicaux libres (178,179). La pravastatine entrave également l'activité de stimulation de l'angiotensine II sur la NADPH oxydase, diminuant ainsi la production de radicaux superoxydes (180).

La dysfonction endothéliale peut se compliquer d'apoptose endothéliale. L'apoptose endothéliale est impliquée dans la physiopathologie de l'athérosclérose, entraînant érosion de plaque et thrombose (181). Chez le coronaropathe, l'atorvastatine en

traitement court régénère l'endothélium, par inhibition de l'apoptose endothéliale (182). Par contre, de fortes concentrations de statines, 100 à 200 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques habituelles, induisent l'apoptose endothéliale (183).

Plusieurs agents pharmacologiques, appelés « preconditioning agents », sont en mesure de protéger l'endothélium contre les altérations provoquées par le phénomène d'ischémie-reperfusion. Les statines sont un de ces agents. Elles protégeraient l'endothélium grâce à la régulation de plusieurs enzymes : ecto-5'-nucleotidase, eNOS et COX-2 (184). Les statines sont également capables d'induire un effet de « post-conditionnement », c'est à dire la protection d'un tissu qui a subi un stress ischémique intense. En post-ischémie la simvastatine et l'atorvastatine, dans un tissu maintenant correctement oxygéné et sucré, stimulent la reperfusion des cellules endothéliales (185).

Lorsque les cellules endothéliales sont exposées à un flux sanguin perturbé par des plaques d'athérome, elles entrent en apoptose et sont le siège d'un stress oxydatif et d'une inhibition de eNOS. Elles montrent une capacité d'adhésion pour les leucocytes diminuée, et deviennent perméables au LDL-C (186). L'atorvastatine induit l'expression de la « vasculoprotective heme oxygenase-1 » par la voie Akt, principalement dans les zones où le stress laminaire est le plus important (187). La réponse endothéliale aux statines pourrait donc être affectée par le stress laminaire. Il a été récemment observé que l'action protectrice de la simvastatine dépendrait des forces hémodynamiques, cette action serait compromise lorsque les contraintes laminaires sont faibles (188).

3) STATINES ET CELLULES PROGENITRICES ENDOTHELIALES.

Les cellules progénitrices endothéliales (CPE) dérivées de la moelle osseuse expriment, dans le sang circulant, CD34, CD133, et des marqueurs pour le récepteur-2 du VEGF. Les CPE possèdent un potentiel de régénération, et sont capables de se différencier en cellules endothéliales matures (189). Ni l'ischémie, ni leur mobilisation induite par les cytokines des CPE, ni leur expansion *ex vivo* et ni leur réinjection dans des modèles animaux, n'a montré qu'elles favorisaient la formation de nouveaux vaisseaux dans les zones lésées, qu'elles amélioraient la perfusion, et qu'elles conduisaient à la réparation du tissu ischémiques (190). Les statines promouvraient la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse et augmenteraient la prolifération des CPE, leur survie et leur activité fonctionnelle (191,192). Les statines accroissent le taux circulant des CPE avec un pic à 3 à 4 semaines de traitement (193), alors qu'un traitement > 4 semaines augmente les CPE retard, qui affichent un potentiel plus élevé de prolifération que les CPE jeunes (194). Un traitement intensif par statines (80 contre 20 mg d'atorvastatine) est associé à des taux de CPE élevés (195). Alors qu'un schéma thérapeutique standard > 8 semaines est associé à une réduction des taux circulants de CPE (196), probablement en raison de l'incorporation accrue des CPE mobilisées dans les sites lésés. Les effets des statines sur les CPE pourraient être dû à leur activité pléiotrope, parce que, au moins dans les modèles animaux, aucun changement significatif du taux de cholestérol dans le sérum n'a été rapporté. Toutefois, un régime

alimentaire et un mode de vie modifié conduisant à une réduction du taux de cholestérol augmentent également le nombre de CPE (197). Le mécanisme d'action moléculaire potentiel des statines sur les CPE pourrait impliquer la voie PI3K/Akt (191) et l'inhibition de l'apoptose (198). La eNOS jouerait un rôle essentiel dans la mobilisation des cellules souches et des cellules progénitrices dérivées de la moelle osseuse. En effet, les effets bénéfiques de l'atorvastatine sur les CPE étaient abolis chez la souris eNOS (- / -) (199). Les effets néfastes du LDL-C oxydé, facteur de risque reconnu de maladie coronaire, sur la fonctionnalité des CPE sont renversés par un traitement par statines (voie Akt / eNOS) (200). Une des limites en thérapie cellulaire des CPE chez l'homme est leur sénescence rapide lors des procédures d'expansion *ex vivo* à cause d'une trop faible activité de la télomérase. Un des avantages des statines est leur capacité à prévenir la sénescence, à travers un mécanisme dépendant de la prénylation des protéines (201) et de la stimulation de « telomere repeat-binding factor-2 » (202). Comparées aux cytokines ou aux chimiokines capables de réguler le nombre de CPE, comme le G-CSF, les statines améliorent la ré-endothélisation après une lésion lors de l'angioplastie ou une lésion de l'artère carotide. Les statines inhibent aussi l'épaississement néo-intimal (203,204) et diminuent le risque de re-sténose (205). L'effet positif sur la ré-endothélisation induite par la fluvastatine après implantation de stents actifs au sirolimus, est due en partie à la mobilisation accrue de ces CPE (206). Une technologie innovante de stents destinés à piéger les cellules CD34 + a été récemment introduite en pratique clinique (207) et le traitement à fortes doses d'atorvastatine (80 mg) avant l'implantation du stent a montré qu'il améliorerait le nombre de CPE recrutées (208).

Le potentiel thérapeutique d'une stratégie pharmacologique visant à améliorer le

nombre et les fonctions des CPE peut également s'étendre à d'autres pathologies, telles que la sclérodémie systémique, caractérisée par des niveaux de CPE faibles et leur recrutement insuffisant au niveau des sites de lésion vasculaire (209). Dans la sclérodémie systémique, un traitement par statines a montré l'augmentation de façon transitoire du nombre de CPE circulants (210).

STATINES ET CELLULES MUSCULAIRES LISSES VASCULAIRES

La switch phénotypique de la musculature lisse vasculaire de l'état synthétique à un état contractile est critique lors de la réparation vasculaire. Ce switch est également impliquée dans la physiopathologie des maladies prolifératives vasculaires (211). Les statines inhibent la prolifération de la musculature lisse, leur migration et leur invasion par la voie des isoprénoïdes et non par l'effet hypocholestérolémiant (212,213). L'inhibition de la prénylation de Rho semble un mécanisme prédominant par lequel les statines affectent les fonctions musculaires lisses (214). Les statines lipophiles induisent directement l'apoptose ou sensibilisent les muscles lisses aux inducteurs apoptotiques. Les statines hydrophiles n'induisent pas d'apoptose musculaire lisse. Cependant, l'effet apoptotique n'est présent qu'à des doses supérieures à celles où les statines sont habituellement administrées en pratique clinique (183). Cet effet apoptotique a uniquement été observé que dans des études de culture cellulaire, car chez le rat hypertendu, l'atorvastatine était incapable d'induire l'apoptose de la musculature lisse aortique (215). De faibles doses de fluvastatine exercent un effet cytoprotecteur contre

le stress oxydatif, alors que des doses plus élevées sont pro-apoptotique, ce qui suggère un effet biphasique potentiel (216) .

La prolifération et la migration de la musculature lisse induite par une lésion de la paroi artérielle sont les causes principales à la fois de la resténose après angioplastie et de l'implantation même du stent coronaire. Les stents actifs, revêtus de paclitaxel (antimitotiques) ou de sirolimus (immunosuppresseur), réduisent le risque de resténose et améliorent le pronostic des patients (217). Cependant, un problème majeur de cette approche est l'impact négatif de ces médicaments sur la prolifération endothéliale, ce qui pourrait entraîner des événements thrombotiques retardés. Les statines améliorent la fonction endothéliale et favorisent la ré-endothélialisation grâce à la mobilisation des CPE . A ce titre, elles possèdent un effet inhibiteur direct sur la musculature lisse et pourraient devenir le «gold standard» pour la nouvelle génération de stents actifs. En effet, au-delà de l'efficacité des statines à inhiber l'épaississement néo-intimal dans des modèles expérimentaux d'angioplastie (218), des études de cohortes d'observationnelles, incluant un grand nombre de patients, ont montré que le traitement par statines à la fois pré- et post- angioplastie + stent diminue l'épaississement néo-intimal et le risque de resténose (219,220). Il faut noter cependant qu'un effet antiprolifératif synergique de la fluvastatine et de l'everolimus sur la musculature lisse a été démontré *in vitro* (221). De plus, l'atorvastatine inhibe l'expression induite par PDGF de Nur-77, un récepteur orphelin nucléaire surexprimé par la musculature lisse néo-intimale après angioplastie (222), ce qui pourrait bien être une nouvelle cible putative des statines. Toutefois, la prise orale d'une statine n'inhiberait pas de manière efficace la re-sténose intra-stent (223), probablement en raison de l'insuffisance des

concentrations de statines au site de la lésion. Dans un modèle animal, un stent actif à la cerivastatine affiche un meilleur profil de sécurité et d'efficacité que les stents actifs actuellement sur le marché (224–226).

L'hypertension modifie la structure vasculaire à travers un déséquilibre entre la prolifération des muscles lisses et l'apoptose. Ce déséquilibre est normalisé par les médicaments antihypertenseurs (227). Dans un modèle animal d'hypertension, l'administration chronique de statines améliore la pression artérielle et contribue à la normalisation de la paroi du vaisseau (215). La synergie entre les statines et les antihypertenseurs a été observée dans plusieurs essais cliniques comparatifs. L'atorvastatine (par rapport au placebo) diminue de 35% le risque de premier évènement coronaire. Cet effet monte jusqu'à 53% lors de l'association atorvastatine/amlodipine (228). Chez le rat hypertendu, l'administration, en association atorvastatine/quinapril diminue la pression artérielle, et améliore la fonction cardiaque, grâce à une augmentation de l'apoptose des muscles lisses (229). Les statines ont également montré un bénéfice dans l'hypertension artérielle pulmonaire, réduisant l'épaississement néo-intimal et améliorant la dysfonction endothéliale et l'inflammation (230,231). La simvastatine inhibe la prolifération et la migration, induite par le PDGF, de muscles lisses isolés à partir de poumons de patients subissant une transplantation pulmonaire pour HTAP idiopathique (232).

Un domaine de recherche actuellement prometteur est représenté par la possibilité de cibler la musculature lisse des voies aériennes pour le traitement de l'asthme. Les statines inhibent la prolifération des muscles lisses des voies aériennes par inhibition de RhoA (233). Dans un modèle murin d'inflammation allergique des voies aériennes et

d'asthme, l'administration de lovastatine diminue l'infiltrat cellulaire inflammatoire (146) et améliore hyper-réactivité de la musculature lisse des voies aériennes par inhibition de RhoA (234).

STATINES ET FONCTION PLAQUETTAIRE

Une part des effets des statines permettant la réduction du risque d'événements cardiovasculaires peut être attribuée à leur action anti-thrombotique. Les statines exercent des effets modulateurs sur la cascade de la coagulation, possèdent des mécanismes pro-fibrinolytiques et modulent les fonctions plaquettaires. Un des premiers effets rapportés a été la réduction de la teneur en cholestérol de la membrane plaquettaire, qui se traduit par des taux plus faibles de Ca^{2+} cytosolique (235), des modifications du pH intraplaquettaire (236), et par une diminution de la biosynthèse du thromboxane A2 (237,238). La diminution des activités plaquettaires sous statines pourrait aussi être due à leur effets inhibiteurs sur la famille enzymatique Rho-GTPase (239,240) ainsi que sur leur actions sur des molécules de signalisation telles que Erk2, NF- κ B, et Akt. Ces molécules ont la capacité de modifier la fonction plaquettaire (241). Les statines peuvent également diminuer l'activation plaquettaire en modulant la biodisponibilité du NO dans les plaquettes (242–244) et rapidement diminuer le CD36 et le « lectin-like ox-LDL receptor-1 » (245,246), récepteurs spécifiques pour le LDL oxydé qui sont considérés comme de puissants agonistes plaquettaires. De plus, les statines inhibent l'expression, par les monocytes et les macrophages, du facteur tissulaire induit

par les plaquettes (247). Les statines neutralisent par ce mécanisme les complications thrombotiques de l'athérosclérose (248). Les statines inhibent l'expression et l'excrétion CD40 ligand plaquettaire (CD154) (249,250), dont des taux élevés ont été trouvés chez des patients l'athéromateux et lors événements cardiovasculaires majeurs (251–256). Juste par cette molécule, les plaquettes peuvent interagir avec l'endothélium et, dans le même temps, activer rapidement les cellules immunitaires exprimant le CD40 et activer aussi d'autres plaquettes (257–259). Les statines en activant le système PPAR dans les plaquettes (260), peuvent freiner la libération de médiateurs pro-inflammatoires/pro-thrombotiques (CD40L, thromboxane A₂, IL-1 β) (261,262). Les statines pourraient également cibler directement la « thrombin protease-activated receptor-1 » plaquettaire et moduler des effets anti-plaquettaires et anti-thrombotiques (263). Enfin, plusieurs statines présentent une action inhibitrice *in vitro* et *in vivo* sur le facteur d'activation plaquettaire (264). Les statines peuvent aussi diminuer l'adhésion plaquettaire à la paroi vasculaire ou à l'endocarde (265–268). Au-delà de plaquettes, les statines peuvent inhiber les voies de la formation des thrombus (269) et les voies de la fibrinolyse (270).

Plusieurs études cas/contrôles ont pu montrer une association potentielle entre exposition aux statines et diminution du risque thromboembolique. Elles ont pu rapporter une réduction du risque compris de 26% à 58% (271–274). Mais trois études observationnelles n'ont pas retrouvé cette association (275–277). L'étude JUPITER - étude interventionnelle randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo- a montré que la rosuvastatine réduit significativement la survenue d'une thrombose veineuse profonde symptomatique chez des sujets apparemment sains sans majorer le risque de saignements (278). Compte tenu du succès des statines en prévention

primaire (et secondaire) sur la survenue d'un événement cardiovasculaire ou thrombotique, il est licite de s'intéresser à leur effet potentiel de prévention du risque cardiovasculaire dans les vascularites et notamment l'artérite à cellules géantes.

STATINES ET LDL-C

Deux méta-analyses, la première sur 14 essais cliniques randomisés et la deuxième sur un total de 26 essais cliniques incluant 170 000 participants, ont montré que pour chaque réduction de 1 mM de LDL-C atteint au cours d'un traitement standard par statine (par exemple, 20-40 mg/j de simvastatine), une réduction, à 5 ans, d'environ 20% de l'incidence des événements coronariens majeurs était obtenue (279). Lors d'un traitement par statines à dose élevée ou de l'utilisation de la dernière statine mise sur le marché (40-80 mg/j d'atorvastatine ou 10-20 mg/j de rosuvastatine) une réduction supplémentaire d'environ 15% est observée (128). Les auteurs n'ont pas rapporté d'augmentation significative du nombre d'effets indésirables au cours des essais évaluant les statines à forte dose par rapport aux statines à dose standard. Ces résultats, ainsi que les observations de Josan *et al.* rapportant qu'un traitement par statine plus intensif (80 mg/j d'atorvastatine seule ou en association avec des vitamines antioxydantes) est plus efficace qu'un traitement par statines à dose standard sur la diminution du LDL-C, suggèrent fortement que cibler le LDL-C est essentiel pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire (280).

STATINES ET VASCULARITES DES VAISSEAUX DE MOYEN CALIBRE : LA MALADIE DE KAWASAKI

La maladie de Kawasaki est une vascularite systémique qui intéresse les artères de moyen calibre et touche préférentiellement le nourrisson et l'enfant (281). Une de ses manifestations vasculaires principales est la survenue d'anévrismes des artères coronaires (282,283). Des super-antigènes ont été impliqués dans un certain nombre de maladies, dont la maladie de Kawasaki (MK). Blankier *et al.* ont caractérisé un modèle murin de MK dans lequel une artérite coronarienne est induite par un nouvel super-antigène trouvé dans la paroi du *Lactobacillus casei*. Cette étude a permis d'identifier trois étapes conduisant à la formation d'un anévrisme de l'artère coronaire. Elles comprennent l'activation et la prolifération des lymphocytes T, la production de la cytokine pro-inflammatoire TNF- α et la stimulation de la métalloprotéinase matricielle 9 (MMP-9). L'effet de l'atorvastatine dans la modulation de chacun de ces trois processus pathogènes conduisant à la formation d'un anévrisme coronaire a ensuite été étudié. L'atorvastatine inhibe la prolifération des lymphocytes en réponse à une stimulation du super-antigène de manière dose/dépendante. Cette inhibition est observée également sur la production des médiateurs solubles de l'inflammation y compris l'IL-2, et le TNF- α .

Cet effet inhibiteur est entièrement renversé par l'adjonction d'acide mévalonique, ce qui confirme que le mécanisme responsable de cet effet inhibiteur de l'activation immunitaire était une inhibition de l'HMG-CoA réductase. De même, la production de MMP-9 induite par le TNF- α était inhibée de manière dose/dépendante par l'atorvastatine. En conclusion, l'atorvastatine est capable d'inhiber des étapes critiques connues pour être impliquées dans le développement des anévrysmes coronaires, ce qui suggère que les statines pourraient avoir un avantage thérapeutique dans la MK (284).

Une inflammation chronique de bas grade (285) et une dysfonction endothéliale persistent chez les patients même après la fin de la MK (286). Deux études ont évalué l'effet et la sécurité des statines, chez les enfants après la fin de la MK, sur la dysfonction endothéliale et l'inflammation persistante. Onze enfants diagnostiqués pour une MK compliquée d'anévrysmes coronaires et autant de témoins ont reçu 10mg/j de simvastatine pendant 3 mois. A l'entrée dans l'étude, le groupe MK avait un taux de CRP_{us} significativement plus élevé et une dilatation médiée par le flux de l'artère brachiale moindre que le groupe contrôle. Après trois mois de simvastatine, dans le groupe MK, la CRP_{us} était significativement diminuée et la dilatation médiée par le flux de l'artère brachiale significativement augmentée (287). La deuxième étude a inclus 14 enfants en bonne santé et 13 enfants de sexe masculin, âgés de 2 à 10 ans, porteurs d'anévrysmes coronaires depuis au moins 12 mois après le début de leur MK. Les patients recevaient 6 mois de pravastatine à la dose de 5 mg/j pour les enfants de moins de 5 ans et 10 mg/j pour les enfants âgés de plus de 5 ans. Après 6 mois de

traitement par pravastatine, la dilatation médiée par le flux de l'artère brachiale s'était nettement améliorée par rapport à l'entrée mais restait inférieure à celle du groupe contrôle. Il y avait une diminution significative des marqueurs de l'inflammation après traitement. Les taux de CRP_{us} diminuaient significativement (288). Aucun effet indésirable lié au traitement n'était rapporté dans ces 2 études. Un traitement par statine semble améliorer de manière significative l'inflammation vasculaire chronique et la dysfonction endothéliale, sans effets indésirables chez les enfants diagnostiqués pour une MK. Les enfants ayant des anévrysmes coronaires en raison d'une MK pourraient bénéficier d'un traitement par statine.

Le remodelage vasculaire post-inflammatoire induit le développement d'artériosclérose ou l'apparition d'athérosclérose accélérée dans la MK (289–291). Les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur le remodelage vasculaire étaient évalués chez 11 patients suivis pour une MK et âgés de 7 à 25 ans. La fluvastatine était administrée à la dose de 0,5 à 0,7 mg/kg/jour pendant 12 mois. Tous les patients avaient un anévrysme coronaire ou une sténose artérielle à l'entrée dans l'étude. A la fin de l'étude, une amélioration statistiquement significative était observée sur la dilatation médiée par le flux de l'artère brachiale, la vitesse de l'onde de pouls artère brachiale/artère de cheville, la CRP_{us}, le rapport NOx/créatinine, et le rapport urinaire 8-isoprostane/créatinine. Cette étude a montré que les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase seraient utiles, en médicament adjuvant pour stabiliser le remodelage vasculaire post-inflammatoire qui induit le développement de l'artériosclérose dans la MK (292).

STATINES ET VASCULARITES DES VAISSEaux DE PETIT CALIBRE: LES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA

Un patient porteur d'une vascularite systémique associée aux ANCA était inclus dans une étude qui évaluait le traitement par statine chez des patients atteints de maladies auto-immunes réfractaires. Le patient avait une granulomatose avec polyangéite avec atteinte rénale et protéinurie persistante malgré un traitement agressif. Après 8 jours de simvastatine à 80mg/j, une diminution significative de la protéinurie était rapporté (293). Cette étude préliminaire montrait que les statines pourraient être un outil thérapeutique important pour le traitement des maladies inflammatoires réfractaires et notamment les vascularites.

STATINES ET VASCULARITES DES VAISSEAUX DE GROS CALIBRE : L'ARTERITE A CELLULES GEANTES

RAPPELS CLINIQUES, HISTOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'artérite à cellules géantes (ACG) ou maladie de Horton a été rapportée pour la première fois en 1890 par Hutchinson, mais c'est Bayard T. Horton qui en a décrit précisément les caractéristiques cliniques et histologiques au début des années 30 (294). L'ACG est une artérite inflammatoire segmentaire et plurifocale, intéressant les artères de gros et moyen calibres du sujet âgé de plus de 50 ans. Elle atteint surtout la femme de plus de 50 ans avec une moyenne d'âge au diagnostic de 73 ans. Son incidence est estimée à 17,8/100000 et à 46/100000, respectivement, chez les sujets âgés de plus de 50 ans et de 70 ans (295–298). Cette artérite touche préférentiellement la carotide externe et ses branches, et plus particulièrement l'artère temporale superficielle, ce qui explique, en partie, les signes cliniques classiques de la maladie. Ces patients peuvent présenter des signes généraux associant une fièvre, une asthénie avec parfois une anorexie et un amaigrissement. Classiquement, il existe des céphalées fronto-temporales, des anomalies de l'artère temporale (abolition du pouls, sensibilité, induration, aspect en chapelet), une hyperesthésie du cuir chevelu et une claudication intermittente des mâchoires (299). De plus, une extension aux gros vaisseaux, et notamment à l'aorte et à ses branches, est présente chez 10 à 15% des patients (300).

Une pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) est présente chez 40 à 50% des patients porteurs d'une ACG (301). La PPR se traduit par des arthralgies ou arthromyalgies associées à une raideur d'horaire inflammatoire intéressant les ceintures scapulaire (70–95%) et pelvienne (50–70%). Le pronostic est surtout lié à la survenue de complications ischémiques notamment ophtalmologiques qui déterminent l'urgence de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Par ailleurs, il existe le plus souvent un syndrome inflammatoire et une thrombocytose (302,303). Il n'y a pas actuellement de marqueur biologique spécifique pour cette maladie. Le gold standard du diagnostic repose sur les caractéristiques histologiques d'une artère atteinte obtenue à partir d'une biopsie de l'artère temporale (BAT) (304).

L'ACG demeure, aujourd'hui encore, une pathologie sévère en termes de morbidité, tout particulièrement en raison des complications vasculaires ophtalmologiques, neurologiques, cardiaques et aortiques qu'elle engendre (305–309).

1) PRÉSENTATION CLINIQUE

Le début de l'ACG est le plus souvent insidieux mais il peut être brutal dans environ un tiers des cas. Des symptômes systémiques sont présents chez environ la moitié des patients. Bien que dans la majorité des cas, la température soit très modérément augmentée, elle peut atteindre 39°C à 40°C chez environ 15% des patients dominant ainsi largement le tableau clinique (299).

Les céphalées sont le maître symptôme, présentes dans 60 à 75% des cas, typiquement fronto-temporales. On retrouve une artérite dans 45% des cas, le pouls temporal est aboli dans 41% des cas. La moitié des patients souffre d'une claudication de la mâchoire. Dans de rares cas, on observe une nécrose du scalp ou de la langue.

A. ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE

Avant l'ère de la corticothérapie on relevait près de 45% de complications oculaires avec, dans 20% des cas, une cécité bilatérale (310). Les patients rapportent typiquement des signes transitoires tels qu'un flou visuel, une amputation du champ visuel qui peut survenir dans des secteurs différents, une paralysie oculomotrice se traduisant par une diplopie ou un ptôsis. Ces manifestations transitoires vont progresser dans la moitié des cas vers la cécité définitive. En l'absence de traitement, l'autre œil peut être affecté dans un délai de 1 à 2 semaines. L'atteinte oculaire est très souvent précédée de manifestations cliniques d'artérite temporale, qui évoluent depuis quelques jours ou semaines, le plus souvent méconnues.

La neuropathie optique ischémique antérieure aiguë est responsable de 54% des pertes de vision dans l'ACG. La cécité est alors totale ou partielle avec une amputation du champ visuel inférieur, un rétrécissement concentrique de la vision et un scotome central. Parmi les lésions oculaires plus rares, on retient la neuropathie optique rétrobulbaire aiguë et l'occlusion de l'artère centrale de la rétine ou l'une de ses

branches. L'évolution de ces 3 formes se fait vers l'atrophie optique. L'atteinte oculomotrice, moins connue, est cependant relativement fréquente et survient dans 10 à 15% des cas et peut annoncer une cécité définitive. Toutes ces manifestations oculaires sont d'origine ischémique, dues à des lésions vascularitiques multiples et diffuses, des artères assurant la vascularisation du nerf optique, de la papille et de la rétine (311).

B. ATTEINTES VASCULAIRES AU COURS DE L'ACG

L'atteinte des gros troncs artériels est très vraisemblablement sous-estimée au cours de l'ACG. Il est parfois difficile de rattacher ces atteintes de gros troncs à l'ACG, car celle-ci peut avoir été traitée, voire être guérie depuis plusieurs années, lorsque les symptômes artériels, aortiques notamment, apparaissent. Le problème diagnostique peut rester difficile lorsque l'ACG est évolutive, en raison de la fréquence, dans cette population, de lésions d'athérosclérose banale (312,313).

L'ACG est pour certains auteurs la principale étiologie des aortites non infectieuses du sujet âgé (314–316). Dans une série de 96 patients, explorés de façon systématique pour la recherche d'une complication aortique (échographie, tomодensitométrie, angiographie, voire autopsie), un anévrisme de l'aorte thoracique a été retrouvé dans 11 cas (317). Il s'agit histologiquement d'une panartérite segmentaire et focale. L'atteinte inflammatoire des vasa vasorum peut aggraver les lésions en engendrant des phénomènes ischémiques de la paroi. La destruction des éléments élastiques de la

média favorise l'évolution anévrysmale. Cliniquement l'aortite est le plus souvent quiescente. Elle peut exceptionnellement révéler l'ACG à l'occasion d'une complication. Elle est le plus souvent diagnostiquée au cours du suivi de l'ACG, voire à distance de l'arrêt du traitement dans un délai médian de 7 ans. Les manifestations de l'aortite peuvent prendre la forme d'un syndrome de l'arc aortique, d'un anévrysme, d'une insuffisance aortique ou d'une dissection aortique (318).

Les mécanismes de formation des anévrysmes font intervenir des phénomènes inflammatoires et ischémiques de la paroi artérielle, et peut-être aussi des facteurs de risque liés à l'âge, voire l'effet délétère de la corticothérapie au long cours. L'atteinte de la carotide interne et de l'artère vertébrale est plus fréquente au cours de l'ACG que dans une population témoin (319) et est susceptible de se compliquer d'accidents vasculaires cérébraux (307).

L'atteinte coronarienne est au 3ème rang après l'aorte et les branches primaires de l'aorte destinées à la tête (320) et aux membres (313). La coronarite de l'ACG reste un diagnostic difficile, de pronostic sombre, chez des patients âgés, souvent atteints de cardiopathie ischémique et particulièrement en l'absence d'autres signes de la maladie (321,322).

2) ANATOMOPATHOLOGIE

Les lésions histopathologiques siègent dans les trois couches de la paroi artérielle

(adventice, média et intima) de façon segmentaire et focale. On trouve un infiltrat inflammatoire polymorphe composé de lymphocytes T (LT), de macrophages et de cellules géantes multinuclées résultant de la fusion des macrophages. Cet infiltrat est parfois organisé sous forme d'un granulome. Les lymphocytes CD8⁺, les plasmocytes et les polynucléaires neutrophiles sont rares. Il existe également une fragmentation de la limitante élastique interne, signe quasi pathognomonique de l'ACG et un remodelage vasculaire. Cette dernière étape est consécutive à une destruction de la paroi artérielle suivie d'une phase de prolifération de cellules musculaires lisses vasculaires entraînant une hyperplasie intimale pouvant aboutir à l'occlusion de l'artère lésée (323,324).

3) PHYSIOPATHOLOGIE

L'étape initiale de la constitution des lésions de l'ACG siègerait au sein de l'adventice (325). Les cellules dendritiques (CD) adventitielles seraient activées par un stimulus inconnu qui pourrait être un antigène microbien (viral ou bactérien) ou un auto-antigène (326). Une fois activées, les CD favoriseraient l'afflux de LT au sein de la paroi artérielle via les vasa vasorum. Les LT, activés sélectivement par les CD, vont produire de l'IFN- γ . Cette cytokine va favoriser le recrutement et réguler la maturation et la différenciation des macrophages ainsi que leur fusion en cellules géantes. Les macrophages et les cellules géantes vont produire des cytokines dont l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α ; des facteurs de croissance dont le VEGF et le PDGF ; des espèces réactives de l'oxygène (ROS), du NO et des MMP qui vont contribuer à l'agression de la paroi artérielle et à son

remodelage aboutissant à l'hyperplasie intimale (324). Parmi les autres facteurs qui contribuent au remodelage vasculaire, les cellules endothéliales (CE), sous l'influence de cytokines ou des facteurs de croissance produits par les macrophages, pourraient également favoriser une néo-angiogenèse. Celles-ci, nouvellement formées, sont elles-mêmes impliquées dans l'inflammation locale par production de cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion qui permettent le recrutement des LT (327). Plusieurs études ont révélé la présence d'auto-anticorps dans le sérum de patients atteints d'ACG (328,329), cependant le rôle de l'immunité humorale dans l'ACG reste à préciser (annexe : figure 6).

A. PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES

Une prédisposition génétique associée à un risque de développer une ACG a été suggérée par des observations relatant la coexistence d'ACG chez des parents au premier degré ou chez des jumeaux monozygotes (330–332). Certains facteurs augmenteraient le risque de développer une ACG: des haplotypes du système HLA de classe I et II et le polymorphisme de gènes impliqués dans le processus lésionnel comme certaines molécules d'adhésion, cytokines, chémokines et facteurs de croissance.

Une association semble exister entre l'allèle de l'haplotype HLA- DRB1*04 et le risque

d'atteinte oculaire (333,334) ou de résistance aux corticoïdes (335,336). Une corrélation entre la présence d'au moins un polymorphisme génétique et la susceptibilité de développer une ACG a été suggéré pour les gènes de l'IL-4, de l'IL-10, de l'IL-13, de l'IL-18, de la MCP-1, de la myéloperoxydase (MPO), du CD20, du CD24, du CD40, du CMH de classe I liée au gène A (MICA), de la MMP-9, du toll-like receptor 4 (TLR-4) et du récepteur Fc- γ IIA et IIIA. Des résultats contradictoires, obtenus à partir de deux cohortes indépendantes, ont été publiés pour le polymorphisme de quatre gènes : le TNF- α , l'IL-6, le VEGF et de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS). Enfin, une étude récente a montré que la susceptibilité de développer une ACG n'est pas liée à un polymorphisme monogénique mais plutôt polygénique sur un travail associant la combinaison de plusieurs gènes (NOS2, VEGF, IL-6, ILRN1 et CCL2) (337). La plupart de ces études ont été réalisées sur deux cohortes de patients d'Europe du Sud. Malheureusement, aucune de ces études n'inclut de cohorte indépendante de réplication. D'autres études dans différents continents et groupes ethniques sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

B. AGENTS PATHOGENES POUVANT DECLENCHE LA REPONSE INFLAMMATOIRE

Le rôle des CD matures est majeur dans la physiopathologie de l'ACG. Elles présentent à leur surface des TLR. Dans l'adventice d'une artère temporale saine ces CD expriment fortement les TLR-2, -4 et -8. Dans l'aorte et la carotide, ce sont les TLR-1 à 6

qui sont fortement exprimés. Chez le patient atteint d'ACG, on trouve une forte expression de TLR-2 et TLR-4 à la surface des CD adventitielles (338). Les ligands de TLR-2 sont plutôt des particules provenant de bactéries à Gram positif. TLR-4 reconnaît surtout le lipopolysaccharide (LPS) provenant de la membrane externe des bactéries à Gram négatif mais aussi certaines protéines de choc thermique ou heat shock proteins (HSP) dont le HSP60 qui peut provenir de *Chlamydia pneumoniae* (339). La découverte des TLR à la surface des CD a rendu valide l'hypothèse d'un stimulus antigénique microbien initiateur du processus lésionnel. Cette hypothèse est renforcée par le caractère saisonnier des cas d'ACG bien que les différentes études ne soient pas concordantes quant à la période du pic de fréquence annuelle (340). Un grand nombre d'agents pathogènes a été suspecté. Les études ont cherché à détecter, dans les artères de patients atteints d'ACG, l'ADN viral ou bactérien du pathogène suspect par immunohistochimie, PCR ou hybridation in situ. Il ne semble pas exister de lien entre l'ACG et l'HSV, l'HHV-6 ou -7, le VZV, l'EBV, le CMV, le parvovirus B19 ou *Chlamydia pneumoniae* (326,341–351).

Globalement, malgré le grand nombre d'études menées à ce jour, aucun lien de causalité n'a été clairement établi entre un agent infectieux et l'ACG. Cependant, ces résultats n'excluent pas cette hypothèse mais permettent d'envisager d'autres concepts : le virus responsable pourrait être spécifique de l'hôte et de la variabilité de son système immunitaire ou sinon la réponse immunitaire pourrait être induite par un auto-antigène.

C. INTERACTIONS ENTRE LE SYSTEME IMMUNITAIRE INNE ET ACQUIS

L'hypothèse selon laquelle le processus lésionnel de l'ACG débuterait au sein de l'adventice repose sur plusieurs constats. Tout d'abord, il est peu probable que ce processus démarre dans la lumière du vaisseau car la circulation sanguine rend difficile l'adhérence cellulaire dans les vaisseaux de gros et moyen calibre. Par ailleurs, dans ces vaisseaux, la média et l'intima sont avasculaires. Enfin, l'adventice est la seule couche de la paroi artérielle à posséder un réseau de petits capillaires, les vasa vasorum, qui outre leur fonction nourricière, permettent à toute cellule ou particule microbienne d'accéder à la paroi artérielle et ainsi d'interférer avec les sentinelles de la paroi artérielle que sont les CD (352). Dans l'artère saine, les CD sont dans un état quiescent, immatures. Elles expriment les TLR, la protéine S100, le récepteur 6 de chémokine de la famille CC (CCR6) mais pas les marqueurs d'activation comme le CD83 ni le CMH-II ou les molécules de co-stimulation (CD80 ou CD86) leur permettant d'interagir avec les LT. Chez le patient atteint d'ACG, les CD adventitielles ont un phénotype mature et expriment fortement le CMH-II, le CD83, le CD86 et le CCR7 et produisent des cytokines et des chémokines leur permettant de recruter et d'activer les LT. Elles sont également présentes dans la média et sont au contact d'infiltrats granulomateux (352). Différents stimuli peuvent induire la maturation des CD parmi lesquels on peut trouver des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1) et des motifs moléculaires de pathogènes tel que le LPS reconnu par les TLR-4 (353). La CD adventitielle mature semble jouer un rôle majeur dans l'initiation du processus lésionnel

de l'ACG. En effet, à partir d'un modèle expérimental consistant à greffer des artères temporales de patients suspects ou atteints d'ACG sur des souris avec déficit immunitaire combiné sévère (SCID), plusieurs expériences ont permis de valider cette affirmation: l'injection intra-péritonéale de LPS sept à dix jours après la greffe d'une artère temporale de patient suspect d'ACG conduit 30 heures plus tard, à une maturation de CD adventitielles du greffon avec une expression des transcrits de CD83 ; l'administration d'un anticorps monoclonal anti-CD83 à j9 et j11 après greffe entraîne une disparition de l'artérite du greffon d'artère temporale d'un patient atteint d'ACG explanté une semaine après traitement. La densité des infiltrats lymphocytaires T, le niveau d'expression des transcrits d'IFN- γ et d'IL-1 β ont diminué de façon significative et les infiltrats granulomateux sont détruits. L'activation des CD précède le recrutement de LT qui sont CD4⁺ et cette activation est spécifique du ligand du TLR. Les ligands du TLR-4 induisent une panartérite transmurale, alors que ceux du TLR-5 provoquent plutôt un infiltrat inflammatoire adventitial et périvasculaire (354). Les CD activées produisent de l'IL-6, de l'IL-12 et de l'IL-18, et des chémokines (CCL18, CCL19, CCL20 et CCL21) et leurs récepteurs spécifiques. Normalement, les CD activées migrent vers les ganglions lymphatiques où elles peuvent déclencher la réponse immunitaire adaptative, mais chez les patients atteints d'ACG, ces cellules restent piégées dans la paroi artérielle (355). Sous l'action des chémokines les CD matures vont recruter les LT CD4⁺ qui vont accéder à la paroi artérielle via les vasa vasorum. Ce sont les LT CD4⁺ qui vont infiltrer la limitante élastique externe et la jonction média-intima. Ces LT CD4⁺ vont subir sélectivement une expansion clonale qui ne sera présente que dans les artères temporales des patients atteints d'ACG et non dans leur sang périphérique (356).

L'importance du rôle des LT dans le maintien de la réponse inflammatoire de l'ACG a été vérifiée sur le même modèle de fragments d'artère temporale de patients atteints de ACG greffés sur des souris SCID qui recevaient ensuite du sérum anti-lymphocytaire. On observe une diminution marquée de la production de cytokines pro-inflammatoires et une régression des infiltrats inflammatoires dans les fragments d'artère temporale (357). Deux types de LT jouent un rôle essentiel dans l'ACG : les lymphocytes Th17 (Th17) produisant l'IL-17 et les lymphocytes Th1 (LTh1) produisant l'IFN- γ . La polarisation des LT CD4⁺ humains vers un profil Th17 peut survenir sous l'action conjuguée ou non du TGF- β , de l'IL-1 β , de l'IL-6, de l'IL-21 et de l'IL-23 (358). Les Th17 permettent l'élimination de certains micro-organismes comme *C. albicans* ou des bactéries extracellulaires. Ils sont aussi impliqués dans le mécanisme physiopathologique de nombreuses maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, les maladies inflammatoires intestinales et la sclérose en plaques (359). Les fibroblastes et les macrophages, entre autres, expriment le récepteur de l'IL-17. La signalisation par ce récepteur induit la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , IL-6 et IL-1 β (360). L'expression des transcrits de l'IL-17 dans les artères temporales de patients atteints d'ACG et le taux circulant de cette cytokine sont plus importants que ceux retrouvés chez les patients témoins. Après corticothérapie systémique la proportion de Th17 circulants et le niveau d'expression des transcrits de l'IL-17 s'effondrent, tandis que le taux de LTh1 circulants et l'expression des transcrits d'IFN- γ restent inchangés. Parallèlement, on observe une diminution du niveau d'expression des transcrits de l'IL-1 β et de l'IL-6. Ces résultats suggèrent que la plupart des manifestations aiguës de l'ACG sont liées à la production d'IL-17 (361). L'effondrement

du taux des Th17 ne semble pas lié exclusivement à la corticothérapie et pourrait survenir dans l'évolution naturelle de l'ACG. En effet, en utilisant un marqueur spécifique des Th17, le CD161, il a été démontré que ce marqueur était exprimé par des LTh1 infiltrant la paroi artérielle des patients atteints d'ACG ce qui suggère une polarisation des Th17 vers un profil LTh1 sous l'effet de l'IL-12 (362). Les LTh1 producteurs d'IFN- γ représentent la sous-population prédominante dans les artères temporales des patients atteints d'ACG. L'IFN- γ favorise le recrutement et l'activation des macrophages, qui infiltreront la paroi artérielle par l'intermédiaire des vasa vasorum. Les macrophages présents dans l'adventice vont produire des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6 favorisant l'inflammation locale et systémique. La production d'IL-6 induit une synthèse de protéines inflammatoires et semble liée à la sévérité de l'ACG (363). Dans la média, les macrophages activés par l'IFN- γ peuvent fusionner et former des cellules géantes et participer à la formation de granulomes (364). Ces granulomes, composés de LT CD4⁺, de macrophages et de cellules géantes sont préférentiellement situés à proximité de la limitante élastique interne, à la jonction intima-média.

D. DESTRUCTION DE LA PAROI ARTERIELLE ET REMODELAGE VASCULAIRE

La sténose ou l'occlusion artérielle au cours de l'ACG est consécutive à l'hyperplasie intimale. Ce phénomène résulte de la destruction de la paroi artérielle par de multiples

facteurs dont les ROS, le NO et les MMP, suivie d'une phase de « réparation » compensatrice où sont impliqués certains facteurs de croissance comme le PDGF et le VEGF. Les effecteurs de ce remodelage vasculaire sont principalement des macrophages CD68⁺ et les cellules géantes (364,365). Parmi ces macrophages CD68⁺, deux sous-populations semblent bien identifiées : une productrice de TGF-β1, d'IL-6 et d'IL-1β située dans l'adventice et l'autre présente principalement dans la média et l'intima proche de la limitante élastique interne, produisant les ROS, le NO et les MMP. Les MMP sont des enzymes protéolytiques et peuvent détruire les protéines de la matrice extracellulaire et l'élastine. MMP-2 et MMP-9 sont tous deux présents dans les infiltrats granulomateux proche de la limitante élastique interne des artères temporales de patients atteints d'ACG (366). Toutefois, seule MMP-9 semble contribuer à la destruction de la lame élastique interne (367). La combinaison des ROS et MMP contribue à l'apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) et des cellules mononuclées et à la destruction de la limitante élastique interne. Ces événements sont contre balancés par au moins deux facteurs de protection. D'une part, l'aldose réductase qui limite la peroxydation des lipides de la membrane phospholipidique. D'autre part, le PDGF et le VEGF sont impliqués respectivement dans l'hyperplasie intimale et la néoangiogenèse. Le PDGF stimule la prolifération et la migration des CMLV de la média vers l'intima (368). Le PDGF est principalement produit par les macrophages et les cellules géantes présents à la jonction intima-média, près de la limitante élastique interne, mais aussi par les CMLV activées et les cellules endothéliales situées autour de la lumière vasculaire. Dans les artères normales, la présence des vasa vasorum est limitée à l'adventice. Dans les artères temporales de

patients atteints d'ACG, on note la présence de néocapillaires dans le média et l'intima. Cette néo vascularisation est associée à l'hyperplasie intimale, la fragmentation de la limitante élastique interne et la production de VEGF par les macrophages et les cellules géantes à la jonction média-intima (369). L'hyperplasie intimale, à l'origine de la formation de zones hypoxiques, induit la production de VEGF, principal acteur de la néo angiogénèse. Ce phénomène est probablement à l'origine de la pérennisation du processus inflammatoire local. En effet, en produisant un certain nombre de chémokines, les vaisseaux nouvellement formés peuvent contribuer au recrutement de LT et de macrophages permettant ainsi de perpétuer le processus inflammatoire.

E. RÔLE DES CELLULES ENDOTHÉLIALES

Les cellules endothéliales, véritable barrière entre le sang et les tissus, jouent un rôle crucial dans la régulation de la vasomotricité, de l'hémostasie, de l'angiogénèse et des processus inflammatoires locaux. Une dysfonction des cellules endothéliales semble augmenter avec l'âge (370). Chez les patients atteints d'ACG, la dysfonction des cellules endothéliales survient dans un contexte de production accrue de cytokines et des facteurs de croissance par les LT et les macrophages, favorisant ainsi un processus de néovascularisation (363,369). Chez ces patients, les cellules endothéliales ne font

pas que subir passivement les substances produites par les macrophages et les LT mais réagissent en réponse à ces stimulations par la production de cytokines et l'expression de molécules d'adhésion (327) qui vont permettre le recrutement de LT. L'expression de molécules d'adhésion constitutives (PECAM-1, ICAM-1, ICAM-2 et P-sélectine) et inductibles (E-sélectine et VCAM-1) est majeure dans les néo vaisseaux intimaux et les vasa vasorum adventitiels des artères temporales de patients atteints d'ACG (371). La fonction immunomodulatrice des cellules endothéliales a été étudiée dans un modèle de tube en silicone dans lequel était placé des CD, des LT et des macrophages sur une matrice extracellulaire riche en collagène de type I avec ou sans la présence d'une monocouche de cellules endothéliales. Dans ce modèle, l'amplification de la réponse immunitaire médiée par les macrophages et les CD était liée à la présence de la couche de cellules endothéliales avec une présence plus importante de CD activées et une augmentation du recrutement des LT (372). Ainsi, les cellules endothéliales jouent probablement un rôle important dans la physiopathologie de l'ACG en interagissant avec des composants du système immunitaire et en maintenant une inflammation locale.

F. RÔLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE HUMORAL

Peu d'études ont porté sur l'implication du système immunitaire humoral dans l'ACG. Peu de lymphocytes B (LB) sont présents dans les artères temporales de patients atteints d'ACG (373). Lorsqu'ils sont présents, Ils siègent principalement dans

l'adventice (374). Par ailleurs, des plasmocytes peuvent être présents dans l'adventice des artères temporales de patients atteints d'ACG. Ils semblent plus fréquemment détectés chez les patients ayant une perte visuelle permanente (304). La présence des plasmocytes peut être consécutive à une agression de la paroi par un agent pathogène ou un auto-antigène. L'analyse du répertoire lymphocytaire B des patients atteints d'ACG et de PPR a révélé la présence d'IgG dirigée contre des antigènes ubiquitaires comme la lamine C, la cytokératine et la sous-unité II du cytochrome oxydase (328). Parmi les autres antigènes cibles, les anticorps anticardiolipine (ACL) sont détectés à un taux faible dans 20 à 50% des cas de patients atteints d'ACG (375–377). Leur présence ne semble pas associée à un risque accru d'événements ischémiques (378). Ces ACL disparaissent après trois mois de corticothérapie (379). En revanche, l'anticorps anti- β 2 glycoprotéine I n'a pas été détecté dans ce contexte (380). Les anticorps anti cellules endothéliales (AECA) sont présents chez 33% des patients atteints d'ACG (381) mais ils peuvent être présents chez le sujet sain (382), chez des patients atteints par d'autres maladies auto-immunes systémiques (383) et ne semblent donc pas spécifiques de l'ACG (384). Cependant, par l'intermédiaire d'une analyse protéomique, des AECA et des anticorps anti-CMLV ont été détectés dans le sérum de 15 patients atteints d'ACG. Ces auto-anticorps étaient dirigés contre certaines protéines impliquées dans la signalisation et le métabolisme énergétique cellulaire. La plupart de ces protéines cibles interagiraient avec la protéine intracellulaire adaptatrice growth factor receptor bound protein 2 (Grb2) qui participe à la transduction du signal de plusieurs facteurs angiogéniques comme par exemple le VEGF (385). Récemment, une étude a rapporté la présence d'anticorps dirigés contre la chaîne lourde de la ferritine chez 92 % des patients atteints d'ACG ou de PPR contre seulement 1 % chez les sujets témoins. Les

auteurs concluent que le dosage de ce type d'anticorps pourrait servir de marqueur biologique spécifique de l'ACG (386).

En conclusion l'ensemble de ces résultats plaide en faveur de l'existence d'une réaction auto-immune dans l'ACG même si elle semble plutôt réactionnelle, cependant ces auto-anticorps pourraient, s'ils sont spécifiques, servir de marqueurs biologiques et permettre un diagnostic non invasif de cette maladie.

G. L'IL-6 ET L'IL-1B : DEUX CYTOKINES D'INTERET

Ces deux cytokines jouent un rôle majeur dans la réponse inflammatoire locale et systémique de l'ACG. Le niveau d'expression des transcrits de l'IL-1 β et d'IL-6 dans les artères temporales des patients atteints d'ACG est corrélé à une forte réponse inflammatoire systémique (387). Cependant le taux circulant d'IL-6 et son niveau d'expression au sein des artères temporales de patients atteints d'ACG semblent inversement corrélés à la survenue d'événements ischémiques majeurs dans l'ACG (388). Ces résultats sont concordants avec d'autres études qui semblent trouver une corrélation inverse entre une forte réponse systémique et la survenue des complications ischémiques (311,389). Par ailleurs, il semble exister une corrélation négative entre l'importance du phénomène d'angiogénèse et les manifestations ischémiques dans ce contexte. Ce constat pourrait s'expliquer par le fait que l'IL-6 est capable d'induire un phénomène d'angiogénèse en favorisant la prolifération des cellules endothéliales et

leur organisation en néo capillaires. Ainsi, un phénotype peut se dégager après cette analyse: les patients ayant un syndrome inflammatoire marqué avec peu ou pas de complications ischémiques graves seraient susceptibles de répondre favorablement à un traitement bloquant l'action de l'IL-6. Il existe plusieurs anticorps anti-IL-6 qui bloquent soit le récepteur de l'IL-6 (tocilizumab) soit l'IL-6 soluble (non commercialisé). L'efficacité du tocilizumab dans l'ACG, tant chez le patient naïf que chez le patient réfractaire, a été démontrée récemment dans plusieurs petites séries de cas (390,391). La tolérance semble bonne à court et moyen terme. Cependant, son efficacité reste à discuter sur un plus long terme notamment sur le contrôle de l'aortite puisqu'elle semble encore persister sur des données autopsiques après traitement.

À côté de l'IL-6, l'IL-1 β joue également un rôle important dans l'ACG. Les taux circulants d'IL-1 étaient augmentés chez les patients ACG (392) et le niveau d'expression des transcrits d'IL-1 β est élevé dans les artères temporales de patients atteints d'ACG (387). L'IL-1 β est produite par les monocytes, les macrophages, les CD, les LB et les cellules NK mais pas par les fibroblastes ou les cellules épithéliales. Elle favorise la production d'IL-6. Les souris déficientes en IL-1 β naissent et se développent normalement. Après une stimulation inflammatoire chimique, elles présentent de la fièvre et expriment des protéines de l'inflammatoire de façon identique aux souris sauvages. Dans ces mêmes conditions, les souris déficientes en l'IL-1 β ne développent pas de fièvre ni de syndrome inflammatoire et n'ont pas d'IL-6 circulant détectable (393). Ces études démontrent le rôle majeur de l'IL-1 β dans l'inflammation locale et systémique. L'IL-1Ra a un rôle antagoniste pur. Il se fixe sur l'IL-1R1 (récepteur de l'IL-1) et bloque l'action de l'IL-1 β . Les souris déficientes pour le gène de IL-1Ra (Il1rn $^{-/-}$) ont un taux élevé de protéines

inflammatoires et d'IL-6 dans leur plasma. Elles peuvent présenter ensuite un tableau mimant une polyarthrite rhumatoïde (394) et pour certaines d'entre elles un tableau de vascularite systémique touchant les gros vaisseaux (395). Dans cette dernière situation, les lésions histologiques artérielles retrouvées sont quasi identiques à celles présentes dans l'ACG. L'aorte de ces souris est infiltrée de cellules dendritiques, de macrophages et de lymphocytes CD4⁺ produisant de l'IFN- γ . Cependant, on note l'absence de cellule géante ainsi que l'absence d'activation des cellules endothéliales. La suppression du gène de l'IL-1R1 chez ces souris Il1rn^{-/-} empêche le développement de l'aortite soulignant le rôle majeur d'un taux élevé d'IL-1 dans la constitution de la vascularite (396). Ces souris déficientes Il1rn^{-/-} constituent un bon modèle animal pour comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'ACG. En conclusion, l'IL-6 et l'IL-1 β semblent représenter deux cibles thérapeutiques d'intérêt dans l'ACG. Des essais thérapeutiques sont nécessaires afin de préciser les modalités d'utilisation des biothérapies ciblant ces deux cytokines.

H. CONCLUSION

Les mécanismes physiopathologiques de l'ACG restent encore incomplètement élucidés. Des travaux sont encore nécessaires pour une meilleure compréhension de la pathogénie de cette maladie afin d'adapter au mieux le traitement et de réduire les effets secondaires de la corticothérapie systémique qui reste toujours le traitement de référence. L'avènement des thérapies biologiques et le rôle majeur de l'IL-6 et IL-1 β dans la réponse inflammatoire locale et systémique devraient nous amener à considérer l'inactivation de ces deux cytokines comme cibles thérapeutiques potentielles. Cependant, leur place dans la stratégie thérapeutique reste à définir.

STATINES, IMMUNOMODULATION ET ARTERITE A CELLULES GEANTES

Peu d'études se sont intéressées aux statines dans l'ACG. Nous rapportons ci-dessous toutes les études menées dans cette maladie sur l'effet des statines, d'abord l'effet anti-inflammatoire indirectement étudié par l'impact des statines sur les marqueurs de l'inflammation, ensuite l'effet immunomodulateur, et enfin l'impact des statines sur la survenue de l'ACG (annexe : tableau 2).

L'utilisation des statines a été associée à une diminution du taux des marqueurs de l'inflammation. La CRP est le marqueur le plus étudié. Une étude comparant les statines

et l'aspirine a prouvé que les statines sont associées à des valeurs de CRP inférieures à celles des contrôles, et que cet effet peut être synergique avec l'aspirine chez des patients sans maladies inflammatoires (397). Kinlay *et al.* rapportent que la simvastatine réduirait la CRP de base de 14% et que l'association simvastatine/ezetimibe réduirait la CRP de 31% (398). Une méta-analyse étudiant l'association entre les médicaments hypolipémiants et les valeurs de CRP a constaté que dans toutes ces études (58% étaient des études sur les statines seules), il y avait une diminution de 28% du taux de CRP, et les diminutions étaient plus marquées chez les patients sous statines que sous un autre médicament hypolipémiant (399). Cette diminution de la CRP serait étroitement liée à la diminution du LDL-cholestérol. Dans une étude transversale rétrospective menée chez 161 patients présentant une ACG prouvée histologiquement, les auteurs rapportaient un taux de VS statistiquement plus faible chez les patients sous statines alors que cette association n'était pas retrouvée pour la CRP probablement par manque de puissance (400).

De nombreuses études suggèrent un effet immunomodulateur des statines impliquant plusieurs mécanismes. C'est cet effet immunomodulateur qui est recherché dans l'ACG en traitement associé à la corticothérapie avec pour objectif une épargne cortisonique et un sevrage plus rapide. La meilleure connaissance de la physiopathologie de l'ACG et la connaissance des effets pléiotropes des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase permet de poser l'hypothèse d'un impact des statines à plusieurs niveaux. D'abord sur les CD, cellules centrales de la physiopathologie de l'ACG dont les statines sont capables d'inhiber la maturation. Ensuite sur les cytokines pro-inflammatoires qui peuvent être inhibées par les statines, notamment celles principalement impliquées dans l'ACG :

l'IFN- γ , l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α . Les statines diminuent aussi les LT activés. Le Th17 et l'IL-17 jouent un rôle important dans l'ACG et les statines peuvent également supprimer directement la sécrétion de la cytokine inflammatoire IL-17 par les cellules Th17. Enfin les statines peuvent améliorer la dysfonction endothéliale ou diminuer la production de VEGF tous deux impliqués dans la physiopathologie de l'ACG. Toutefois malgré ces actions pléiotopes des statines qui pourraient s'exercer sur les mécanismes physiopathologiques principaux de l'ACG, plusieurs études rétrospectives n'ont pas permis de mettre en évidence un effet d'épargne cortisonique ou une diminution de la durée d'exposition aux corticoïdes dans cette maladie.

Garcia-Martinez *et al.* ont étudié rétrospectivement 54 ACG prouvées histologiquement, 37 n'ayant pas reçu de statines au cours du suivi et 17 sous statines. Aucune différence n'a été retrouvée tant sur l'épargne cortisonique, sur la durée du sevrage que sur la fréquence des rechutes (401). Dans une deuxième étude rétrospective chez 121 ACG dont 25% recevaient des statines, la durée d'exposition aux corticoïdes, la dose cumulée de corticoïdes ou le taux de rechute était similaire dans les deux groupes (402). Les auteurs n'ont pas observé d'avantage à l'utilisation des statines sur le cours évolutif de l'ACG. Une troisième étude rétrospective portant sur 297 ACG retrouvait les mêmes résultats (403).

Cette étude s'intéressait également à l'impact des statines sur la survenue de l'ACG. Schmidt *et al.* ont rapporté que la population recevant des statines était moins susceptibles de développer une ACG par rapport à ceux ne recevant pas de statines.

RAPPELS SUR LA MORBI-MORTALITE CARDIOVASCULAIRE DANS L'ARTERITE A CELLULES GEANTES (ANNEXE : TABLEAUX 3 ET 4)

1) LA MALADIE CORONAIRE

Des études autopsiques ont confirmé qu'une vascularite coronaire peut survenir chez des patients atteints d'ACG (321). Uddhammar *et al.* ont rapporté une augmentation de la mortalité due à des complications cardiovasculaires, notamment des cardiopathies ischémiques (CI), chez des patients atteints d'ACG dans le nord de la Suède (309). La littérature sur les CI dans l'ACG est rare et généralement limitée à des observations (404–408). Dans l'étude de Gonzalez-Gay *et al.* , 17/210 patients atteints d'ACG ont présenté une CI au cours du suivi, 2 dans la première année après le diagnostic, 2 sans antécédent coronarien connu entre la première et la deuxième année après le diagnostic alors qu'ils recevaient de faibles doses de prednisone <10 mg/j et 10 entre la deuxième et la douzième année après le diagnostic d'ACG (5 ans en médiane) (409). L'incidence des CI dans l'ACG est estimée à 12,6 pour 1000 personnes par année (409). Les facteurs prédictifs de CI chez les patients atteints d'ACG seraient l'âge et une hypertension connue (409). Cette étude a mis en évidence la faible fréquence de survenu d'une CI dans le premier mois après le début de la corticothérapie. Cette tendance avait précédemment été rapportée par Bengtsson *et al.* (410). La

corticothérapie semble utile dans la prévention de cette complication. Toutefois, en raison de l'athérosclérose et de l'inflammation infra-clinique, la CI est une complication potentielle tardive dans l'ACG comme en témoigne la surmortalité cardiovasculaire liée aux CI rapportée par Uddhammar *et al.* (309). En France, l'étude du GRACG qui portait sur 432 patients, retrouvait une incidence cumulée des CI sur 24 mois de 17 pour 1000 personnes par année. Enfin, deux grandes études épidémiologiques à partir de bases de données canadienne et anglaise, comprenant respectivement 1141 et 3408 patients atteints d'ACG, ont estimé l'incidence de cette complication à respectivement 8,2 et 9,97 pour 1000 personnes par année. Le risque de survenu d'une CI était 2 fois plus important chez les patients atteints d'ACG que dans la population contrôle (306,308).

2) LES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une complication rare de l'ACG, il survient dans 6,1 à 10,7% des cas (307,411,412). Les AVC surviennent généralement dans la période active de la maladie et affectent principalement la territoire vertébro-basilaire (307,320,411,413,414). Cette topographie est plus fréquente chez les patients atteints d'ACG que dans la population générale du même âge (307).

Néanmoins, les AVC restent une complication rare de l'ACG. Ils ont été observés chez 2,8% d'une grande série de 287 patients entre l'apparition des symptômes et les 4 premières semaines de traitement (320). Dans l'étude française de Samson *et al.*

portant sur une cohorte prospective de 57 ACG, 4 AVC survenaient dans les 4 premières semaines suivant le diagnostic et deux 24 et 38 mois plus tard. Le taux brut d'incidence des AVC, associés à ACG chez les patients âgés de ≥ 50 ans, retrouvé dans cette étude était de 0,76 pour 100 000 personnes par année, de 1,36 pour 100 000 personnes par année chez les hommes et de 0,33 pour 100 000 personnes par année chez les femmes alors que le taux standardisé européen était de 0,57 pour 100 000 personnes par année (307). Les facteurs de risque de développer un AVC pendant une ACG sont le sexe masculin, une névrite optique ischémique antérieure aiguë, le tabagisme, l'hypertension artérielle et un taux d'hémoglobine élevé (320,414). Enfin, deux grandes études épidémiologiques à partir de bases de données canadienne et anglaise, comprenant respectivement 1141 et 3408 patients atteints d'ACG, ont estimé l'incidence de cette complication à respectivement 1,9 et 7,97 pour 1000 personnes par année. Le risque de survenu d'un AVC était 1,3 à 2,1 fois plus important chez les patients atteints d'ACG que dans la population contrôle (306,308).

3) LES ATTEINTES ARTÉRIELLES PÉRIPHÉRIQUES

L'atteinte artérielle périphérique est considérée comme une manifestation rare de l'ACG, survenant chez 3% à 16% des patients (300,312,314,315,410,415–417). Nuenninghoff *et al.* ont observé une vascularite artérielle des extrémités supérieures et inférieures respectivement chez 4% et 0,6% des patients atteints d'ACG (314,315). Cependant, si

nous nous réfèrons aux séries autopsiques ces chiffres sont probablement sous-estimés (416,418,419).

Cette atteinte artérielle périphérique touche le plus souvent des femmes (83,3%) d'un âge médian de 68,5 années (313), au moment du diagnostic mais aussi à un stade tardif (au moment de la décroissance ou du sevrage) (300,420–430). En effet, certaines séries ont rapporté que l'atteinte artérielle périphérique survenait dans la moitié des cas au cours de la décroissance ou du sevrage (312,424). Dans une autre étude, le délai médian d'apparition d'une atteinte artérielle périphérique était de 11 mois (430). Dans une série récente, cette atteinte artérielle périphérique se développe après le début de l'ACG chez 16 patients (44,4%) dans les 11 premiers mois seulement (313). Dans la littérature une complication artérielle périphérique à distance du diagnostic est retrouvé dans 1,2 à 13% des cas pour un délai de suivi compris entre 3 et 10 ans (314,410). Deux grandes études épidémiologiques à partir de base de données, comprenant respectivement 1141 et 3408 patients atteints d'ACG, ont estimé l'incidence de cette complication à respectivement 1 et 4,2 pour 1000 personnes par année (306,308).

4) LES ANEVRYSMES OU DISSECTIONS AORTIQUES

Au cours de l'ACG, le risque relatif de développer un anévrisme de l'aorte thoracique est de 17,3 et de 2,4 pour l'aorte abdominale (312,314,317,318,431,432). Dans 30 à 40 % des cas, les anévrysmes aortiques de l'ACG se compliquent d'une dissection aortique,

qui est alors fatale une fois sur 2 (312,433). Classiquement, les anévrismes aortiques sont localisés surtout au niveau de l'aorte thoracique ascendante (434), où la proportion de fibres élastiques est la plus importante, et où la contrainte mécanique est majeure en raison d'une expulsion d'un volume sanguin à haute pression lors de chaque systole. Certains facteurs ont été rétrospectivement décrits comme étant associés à l'apparition d'un anévrisme de l'aorte chez les patients atteints d'ACG, comme une hypertension artérielle (431), une dyslipidémie, une vitesse de sédimentation très élevée, des douleurs diffuses (314,431). Ces données n'ont pas été confirmées par d'autres études (434,435).

5) LA MORTALITE GLOBALE ET LA MORTALITE CARDIOVASCULAIRE DANS L'ARTERITE A CELLULES GEANTES

La mortalité globale dans l'ACG reste un débat ouvert, alimenté par plusieurs études contradictoires. En effet de nombreuses études ne montrent pas d'excès de mortalité chez les patients atteints d'ACG (315,319,410,436–440) alors que d'autres retrouvent une surmortalité soit par rapport à un groupe contrôle (305,441) soit par rapport au taux standardisé de mortalité attendu dans la population (309,442–444). Andersson *et al.* retrouvait une mortalité accrue à 5 ans, mais aucune sur mortalité à 10 ans (442).

Les études qui ont montré un excès de mortalité chez les patients atteints d'ACG sont généralement des études avec un faible effectif (Bisgard (443), n = 34; Nesher (445), n = 43; Uddhammar (309), n = 136) alors que celles qui n'ont pas montré de sur risque ont tendance à impliquer plus de patients (Matteson (446), n = 205; Salvarani (447), n = 173; Nordborg et Bengtsson (319), n = 284). La première étude comparant la mortalité globale dans l'ACG à la population générale a été réalisée dans le comté d'Olmsted, Minnesota, USA, en 1978 et n'a pas révélé de sur-risque (436). Une étude ultérieure réalisée dans la même cohorte d'ACG de la Mayo Clinic ne retrouvait pas non plus de surmortalité (447). Une seule étude internationale, incluant des patients atteints d'ACG des États-Unis, du Canada et du Mexique allait dans le même sens (446). Sinon les études qui rapportaient un sur risque étaient toutes des études nationales, surtout européennes (Danemark et Espagne), et elles montraient un taux standardisé de mortalité 1,8 à 2,4 fois celui attendu dans la population de référence (305,443,445). Ces résultats contradictoires sont probablement liées à des différences dans la constatation de l'ACG, ainsi que la variabilité de la durée et de l'exhaustivité du suivi.

On peut retenir qu'il n'existe globalement pas de surmortalité à long terme dans l'ACG, par contre il semble exister une surmortalité ou du moins une morbidité précoce de la maladie surtout liée aux complications vasculaires qui surviennent principalement dans le premier mois (308,319,320,414,448,449).

La mortalité cardiovasculaire de l'ACG varie de 12 à 28,6% pour un suivi médian compris entre 5 et 6 ans (319,436,440,441,450) et est d'environ 43,4% pour un suivi médian de 10 ans (309). Ces chiffres varient en fonction de l'ancienneté, de l'exhaustivité, du recul et de la taille de ces cohortes. Avant les années 2000, le taux de

mortalité cardiovasculaire rapporté était de 21 à 28,6% pour un suivi médian de 5 à 6 ans (319,436,441) alors que depuis les années 2000 ce taux est tombé à 12% pour un suivi de 5 ans (440,450). Ceci s'explique par un diagnostic plus précoce et une meilleure prise en charge thérapeutique des maladies cardiovasculaires depuis maintenant 20 ans. La proportion de la mortalité cardiovasculaire dans la mortalité globale chez les patients atteints d'ACG est comprise entre 39 et 45% à 5 ans (440,450) et à 51,8% à 10 ans (309). L'ACG est pourvoyeuse d'une mortalité cardiovasculaire précoce importante, lié aux complications vasculaires immédiates de la maladie avant que la corticothérapie ne soit pleinement efficace, elle est évaluée dans les 4 premier mois d'évolution de l'ACG entre 2,3 et 6,7% et représente 18,8 à 31,6% de la mortalité cardiovasculaire globale dans l'ACG.

Les causes spécifiques de mortalité cardiovasculaire sont représentées en premier par les accidents coronariens qui représentent 40,7 à 72,9% des causes de mortalité cardiovasculaire dans l'ACG (309,436,450), ces accidents sont plutôt tardifs pour 90% d'entre eux (441). La deuxième cause de mortalité cardiovasculaire dans l'ACG est représentée par les accidents vasculaires cérébraux. Ils représentent $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{3}$ de la mortalité cardiovasculaire de l'ACG (309,436,450) et surviennent le plus souvent (dans 80% des cas) lors de la phase précoce de la maladie (avant le 4^{ème} mois voire le premier mois) (441). Les décès liés à une ischémie artérielle périphérique (membre, mésentère) sont retrouvés dans 6,3 à 14,8% des décès de cause cardiovasculaire dans l'ACG (440,450). Enfin les décès liés à un anévrisme ou une dissection aortique thoracique ou abdominale sont rapportés dans 3,2 à 6,3% des cas (309,319,440,441). Par ailleurs, deux études, chez respectivement 284 et 225 ACG suivi 5 ans en médiane,

ont rapporté 3 décès chacune dans les suites d'une insuffisance cardiaque congestive (319,450).

STATINES, PREVENTION CARDIOVASCULAIRE ET ARTERITE A CELLULES GEANTES

Peu ou pas d'étude se sont intéressées à la prévention du risque cardiovasculaire par les statines dans la population particulière des patients porteurs d'une ACG incidente. Schmidt *et al.* ne retrouvaient pas de différence de fréquence des sténoses des vaisseaux de gros calibre ou de formation d'anévrismes entre les patients exposés ou non exposés aux statines. La mortalité dans ces deux groupes était également identique (403). Une autre étude ne retrouvait pas non plus de réduction statistiquement significative de l'incidence des manifestations ischémiques (manifestations visuelles, claudication de la mâchoire, accidents vasculaires cérébraux, maladies cardiaques ischémiques, et claudication de membre due à une sténose artérielle) chez les patients du groupe traité par une statine. De même sur les données de suivi, aucune différence significative dans le développement d'aortite n'était trouvés entre les 2 groupes (402).

De façon générale, il est difficile de faire progresser les connaissances et la prise en charge médicamenteuse des maladies rares, que ce soit par des études observationnelles ou par des études interventionnelles, pour lesquelles le nombre réduit de patients tempère souvent l'intérêt des firmes pharmaceutiques à mener des essais cliniques.

Pour les études observationnelles, la dispersion géographique des patients impose de monter des études multicentriques ce qui en augmente la complexité et les coûts. Ces études multicentriques sont généralement menées dans des centres experts, ne donnant ainsi qu'une vision partielle de la réalité de la prise en charge de ces maladies. Il existe en effet souvent des différences de populations d'étude et de pratiques importantes entre les centres experts et les praticiens plus généralistes. Dans le cas de l'ACG, la prise en charge au long cours de la maladie se répartit entre médecins généralistes, internistes et rhumatologues, dont le niveau d'expertise dans la connaissance et la prise en charge de la maladie est très variable.

Des études en population générales sont donc indispensables pour faire avancer notre connaissance de ces maladies, que ce soit par des cohortes cliniques ou à partir de bases de données médico-administratives, avec des avantages et des inconvénients pour chacune de ces approches.

COHORTES CLINIQUES: ATOUTS ET FAIBLESSES

La cohorte est le type d'étude le plus apte à décrire et quantifier une association entre des facteurs de risque ou une exposition et une pathologie. Ces études ne peuvent cependant jamais formellement démontrer à elles seules une relation de causalité. L'étude de cohorte est une étude d'observation, le plus souvent prospective, dans laquelle un groupe de sujets exposés (à des facteurs de risque d'une maladie ou à un traitement particulier) est suivi pendant une période déterminée et comparé à un groupe témoin non exposé. L'étude peut éventuellement être rétrospective sur la base des dossiers médicaux. Les avantages principaux des cohortes cliniques par rapport à d'autres méthodes d'enquêtes sont multiples :

- 1) elles limitent les biais d'information, puisque les renseignements sur l'exposition sont enregistrés (le plus souvent) prospectivement et chez tous les sujets ;
- 2) la prise en compte des pathologies concurrentes pour un même facteur de risque et des facteurs de risque concurrents pour une pathologie donnée ;
- 3) la possibilité de constituer des groupes de sujets exposés de taille suffisante pour étudier l'effet des expositions rares dans des cohortes de type exposés/non exposés ;
- 4) la possibilité de tenir compte de phénomènes liés au temps (effet générationnel, effet saisonniers...).

Les cohortes cliniques présentent également un certain nombre de limites. Lorsqu'on étudie l'effet d'une exposition médicamenteuse, les individus ne sont pas exposés de

manière aléatoire. De ce fait, il peut y avoir des biais d'indication dont on peut limiter l'importance par des méthodes d'analyse multivariées ou par l'utilisation d'un score de propensité.

Les cohortes cliniques ont souvent de nombreux perdus de vue, et les changements d'exposition au cours du temps ne sont pas rares. Ceci peut impacter la validité des résultats. Parfois, il existe des modifications des critères diagnostiques de la maladie étudiée ou du critère de jugement.

Enfin, elles sont difficiles à monter et à utiliser dans les maladies rares. Elles sont souvent longues et coûteuses.

ETUDES EN POPULATION GENERALE A PARTIR DES BASES DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES

Les études observationnelles à partir des bases de données médico-administratives sont une approche innovante et d'intérêt croissant pour l'étude des facteurs influençant l'évolution et le pronostic des maladies rares. Depuis quelques années, ces bases sont de plus en plus exploitées pour la recherche pharmaco-épidémiologique (451–457). Nous avons construit nos travaux de recherche pharmaco-épidémiologiques à partir des bases de données médico-administratives de l'Assurance maladie dans le but d'étudier l'artérite à cellules géantes en population générale. Au moment où nous avons débuté notre cohorte, le Système national d'information inter-régime de l'Assurance maladie (SNIIR-AM) n'était pas accessible et nous avons donc travaillé sur les seules bases ERASME et HIPPOCRATE (cf. ci-dessous). Dans le chapitre suivant nous décrirons succinctement le SNIIR-AM puis les bases de données utilisées et les données qu'elles contiennent. Nous discuterons ensuite les avantages et les inconvénients d'une telle approche.

1) GÉNÉRALITÉS

La France est un des rares pays qui dispose de bases de données médico-administratives nationales centralisées, constituées et gérées par des organismes publics, couvrant de façon exhaustive, prospective et permanente l'ensemble de la population dans le domaine du recours aux soins.

Les bases de données de l'Assurance maladie couvrent plus de 65 millions de personnes et constituent donc un patrimoine immatériel considérable, vraisemblablement sans équivalent au monde. D'autres pays ont su depuis longtemps mettre au service de la santé publique et de la recherche leurs systèmes d'information médico-administratifs, notamment les pays scandinaves (Danish National Hospital Register and the Danish Pathology Register) (458), le Canada (Ontario Health Insurance Plan, 1,5 millions de personnes de plus de 65 ans) (306) ou l'Angleterre (General Practice Research Database, 4,3 millions ; The Health Improvement Network, 7,3 millions de personnes) (308,459–462). L'utilisation à des fins de recherche de ces bases de données nationales françaises se heurte actuellement à des obstacles importants de nature juridique et opérationnelle

La France a un système de santé financé par l'État qui couvre systématiquement ses citoyens. Dans ce système, trois principaux régimes d'assurance offrent des services de

remboursement des dépenses de santé selon la profession. Il existe aussi plusieurs régimes spécifiques pour des groupes professionnels particuliers. Il en résulte une couverture sociale d'environ 99% des français (www.ecosante.fr). La plupart des dépenses de santé sont remboursées et les patients peuvent également souscrire une assurance privée complémentaire de santé qui couvrira le reste des soins à charge. Le remboursement s'applique à toutes les prestations de santé, à savoir les dépenses médicamenteuses, les examens complémentaires, les séjours hospitaliers, les accidents liés au travail, la maternité, les soins aux personnes âgées, etc.). Le système de santé français dispose de plusieurs particularités qui sont importantes pour comprendre l'utilisation possible des bases de données de remboursement pour la recherche. Tout d'abord, il existe un monopole pharmaceutique; ainsi, les médicaments ne sont disponibles que dans les pharmacies (de ville ou hospitalières). Deuxièmement, les médicaments reçoivent différents niveaux de remboursement par l'Assurance maladie (0, 35, 65, ou 100%), niveaux fixés par l'Etat lors de l'autorisation de mise sur le marché. Cette politique de remboursement des médicaments est la même pour tous les régimes. La plupart des médicaments commercialisés en France sont remboursés à 65%. En cas d'affections de longue durée, leur prise en charge (y compris les médicaments) est remboursée à 100%. C'est également le cas pour les personnes handicapées, les accidents du travail, les femmes enceintes après le cinquième mois de grossesse et pour les patients avec un revenu insuffisant. Quelques médicaments sont en vente libre, comme le paracétamol, dans ce cas, le médicament n'est pas remboursé. Toutes les données relatives aux actes donnant lieu à remboursement (de pharmacie, biologie, radiologie, ainsi que de consultations, d'actes médicaux ou chirurgicaux) sont envoyées par voie électronique à l'Assurance maladie, et cela

garantit la qualité et l'exhaustivité de la transmission des données. Ces informations sont chainables depuis 2009 de façon exhaustive pour un patient donné avec les données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI) dans le cadre du SNIIRAM, et avec des informations concernant le décès du patient. Dans presque toutes les bases de données de l'Assurance maladie, un identifiant individuel unique (le numéro d'identification au répertoire ou NIR) est utilisé (directement ou sous forme anonymisée) pour identifier une personne affiliée de sa naissance à son décès, quel que soit son lieu de résidence, ce qui autorise son suivi en cas de changement de région de résidence

2) LES DIFFÉRENTES BASES DE DONNÉES NATIONALES CONTENANT DES DONNÉES DE SANTÉ

A. LES DONNEES DE MORTALITE

Le Répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP) et la base de données du Centre d'épidémiologie des causes de décès de l'Inserm (CépiDc) contiennent le statut vital et les causes de décès de la population française.

B. LES DONNEES D'HOSPITALISATION : LE PMSI

Le PMSI a pour objectif de produire des informations à contenu médical sur les fonctions hospitalières et de permettre une allocation de ressources dépendante de l'activité hospitalière. Il consiste en un recueil exhaustif systématique et un traitement automatisé d'informations administratives et médicales. Chaque séjour est ensuite classé dans l'un des 560 GHM (Groupes homogènes de malades), économiquement et médicalement considérés comme « homogènes ».

Les établissements transmettent trimestriellement les fichiers anonymisés relatifs aux séjours hospitaliers à l'Agence régionale de santé, et celles-ci les transmettent à

l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation en vue de la constitution des bases de données nationales.

Cette transmission se fait sous la forme de résumés de sortie anonymisés (RSA), qui contiennent les informations suivantes :

1) Identification du séjour : modes d'entrée et de sortie de l'établissement – nombre d'unités médicales fréquentées – mois et année de sortie - durée de séjour de la totalité de l'hospitalisation– numéro FINESS de l'établissement.

2) Identification du patient : sexe - âge en années ou en jours pour les enfants de moins d'un an - numéro d'anonymat, construit par l'anonymisation irréversible du NIR, de la date de naissance et du sexe du patient.

3) Données médicales : poids de naissance - diagnostic principal et ensemble des diagnostics associés et des actes pratiqués. Les diagnostics sont codés selon la CIM-10. Depuis 2005, la Classification commune des actes médicaux, qui harmonise la codification des actes entre médecine de ville et médecine hospitalière, est utilisée pour le PMSI.

C. LES DONNEES DE REMBOURSEMENT DE L'ASSURANCE MALADIE

1) La base de données du Régime social des Indépendants (RSI) est la base de données de remboursement des frais médicaux du système des auto-employeurs

(environ 3,3 millions de personnes) et contient le remboursement des données pour les trois années précédant le jour de l'interrogation.

2) La Mutuelle Sociale Agricole (MSA) est la base de données médicale de remboursement pour tous les agriculteurs et leurs employés, (environ 3,6 millions de personnes) et contient des données de remboursement pour les 24 à 30 mois précédant le jour de l'interrogation, selon le département concerné.

3) La base de données Extraction, Recherches, Analyses pour un suivi Médico-Economique (ERASME) et la base HIPPOCRATE que nous détaillerons plus bas.

4) Les seize autres régimes spéciaux d'assurance maladie (y compris les sections locales mutualistes-SLM).

Ces bases sont maintenant hébergées par le SNIIR-AM et chaînées avec le PMSI.

D. LE SYSTÈME NATIONAL D'INFORMATION INTER-RÉGIME DE L'ASSURANCE MALADIE

Les bases de données de remboursement de l'Assurance maladie sont toutes maintenant collectées au sein du Système National d'Information Inter-régime de

l'Assurance Maladie (SNIIR-AM). Nous faisons figurer en annexe un article en français publié récemment par notre équipe de recherche (463) expliquant son architecture, ses modalités d'accès, ses limites et avantages.

Brièvement, les bases de données de l'assurance maladie sont collectées dans un vaste entrepôt numérique, le SNIIR-AM. Créé en 2003 suite à la loi de financement de la sécurité sociale de 1999 il a pour objectifs d'améliorer la qualité des soins de santé, de contribuer à une meilleure gestion du système d'assurance santé et de la politique de santé publique, et d'informer les professionnels de la santé en ce qui concerne leur activité, les coûts et les prescriptions. Les données de santé sont recueillies de façon prospective au niveau local, puis transmis à la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM-TS) qui héberge toutes les données. Initialement constituée des données de la CNAM-TS seulement, il a été progressivement enrichie en 2009 par les données de tous les patients assurés et par la liaison avec les informations du PMSI des hôpitaux publics et privés qui comprend tous les séjours de plus de 24h ainsi que leurs codes diagnostic principal et associés (457).

Le SNIIR-AM contient principalement :

- 1) Le chaînage en routine des données ambulatoires et du PMSI (depuis 2007),
- 2) l'exhaustivité de l'activité médicale (actes techniques) codée (depuis 2007),
- 3) les dates de décès provenant de l'Insee (depuis 2009),

4) les médicaments et dispositifs médicaux facturés en sus des forfaits d'hospitalisation (depuis 2009),

5) les données provenant de l'ensemble des régimes d'assurance maladie (depuis 2009),

Le résultat est l'une des plus grandes bases mondiales de données médicales et administratives en population en général couvrant près de 65 millions de personnes.

LES BASES UTILISÉES ET DONNÉES RECUEILLIS

1) LA BASE ERASME

Pour nos travaux de pharmaco-épidémiologie nous avons utilisé la base ERASME (Extraction, Recherches, Analyses pour un suivi Médico-Economique). C'est la base des données de remboursement des frais médicaux de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS), qui couvre tous les remboursements des frais médicaux de tous les employés et leurs familles. La base de données informatisée comprend près de 87% de la population générale et actuellement elle contient les données de remboursement pour les deux années (nouvelle législation depuis 2010) précédant le jour où elle est interrogée. Dans la base ERASME sont enregistrées les consommations de soins et consommables pharmaceutiques de façon

précise (médicaments, actes de biologie) des personnes affiliées au régime général, incluant l'identification des professionnels de santé (prescripteurs et exécutants) et des établissements sanitaires et sociaux prestataires de soins.

Il ne s'agit pas d'une base anonyme, les bénéficiaires étant identifiés par le NIR de l'assuré, leur date et leur rang de naissance ; elle contient par ailleurs les noms, prénom, date de naissance, sexe, adresse et qualité des bénéficiaires (assuré, ayant droit conjoint ou enfant). Nous avons pu disposer en 2009 de la base ERASME à l'échelon Midi-Pyrénées, complètement anonymisée, avec 4 années de recul (selon la législation alors en vigueur) donc toutes les données depuis le 1^{er} janvier 2005 pour les cas et les témoins. Nous avons obtenu une actualisation, par extraction successive, tous les 2 ans jusqu'en avril 2011. Chaque individu inclus dans cette cohorte s'est vu attribuer un numéro d'anonymat utilisé pour nos études par le médecin de la CNAM-TS à l'échelon régional (Dr Robert Bourrel).

2) LA BASE HIPPOCRATE

Une liaison à la base HIPPOCRATE a été possible pour chaque personne sélectionnée dans notre cohorte. La base HIPPOCRATE constitue le système d'information du service médical de l'assurance maladie. Elle enregistre les données médicales (diagnostics codés en CIM-10) des patients bénéficiant d'une affection de longue durée

(ALD), d'un accident du travail et d'une prise en charge pour une maladie professionnelle. Les ALD, qui concernent les affections susceptibles d'ouvrir droit à une exonération du ticket modérateur (remboursement à 100%), sont :

- des affections de la liste ALD 30 (affections comportant un traitement prolongé et coûteux, inscrites sur une liste établie par décret) ;
- des affections dites « hors liste » (maladies graves de forme évolutive ou invalidante, non inscrites sur la liste des ALD 30, comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois et une thérapeutique particulièrement coûteuse) ;
- des polyopathologies (patient atteint de plusieurs affections caractérisées entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant des soins continus d'une durée prévisible supérieure à six mois).

C'est dans cette base que peuvent également être renseignés de manière non exhaustive le statut vital des patients, mais pas la cause du décès.

C'est dans cette base HIPPOCRATE que nous avons pu identifier les patients remboursés pour la prise en charge d'une artérite à cellules géantes (code CIM-10 : M31.5 et M31.6), nous détaillons plus bas le processus de sélection des patients et des témoins.

3) LES DONNEES RECUEILLIES

Au total les données dont nous disposons et que nous avons pu exploiter grâce à ces deux bases étaient les suivantes :

- les caractéristiques démographiques des utilisateurs (âge, sexe, lieu de vie),
- les caractéristiques des prescripteurs,
- les actes de biologie et de radiologie (nomenclature de l'examen prescrit et remboursé, la date prévue et la date du rendu des résultats),
- les caractéristiques des médicaments pour lesquels un remboursement est demandé par les pharmacies de ville (le nom, la dose et le nombre d'unités dans la boîte),
- tous les actes médicaux ou chirurgicaux remboursés comme les actes de radiologie, les bronchoscopies, les coronarographies, la consultation, etc.

Concernant les médicaments, la demande de remboursement est automatiquement soumise dès que la prescription est délivrée en pharmacie.

Il n'y a pas de données concernant le diagnostic, la dose quotidienne, la durée du traitement, les résultats des données de laboratoire, d'imagerie ou d'hospitalisation.

Les hospitalisations avec date d'entrée et date de sortie. Le diagnostic d'une hospitalisation peut être approché grâce au code GHS. Le remboursement des hospitalisations se fait sur un taux forfaitaire qui dépend de la pathologie (groupe

homogène de séjour, GHS). A chaque code un coût spécifique est associé, ce coût prend en compte les actes médicaux, les matériaux utilisés, les médicaments et la durée de séjour. Le code GHS est inclus dans la base de données, mais les détails de chaque séjour ne sont pas disponibles.

Certaines données ne sont pas collectées comme le diagnostic, les résultats biologiques et radiologiques ou la durée du traitement, le tabagisme, le poids ou les antécédents familiaux. Il est donc nécessaire dans ce type de base de données, de proposer une approche par la définition de traceurs (*proxy* en anglais). Pour les données de comorbidité, la construction de traceurs fait appel généralement aux expositions médicamenteuses spécifiques d'une pathologie (ex : exposition à un hypoglycémiant pour le diabète, exposition à un agoniste dopaminergique pour la maladie de Parkinson...) (452,464).

Enfin lorsque nous avons débuté ce travail le chainage de ces bases à celle du PMSI n'était pas encore disponible et nous n'avons pas pu bénéficier des données qu'auraient pu nous apporter cette base.

1) INTERETS

Ces bases de données possèdent de nombreux avantages. Elles couvrent quasiment l'ensemble de la population française et toutes les classes sociales ou professionnelles y sont représentées. Toutes les données de pharmacie, de biologie, de radiologie, ainsi que les consultations ou les dépenses liées aux actes médicaux ou chirurgicaux sont envoyées par voie électronique, et cela garanti la qualité et l'exhaustivité de la transmission des données. Le détail concernant la dose de la forme pharmaceutique du médicament délivré et le nombre d'unités distribuées sont disponibles. Ces bases permettent l'étude de tous les médicaments remboursés même partiellement et délivrés sur ordonnance en ambulatoire.

L'étude des médicaments onéreux bénéficiant d'un remboursement hors GHS et administrés au cours d'une hospitalisation est également possible. Par contre nous n'avons pas pour le moment de données sur les autres médicaments délivrés à l'hôpital. Avec l'informatisation croissante de la prescription médicamenteuse dans la plupart des services de soins ces données seront prochainement disponibles et exploitables. Le domaine de la pharmaco-épidémiologie évalue l'utilisation, l'efficacité et l'innocuité des médicaments en population générale (après autorisation de commercialisation). Par conséquent, les bases de données de l'assurance maladie sont fréquemment utilisées pour des études pharmaco-épidémiologiques. Les bases

de données de l'assurance maladie sont par exemple un des outils de choix pour évaluer l'application et l'adhérence à une recommandation au niveau de la population française (465). Cependant, ces bases ne peuvent pas être utilisés pour évaluer avec précision les raisons du non-respect de telles recommandations.

L'efficacité sur la mortalité globale et les événements graves liés à la maladie en comparaison à une population exposée ou non à un médicament peut être évaluée, grâce à ces bases. Ce sont des outils essentiels qui permettent de comparer l'efficacité de deux médicaments ayant la même indication, mais qui n'ont jamais été comparés dans des essais cliniques (466) il faut toutefois prendre les potentiels facteurs de confusion comme les données cliniques non disponibles ou les biais de prescription. En outre, en raison du grand nombre de patients qu'elles comprennent, ces bases permettent la stratification des analyses en sous-groupes de patients exclus des essais cliniques (patients âgés ou atteints de comorbidités, patients poly-médiqués, etc.).

Ces bases sont particulièrement appropriées pour l'étude des profils de sécurité post-AMM, surtout pour identifier la survenue d'événements indésirables rares (454).

En immunopathologie, ces bases de données sont appropriées pour le suivi à long terme des cohortes de patients souffrant de maladies rares (457,467).

Enfin, les données financières liées aux hospitalisations, à la prise en charge ambulatoire, aux transports ou aux indemnités journalières sont extrêmement détaillées, et ces bases permettent de développer des études médico-économiques.

2) LIMITES

Toutefois ces bases ne sont pas dénuées de limites. La principale limite de ces bases de données est leur complexité. Une extraction comprend plusieurs dizaines de tableaux, contenant des dizaines à des centaines de variables et des milliers à des millions de lignes. Elles sont essentiellement construites à des fins de comptabilité, et la recherche pharmaco-épidémiologique en constitue une utilisation secondaire. De plus ces bases sont de nature administrative et tout changement de la politique de santé peut influencer sur la nature des données recueillies. Par ailleurs, ces bases n'incluent pas certaines variables confondantes potentiellement importantes telles que l'ethnie, le tabagisme, les habitudes de vie, les habitudes diététiques, la consommation d'alcool et les antécédents familiaux de la maladie. Cela peut conduire à des difficultés d'interprétation des effets associés au médicament. Nous possédons les données de dates de décès mais pas les causes. Lorsque nous travaillons sur les bases à l'échelon régional un certain nombre d'individus peuvent être perdu de vue si ils déménagent et s'affilient à la caisse d'une autre région. Il faut rappeler que les indications des traitements et des examens para-cliniques ne sont pas enregistrés. Ils sont déduits des codes GHS ou d'ALD, de certaines procédures ou des médicaments utilisés comme traceurs. Seuls des médicaments délivrés et remboursés sont enregistrés: l'auto-médication de médicaments en vente libre ne peut pas non plus être mesurée. La modélisation de la dose de médicament délivrée se fait généralement par

le calcul de la dose quotidienne définie (*defined daily dose*) , dont la définition est donnée par l'Organisation mondiale de la santé pour chaque médicament (468).

Enfin, il faut garder à l'esprit que dispensation n'est pas synonyme de prise du médicament par le patient, et c'est un piège bien connu de la majorité des études sur les médicaments. Les modalités de constitution de la base ne mettent pas non plus à l'abri d'une erreur humaine initiale lors de la saisie de l'acte ou du médicament.

Enfin, l'étude des médicaments onéreux bénéficiant d'un remboursement hors GHS et administrés au cours d'une hospitalisation est actuellement possible mais ne l'était pas en 2009. Par contre nous n'avons pas pour le moment de données sur les autres médicaments délivrés à l'hôpital.

JUSTIFICATIONS ET LIMITES DES CHOIX METHODOLOGIQUES

ALGORITHME DIAGNOSTIC

Pour construire notre cohorte de cas incidents d'artérite à cellules géantes et des témoins nous avons donc utilisé les bases ERASME et HIPPOCRATE à l'échelon régional Midi-Pyrénées. De Janvier 2005 à Décembre 2008, la base de données a été interrogée tous les 6 mois. Une fois la cohorte des cas incidents d'ACG construite, les patients (et les témoins) ont été suivis jusqu'au 30 Avril 2011.

L'algorithme d'identification des cas est décrit en suivant. La première étape consistait à extraire tous les cas incidents potentiels de la base selon les 3 critères suivants :

1) âge de 50 ans ou plus

2) ALD enregistrée répondant à un code M31 (autres vasculopathies nécrosantes) de la classification internationale des maladies 10^{ème} version (CIM-10). Ce code M31 comprend les diagnostics suivants : (M31.0) Angéite d'hypersensibilité; (M31.1) Microangiopathie thrombotique (Purpura thrombopénique thrombotique); (M31.2) Granulome malin de la ligne médiane ; (M31.3) Granulomatose de Wegener ; (M31.4) Syndrome de la crosse aortique (Takayasu) ; (M31.5) Artérite à cellules géantes avec Pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) ; (M31.6) Autres artérites à cellules géantes ;

(M31.8) Autres vasculopathies nécrosantes précisées (Vascularite hypocomplémentémique) ; (M31.9) Vasculopathies nécrosantes, sans précision.

3) Ils devaient avoir au moins un remboursement pour un glucocorticoïde IV ou per os (prednisone, prednisolone ou méthylprednisolone).

La deuxième étape consistait en la vérification systématique par chaque médecin conseil départemental puis par le médecin régional du formulaire d'ALD rempli par le médecin traitant et ayant abouti à l'attribution de l'ALD. Seuls les patients avec un diagnostic d'ACG dont l'examen du formulaire ne soulevait aucun doute étaient retenus à cette étape. Il faut noter, qu'en raison de la loi française, nous n'étions pas autorisés à consulter les informations cliniques, biologiques ou histologiques de ces formulaires médicaux, ni à les faire relever en vue d'un usage descriptif ou analytique.

La troisième étape visait à identifier les cas d'incidents. Ils étaient définis par

1) une corticothérapie continue d'au moins 6 mois définie par au moins quatre remboursements de prednisone, prednisolone ou de méthylprednisolone sur une période de 6 mois, la date du premier remboursement de corticoïde définissait le T0 du suivi. Une ACG nécessite habituellement une corticothérapie continue pour une durée de 18 à 24 mois. Sauf décès, une durée inférieure à 6 mois n'est pas compatible avec la prise en charge habituelle de l'ACG. Nous avons toutefois maintenu dans la cohorte des patients décédés et traités par corticoïdes au cours des 6 premiers mois afin de ne pas biaiser l'évaluation de la survie. Nous avons choisi la date du premier remboursement de prednisone et non la date d'obtention de l'ALD car souvent le délai d'obtention de celle-ci est décalé par rapport au diagnostic et donc au début de la corticothérapie.

2) Le premier remboursement devait correspondre à une dose comprise entre 5 et 150 mg / jour d'équivalent prednisone. Nous avons choisi cette fourchette large pour être sensible dans la sélection des cas. Ne possédant pas les données de la prescription journalière nous ne faisons qu'une approximation par tranche mensuelle de l'exposition moyenne journalière. Les trois patients qui avaient une dose initiale de prednisone entre 5 et 10 mg/j avaient tous une dose moyenne comprise entre 20 et 40 mg les mois suivant et une corticothérapie continue de plus d'un an.

3) Aucun remboursement de cortisone ne devait avoir eu lieu au cours des six mois précédant le T0. Par ce critère nous voulions exclure les rechutes d'ACG ainsi que les cas prévalents chez qui nous ne pouvions pas identifier précisément le T0.

4) Une ALD pour ACG devait avoir été enregistrée dans le mois avant ou les trois mois après le T0. En effet l'attribution d'une ALD est souvent décalée par rapport au début de la corticothérapie. Elle est généralement demandée dans les suites de la mise sous corticoïdes. Elle peut également être demandée alors que le patient est toujours hospitalisé, et dans ce cas nous identifions le T0 avec un peu de retard car les données de la base ERASME ne nous permettent pas d'identifier les médicaments délivrés lors d'une hospitalisation.

Pour chaque cas incident sélectionné, six témoins appariés pour le sexe et l'âge à l'année civile du diagnostic étaient choisis au hasard dans la base. A chaque témoin était affecté le même T0 (date de début de suivi dans la cohorte) que son cas correspondant, et les données recueillies étaient les mêmes que pour les cas. Ils ne devaient pas avoir d'ALD pour une vascularite, une PPR, une connectivite, un asthme

ou une BPCO. Ils ne devaient également pas avoir eu de remboursement pour un corticoïde dans les 6 mois précédant le T0. Tous les témoins exposés à au moins une prescription prednisone pendant les six mois avant T0 ont été exclus et remplacés par un autre contrôle.

Nous avons pu ainsi identifier une cohorte de 103 cas incidents, nombre significatif compte tenu de la courte période d'inclusion. A titre de comparaison les cohortes rétrospectives espagnoles ou de la Mayo Clinic, qui font référence dans cette maladie, comportent environ 300 patients inclus sur 20 à 40 ans. Cependant notre cohorte ne permet pas de disposer des caractéristiques cliniques, biologiques ou histologiques du fait des données utilisées. Notre approche nous a permis d'obtenir un suivi prolongé de 34 à 69 mois et un nombre de perdus de vue remarquablement faible (seulement 3). Ensuite l'utilisation de ces données permet une mesure de l'exposition médicamenteuse extrêmement précise et nous permet de tenir compte de la variabilité de l'exposition aux médicaments, particulièrement les statines.

Bien que la loi française ne nous permette pas d'obtenir les données cliniques des patients inclus pour appliquer par exemple les critères de classification de l'ACR de l'ACG, le profil des patients identifiés, l'évolution de l'exposition aux corticoïdes ainsi que la proportion de patients sevrés était très comparable à celui des autres cohortes hospitalières (469–471).

De toute évidence, notre algorithme n'a pas pu identifier tous les patients incidents porteur d'une ACG dans la région. Selon l'INSEE, le dernier recensement en Midi-

Pyrénées retrouvait 1 082 960 personnes de 50 ans et plus en 2008 (<http://www.recensement.insee.fr>). L'incidence annuelle d'ACG est estimée à 10 / 100,000 personnes de plus de 50 ans dans le sud de l'Europe (295) et le pourcentage de la population couverte dans la base ERASME des travailleurs salariés est de l'ordre de 87%. Le nombre attendu de cas incidents d'ACG potentiellement disponibles dans la base pour la région Midi-Pyrénées devrait donc être d'environ 94 chaque année. Nous avons inclus les cas incidents sur une période de 3 ans (de juin 2005 à juin 2008) et nous aurions pu constituer une cohorte de 282 cas incidents. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce nombre plus de deux fois inférieur à celui attendu :

1) Nous avons exclu tous les patients qui étaient exposés aux corticostéroïdes au moins une fois dans les 6 mois précédant le T0. C'était un critère très strict qui a abouti à l'exclusion de 86 patients. Ces patients pouvaient être considérés comme des cas prévalents mais nous excluons par la même occasion quelques cas incidents chez lesquels une courte corticothérapie était prescrite pour des symptômes non encore rattachés à un diagnostic d'ACG. Ce critère était nécessaire pour définir le T0 avec précision;

2) De nombreux patients avaient un code insuffisamment précis : «autres vasculopathies nécrosantes», (voir le diagramme de flux de l'article 1) (biais de classification). Il est peu vraisemblable qu'autant de personnes âgées soient porteuses d'une vascularite inclassée, plusieurs devaient avoir un diagnostic d'ACG. Ils étaient exclus par manque d'information sur leur formulaire ALD pour confirmer le diagnostic ou en raison d'informations conduisant à un autre diagnostic que celui d'ACG. Certains d'entre eux étaient peut-être de véritables ACG.

3) Ensuite, il existe probablement un sous enregistrement des ALD. En effet le médecin traitant est seul habilité à faire la demande pour une ALD et cette demande peut ne pas avoir été faite soit parce que le médecin traitant n'est pas informé du diagnostic et que le patient reste exclusivement pris en charge par un autre spécialiste, soit parce que le médecin ne sait pas que cette maladie est redevable d'une prise en charge à 100% ou encore parce que le patient bénéficie déjà d'une ALD pour une autre pathologie.

4) une erreur d'attribution de l'ALD peut survenir : par exemple une ALD pour PPR (M35.3) ou vasculopathie nécrosante sans précision (M31.9) est attribuée alors que le patient a un diagnostic d'ACG.

TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Le premier objectif de notre étude était de montrer la faisabilité d'utiliser ces bases pour construire une cohorte de cas incidents d'ACG en population générale. Nous avons ensuite souhaité vérifier les résultats de Schmidt *et al.* relatifs à l'exposition aux statines comme facteur protecteur de la survenue de l'ACG (403). Les auteurs constataient que 18% des ACG et 33% des témoins sont exposés à une statine à la date du diagnostic d'ACG soit une association protectrice avec un OR de 0,31 IC95% (0,15-0,6). Notre étude avec 1 cas incident pour 6 témoins devait comporter au moins 64 cas incidents et 372 témoins pour pouvoir mettre en évidence une telle association pour un risque de première espèce α de 0,05 et une puissance de 90%. Si nous considérons les expositions aux statines dans les études de Ray dans la base canadienne *Ontario Health Insurance Plan* et de Tommasson dans la base Anglaise *The Health Improvement Network* qui rapporte des expositions aux statines de 25 et 19% chez les cas et de 21 et 16% chez les témoins respectivement, une cohorte de 94 cas incidents et de 122 cas incidents respectivement étaient nécessaires pour maintenir une puissance de 90%.

Si nous considérons maintenant l'objectif de la deuxième étude, comparer le risque de survenu d'un événement cardiovasculaire grave entre des patients pris en charge pour une ACG et des témoins appariés en s'appuyant sur les proportions retrouvées dans les études de Le Page *et al.* et Tommasson *et al.* pour mettre en évidence un risque relatif d'évènements vasculaires graves de 2, il nous aurait fallu un échantillon de cas

incidents d'ACG de 134 et 122 respectivement pour un risque de première espèce de 0,05 et une puissance de 80% (308,472). Compte tenu d'un risque relatif supérieur d'évènements, notre cohorte s'est montrée a posteriori de taille suffisante pour répondre à ces objectifs mais notre échantillon était trop faible pour permettre des analyses en sous groupes. Pour répondre à ces questions une taille d'échantillon plus importante (au moins 6 fois plus de cas incidents) est nécessaire et il faudrait envisager une étude spécifique sur les données du SNIR-AM au niveau national.

MESURE DE L'EXPOSITION MEDICAMENTEUSE

L'exposition aux médicaments était évaluée par l'étude des remboursements de médicaments jusqu'en Avril 2011 pour les cas et les témoins. Les médicaments d'intérêt dont l'exposition a été recueillie étaient les corticoïdes et immunosuppresseurs, l'hydroxychloroquine, les médicaments du système cardiovasculaire dont les statines, les médicaments hypoglycémifiants.

Les doses de corticoïdes ont été transformées en équivalent prednisone selon le calcul suivant : 1 mg d'équivalent prednisone = 1 mg de prednisone = 1 mg de prednisolone = 0,8 mg de méthylprednisolone..

Pour les statines et la corticothérapie, nous avons recueilli la dose et le nombre de pilules dans la boîte, avec toutes les dates de prescription. Une exposition soutenue aux statines avant T0 était définie par : au moins quatre remboursements dans les 6 mois avant T0. Les doses cumulatives de corticoïdes étaient calculées en grammes et les doses cumulées de statines étaient calculées en *defined daily dose* (DDD; www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considerations/) en additionnant toutes les doses prescrites. Ces doses cumulées étaient calculées avant T0 et depuis T0.

IDENTIFICATION DES COMORBIDITE

Nous avons également recueilli les comorbidités des cas et témoins identifiées par des ALD enregistrées ou en utilisant le médicament comme traceur. Par exemple le diabète était défini par le remboursement continu (c'est à dire, au moins quatre remboursement par tranche de 6 mois) de médicaments hypoglycémiants.

IDENTIFICATION DES EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES

Nous avons identifié les pathologies cardiovasculaires des cas ou des témoins avant et après le T0 en utilisant un enregistrement d'ALD avec un code diagnostique de pathologie cardiovasculaire et / ou leur code GHS et / ou l'exposition à des médicaments cardiovasculaires utilisés comme traceurs (voir annexe 1 du deuxième article). Les différentes pathologies cardiovasculaire étudiées étaient: une coronaropathie, une insuffisance cardiaque, une maladie artérielle périphérique, une arythmie cardiaque, une hypertension artérielle ainsi que les valvulopathies ou cardiopathies congénitales.

Une hospitalisation pour pathologie cardiovasculaire a été définie par une hospitalisation dans un service de cardiologie, dans une unité neuro-vasculaire, dans un département de chirurgie cardio-thoracique, dans une unité de neurochirurgie ou dans une unité de soins intensifs suivi de l'enregistrement d'une des pathologies cardiovasculaires détaillées ci-dessus.

CHOIX DES CRITERES DE JUGEMENT

Dans le premier travail le critère de jugement était la date à laquelle les cas atteignaient une dose inférieure à 5mg/ jour pour au moins 6 mois sans nouvelle augmentation de dose. Le seuil de 5 mg était choisi parce que c'est une dose inférieure à celle physiologiquement requise (habituellement de 5 à 7,5 mg / jour) et qu'une telle dose n'a probablement pas d'effet anti-inflammatoire significatif. On peut donc considérer que des patients stables pendant plus de 6 mois sous cette dose sont en rémission prolongée de leur maladie. Nous avons préféré ce critère à l'arrêt complet de toute corticothérapie car les modalités de sevrage sont multiples, très variables d'un médecin à l'autre, ce qui aurait entraîné un facteur supplémentaire de variabilité dans notre étude.

Le critère de jugement principal du deuxième travail était la date de la première hospitalisation pour pathologie cardiovasculaire. L'ACG est généralement bien contrôlée dans les premiers jours ou premières semaines suivant la corticothérapie. C'est pourquoi nous n'avons tenu compte que des hospitalisations survenant à partir d'un mois après T0 en vue d'identifier des événements dus plus probablement à l'athérosclérose ou à la corticothérapie plutôt qu'à l'ACG. Ce choix méthodologique a pu nous conduire à sous évaluer la fréquence des accidents vasculaires cérébraux, qui sont souvent précoces (307). Nous avons choisi de ne pas étudier les événements

cardiovasculaires mineurs, ne nécessitant pas d'hospitalisation, en raison de la difficulté majeure à avoir une information précise sur leur nature.

ETUDE SUR LA RELATION ENTRE EXPOSITION AUX STATINES ET SURVENUE DE L'ACG (ARTICLE 1)

Dans le premier travail nous avons d'abord étudié l'association entre l'exposition aux statines et la survenue d'une ACG. Celle-ci était analysée par un modèle de régression logistique conditionnelle, avec ajustement sur les variables de confusion potentielles. Ces variables étaient l'âge, le sexe, les comorbidités cardiovasculaires, le diabète. Nous avons calculé un *odds ratio* avec son intervalle de confiance à 95%. Les limites de cette approche sont de ne pas avoir pu étudier l'effet d'une durée d'exposition aux statines de plus de 6 mois (en raison d'une profondeur de la base insuffisante et d'effectifs limités), Nous n'avons pas non plus pu comparer l'effet des différentes statines entre elles ou encore l'effet de la dose prescrite (effectifs limités), ni l'effet de médicaments interférant avec le métabolisme des statines (ce qui n'a d'ailleurs jamais été évalué).

ETUDE DE L'EFFET DES STATINES SUR LA DURÉE DE LA CORTICOTHÉRAPIE (ARTICLE 1)

Pour étudier l'effet d'une exposition aux statines sur la survenue du critère de jugement principal (atteindre une dose d'équivalent prednisone inférieure à 5mg/j pour au moins 6 mois) nous avons effectué un modèle régressif d'analyse de survie par un modèle de Cox multivarié. Les patients étaient censurés à la date du critère de jugement, ou à la date du décès ou à la date de dernières nouvelles définie par la date du dernier remboursement de médicament plus 30 jours. Le modèle de Cox est l'un des modèles les plus fréquemment utilisés pour les analyses de survie dans le domaine biomédical. Ce modèle semi-paramétrique permet d'étudier le risque de survenue d'un événement en tenant compte de facteurs de confusion potentiels et de quantifier, grâce au risque relatif (rapport des risques instantanés), l'association entre une exposition et le risque de survenue de l'événement étudié. Une des hypothèses sur lesquelles ce modèle repose est celle de la proportionnalité des risques entre les groupes comparés. Des tests permettent de vérifier l'acceptabilité de cette hypothèse, nous avons appliqué ces tests avant d'utiliser ce modèle(473).

Dans les études de cohortes, les expositions dont on veut étudier l'effet sont habituellement des variables fixes, définies à la date d'origine du suivi (T0). Elles concernent les caractéristiques intrinsèques des sujets (le sexe ou l'âge...), les expositions passées (les comorbidités), ou les expositions présentes à T0 (tabagisme actif, médicament...). Il peut être intéressant, d'étudier l'effet d'une exposition susceptible de survenir ou de varier après T0. La prise en compte d'une telle

exposition en tant que variable « fixe » à T0 peut conduire à des erreurs d'interprétation (474). Et les mêmes analyses avec un modèle de Cox en prenant en compte la variable d'intérêt en tant que variable dépendante du temps confirment les erreurs d'interprétation (475).

Nous avons construit 3 modèles, le premier étudiant l'effet d'une exposition continue aux statines dans les 6 mois précédant le T0, le deuxième étudiant l'effet d'une exposition continue aux statines dans les 6 mois précédant la survenue du critère de jugement et enfin en étudiant les statines comme variable dépendante du temps à changement multiples. Pour ce dernier modèle, l'exposition aux statines était divisée en quatre catégories, d'une part en fonction de la durée d'exposition et ensuite selon les doses remboursées cumulées, les valeurs étaient découpées selon les terciles des distributions respectives. Ces différents modèles ont été construits afin de s'assurer de la robustesse des résultats et de voir s'il existait un « effet dose ». Les variables explicatives étaient introduites selon la méthode descendante car nous recherchions à mettre en évidence une association. Les résultats étaient exprimés en *hazard ratio* avec son intervalle de confiance à 95%.

Nous tenons à souligner que les études jusqu'alors publiées sur l'effet des statines dans l'ACG ne prenaient pas en compte cette variabilité d'exposition après le diagnostic. Il s'agit là d'un avantage considérable du travail à partir des bases de données électroniques, qui permettent de connaître de façon très précise la délivrance du médicament.

EFFET DES STATINES SUR LA PRÉVENTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE (ARTICLE 2)

L'effet de l'exposition aux statines (exprimée en doses cumulée de DDD) traitée comme variable dépendante du temps était estimé par un modèle de Cox dans le deuxième travail. Nous avons choisi dans cette deuxième étude d'introduire les variables explicatives selon une méthode ascendante car nous cherchions à estimer des facteurs de risque explicatifs indépendants de survenue de l'évènement (hospitalisation pour pathologie cardiovasculaire).

Le modèle de Cox est un modèle semi-para-métrique qui exprime le risque instantané de survenue d'un événement en fonction du temps. Une variable dépendante du temps dans le modèle de Cox est une variable qui prend en compte la modification de l'exposition d'un sujet au cours de son suivi et dont l'exposition respective au temps ne peut plus être supposée proportionnelle dans la mesure où elle dépend du temps. Cependant, l'interprétation du risque relatif reste valable (476).

Une façon simple de considérer l'exposition est de prendre l'exposition la plus proche précédant l'évènement considéré. On peut aussi prendre en compte l'exposition par son cumul ou sa moyenne jusqu'à l'évènement considéré. À partir de cette définition générale, deux types de variables dépendantes du temps peuvent

être définis : les variables à changement unique et les variables à changements multiples.

Les variables dépendantes du temps à changement unique sont relatives à des expositions dont le codage est binaire, et ne peuvent changer de statut (de « non exposé » vers « exposé », ou plus rarement d'« exposé » vers « non exposé ») qu'une seule fois au cours du suivi. Le codage en 0/1 permet une interprétation facile des risques relatifs.

Les expositions qui peuvent être traitées en tant que variables à changement unique sont des expositions irréversibles (intervention chirurgicale...), ou des expositions réversibles dont on veut étudier l'effet de la première occurrence. L'hypothèse nulle (H_0) que l'on teste est la suivante : le fait de devenir exposé au cours du suivi n'est pas associé au risque de survenue de l'événement par la suite.

Les variables dépendantes du temps à changements multiples sont relatives à des expositions qui sont recueillies de façon régulière dans l'étude (par exemple l'exposition à un médicament). Leur codage pourra être quantitatif, qualitatif à plusieurs classes, ou binaire (par exemple, la prise d'un médicament en 0, 1, 0, 1, etc. dans le cas d'arrêts et de reprises).

En pratique, la valeur de l'exposition prise en compte dans les comparaisons est souvent celle de la dernière mesure réalisée avant l'événement considéré. L'hypothèse nulle (H_0) que l'on teste est la suivante : la valeur de l'exposition recueillie au cours du suivi n'est pas associée au risque de survenue de l'événement par la suite.

L'introduction d'une variable dépendante du temps dans un modèle de Cox permet de prendre en compte une modification de l'exposition initiale au cours du suivi d'un sujet, ce que ne permet pas l'introduction en tant que variable « fixe ». Il est cependant nécessaire de reconnaître son statut (facteur de risque, facteur protecteur ou facteur intermédiaire) dans la chaîne causale pour éviter une mauvaise interprétation des résultats.

APPORT DE NOS TRAVAUX DE RECHERCHE PERSONNELS

TRAVAUX DE RECHERCHE PERSONNELS SUR L'IMPACT D'UNE EXPOSITION PROLONGEE AUX STATINES SUR LA SURVENUE D'UNE ARTERITE A CELLULES GEANTES, ET SUR L'EXPOSITION AUX CORTICOIDES

Compte tenu des données précédemment exposées dans l'ACG il nous a paru important de déterminer s'il existe une relation entre l'exposition aux statines et la survenue puis l'évolution de l'ACG estimée à travers l'exposition aux corticoïdes. En effet, les patients atteints d'ACG ont un risque vasculaire clairement accru. Ils sont candidats à la prescription de statines, mais ces médicaments ont aussi des propriétés immuno-modulatrices. On pouvait donc soit craindre que les statines favorisent la survenue de l'ACG et majorent l'exposition aux corticoïdes dans l'ACG, soit espérer qu'ils réduisent l'une et l'autre.

Nous avons ainsi pu montrer qu'il n'existe pas de relation entre exposition aux statines et survenue de l'ACG, mais que la prescription de statines pourrait être associée à un sevrage plus rapide chez une majorité de patients. Il s'agit là de données intéressantes car : 1) les études disponibles sur le sujet favorisaient l'hypothèse d'un rôle protecteur des statines vis-à-vis du risque de survenue de l'ACG, sans effet sur l'évolution de la

maladie, mais elles avaient des biais et des limites qui ne permettaient pas de trancher ces questions ; 2) nos données donnent un rationnel à une étude interventionnelle évaluant l'impact de la prescription systématique d'une statine sur l'évolution de la maladie.

Ce premier travail est accepté pour publication depuis le 07/10/2014 dans la revue *Journal of Rheumatology*.

The Journal of Rheumatology

The Journal of Rheumatology

Is Statin Exposure Associated with Occurrence or Better Outcome in Giant Cell Arteritis? Results from a French Population-based Study

Grégory Pugnet, Laurent Sailer, Robert Bourrel, Jean-Louis Montastruc and Maryse Lapeyre-Mestre

DOI: 10.3899/jrheum.140906

<http://www.jrheum.org/content/early/2014/12/10/jrheum.140906>

1. Sign up for our monthly e-table of contents
<http://www.jrheum.org/cgi/alerts/etoc>
2. Information on Subscriptions
<http://jrheum.com/subscribe.html>
3. Have us contact your library about access options
Refer_your_library@jrheum.com
4. Information on permissions/orders of reprints
<http://jrheum.com/reprints.html>

The Journal of Rheumatology is a monthly international serial edited by Earl D. Silverman featuring research articles on clinical subjects from scientists working in rheumatology and related fields.

Is Statin Exposure Associated with Occurrence or Better Outcome in Giant Cell Arteritis? Results from a French Population-based Study

Grégory Pugnet, Laurent Sailler, Robert Bourrel, Jean-Louis Montastruc, and Maryse Lapeyre-Mestre

ABSTRACT. Objective. To investigate the potential association between statin use and giant cell arteritis (GCA) course.

Methods. Using the French National Health Insurance system, we included patients with incident GCA from the Midi-Pyrenees region, southern France, from January 2005 to December 2008 and randomly selected 6 controls matched by age, sex, and date of diagnosis. Statin exposure was compared between patients with GCA and their controls before GCA occurrence with a logistic regression. Influence of statin exposure on prednisone requirements during GCA course was explored with a Cox model, considering statin exposure as a time-varying variable.

Results. The cohort included 103 patients (80 women, mean age 74.8 ± 9 yrs, mean followup 48.9 ± 14.8 mos), compared to 606 controls. Statin exposure (27.2% of patients with GCA and 23.4% of controls) was not associated with GCA occurrence (adjusted OR 1.2, 95% CI 0.76–1.96; $p = 0.41$). Diabetes mellitus was significantly associated to GCA occurrence (adjusted OR 0.38, 95% CI 0.11–0.72; $p = 0.008$). After diagnosis, exposure to statins up to 20 months was associated with maintenance while taking low prednisone doses ($p = 0.01$).

Conclusion. Statin exposure was not associated with GCA occurrence in the general population. However, exposure to statins up to 20 months may favor a quicker corticosteroid tapering. Based on those results, statin effect on GCA course should not be definitively ruled out. (J Rheumatol First Release Dec 15 2014; doi:10.3899/jrheum.140906)

Key Indexing Terms:

GIANT CELL ARTERITIS

PREDNISONE

STATINS

Statins are widely prescribed to lower blood cholesterol levels and to reduce the risk of cardiovascular ischemic events^{1,2}. These drugs may also exert immunomodulatory and antiinflammatory effects, both *in vitro* and *in vivo* by promoting a shift from a Th1 to a Th2 immune response^{3,4,5}. Some studies suggested that statin use was associated with an increased risk of Th2 type autoimmune diseases such as dermatomyositis⁶ and systemic lupus erythematosus^{7,8}, whereas other studies found a decreased risk of rheumatoid

arthritis (Th1-type autoimmune disease)⁹, although this latter association remains in dispute¹⁰.

Giant cell arteritis (GCA), an antigen-driven Th1 and Th17 disease¹¹, is the most frequent primary vasculitis in patients aged over 50 years^{12,13}. Glucocorticosteroids (GC) are the only drugs that can prevent ischemic complications due to the vasculitic process. A recent study at the Mayo Clinic in Minnesota, USA, found that statin users may be less likely to develop GCA compared with nonusers¹⁴. However, the authors did not confirm their results when they restricted the analysis to the population-based subset of patients living in Olmsted County, Minnesota, possibly because of the small sample size. The authors found no effect of statins on the course of the disease, as reported in other studies^{15,16}. The methodological pitfalls of these latter studies have been discussed¹⁷, leading to the conclusion that further studies are necessary before definitively ruling out an effect of statins on GCA course.

Corticosteroid-treated patients including those with GCA are at increased risk of cardiovascular events^{18,19,20,21,22}. Statins may reduce inflammation *in vivo* in patients with GCA²³. Therefore, patients with GCA may be candidates for a liberal prescription of statins. We built up an exhaustive and population-based cohort to study GCA incident cases in

From the Faculté de Médecine, and the Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Université de Toulouse III; INSERM, UMR1027; Service de Médecine Interne, and the Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Toulouse; Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Service Médical Midi-Pyrénées, Toulouse, France.

G. Pugnet, MD; L. Sailler, MD, PhD, Université de Toulouse III, INSERM, UMR1027, Service de Médecine Interne, CHU Toulouse; R. Bourrel, MD, Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Service Médical Midi-Pyrénées; J.-L. Montastruc, MD, PhD; M. Lapeyre-Mestre, MD, PhD, Université de Toulouse III, INSERM, UMR1027, Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Université de Toulouse III, Service de Pharmacologie Clinique, CHU Toulouse.

Address correspondence to Dr. G. Pugnet, Hôpitaux de Toulouse, Service de Médecine Interne, 1 place Baylac, 31059 Toulouse Cedex 09, France. E-mail: pugnet.g@chu-toulouse.fr

Accepted for publication October 24, 2014.

Personal non-commercial use only. The Journal of Rheumatology Copyright © 2014. All rights reserved.

the geographical area of Midi-Pyrenees, southern France (2.8 million inhabitants). This cohort was implemented through data systematically and prospectively collected in the French National Health Insurance system (FNHIS) database. The objectives of the present study were to investigate the potential association between statin exposure and GCA occurrence, and to evaluate the influence of statins on prednisone requirement after GCA diagnosis.

MATERIALS AND METHODS

Population source. The FNHIS covers more than 95% of the French population, whether they are treated in hospitals or by general practitioners (GP). Several pharmacoepidemiologic studies have been done during the last few years using the SNIIRAM (Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie), the national database of the FNHIS^{24,25,26,27,28,29}. The database contains demographic characteristics of patients (age, sex, vital status, and date of death); characteristics of health professionals; all chronic disabling longterm disease (LTD), and all reimbursement data (drug, laboratory, radiology, and medical procedures). LTD status is requested by the GP on behalf of the patient, by completing a standardized medical form with clinical, biological, and histological criteria of the corresponding disease. An FNHIS physician validates the diagnosis on the basis of this information and allocates a disease code according to the International Classification of Diseases, 10th ed (ICD-10), which is recorded in the database. This is a mandatory procedure to obtain the full reimbursement of medical expenditures for LTD. Concerning drugs, information about the date of dispensing, quantity dispensed, date of prescription, and qualification of the prescriber are available. All drugs are classified according to the Anatomical Therapeutic and Chemical system. The medical indication for outpatient reimbursement is not available, except for patients with a severe and costly chronic disabling LTD, who are fully reimbursed for most of their disease-related expenses. For research purposes, all these data are available anonymously regarding patients and health professionals.

When the current study was designed, only part of the SNIIRAM data was available, corresponding to that of the workers general insurance system, which covers 87% of the population. We used the data of the workers general insurance system from the Midi-Pyrenees County, southern France.

From January 2005 to December 2008, the database was searched every 6 months for patients with incident GCA. Once the cohort of incident patients was built, patients were followed until April 30, 2011.

Identification of patients with incident GCA. The first step was the extraction of all possible patients with GCA from January 2005 to December 2008 using the following criteria: (1) age \geq 50 years, (2) LTD with an ICD-10 code M31, and (3) at least 1 prescription of GC including prednisone, prednisolone, or methylprednisolone. The second step consisted of the validation by the FNHIS physician (RB) of the diagnosis by a systematic review of the original medical form completed by the patient's GP to obtain the LTD status. Only patients with a diagnosis of GCA (M31.5 or M31.6 codes) that raised no doubt at this assessment were retained for further selection. Of note, because of French rules, we were not authorized to get clinical or biological information from these medical forms.

The third step aimed at identifying incident cases defined by (1) a continuous GC course defined by at least 4 prescriptions of prednisone, prednisolone, or methylprednisolone during a 6-month period, the date of first GC prescription defining the index date for followup; (2) first prescription corresponding to a prednisone equivalent dose between 5 and 150 mg/d; (3) no exposure to GC during the 6 months before the index date; and (4) GCA recorded as an LTD from 1 month before to 3 months after index date.

Selection of controls. For each incident case, we randomly selected 6

controls matched for sex and age at calendar year of diagnosis in the FNHIS database among patients who did not have GCA, polymyalgia rheumatica (PMR; code M35.3), or vasculitis. All controls exposed to at least 1 prednisone prescription during the 6 months before index date were excluded and replaced by another control. Each control was assigned the same index date as his/her corresponding case, and data collected were the same as for patients with GCA.

Drug exposure. Drug exposure relies on the drugs actually dispensed by pharmacists. We collected information on the drugs dispensed to patients with GCA until April 2011. These drugs were GC, hydroxychloroquine, immunosuppressants, statins, blood glucose-lowering drugs, antihypertensive drugs, platelet aggregation-inhibiting drugs, and antiarrhythmic drugs. GC dose was standardized in prednisone equivalent as follows: 1 mg of prednisone equivalent = 1 mg of prednisone = 1 mg of prednisolone = 0.8 mg of methylprednisolone.

For statins and GC, we collected the dose and number of pills in the box, with all prescription dates. Sustained statin exposure before index date was defined as at least 4 prescriptions in a 6-month period before index date, both for GCA cases and controls. Cumulative doses of GC were computed in grams and cumulative doses of statins were computed in defined daily doses (DDD; www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/) by adding up all prescribed doses. These were calculated before index date, and then from index date to the date of entering maintenance with a low prednisone dose (LPD), and from index date to the end of the followup. We estimated the ongoing daily dose of prednisone equivalent at various timepoints by dividing the quantity of GC prescribed at this time by the number of days until next prescription.

Comorbidities. We also collected information on comorbidities recorded earlier than 1 month before index date using their respective chronic disabling LTD ICD-10 code. Diabetes mellitus (DM) was defined by the sustained prescription (i.e., at least 4 prescriptions during the 6 months before index date) of blood glucose-lowering drugs used as a proxy and its ICD-10 code. We speculated that the presence of cardiovascular comorbidities (stroke, coronary artery disease, heart failure, peripheral artery disease, hypertension, cardiac arrhythmias, or other cardiovascular comorbidities, essentially valvular or congenital cardiopathies) might influence the management of GC tapering by attending physicians. Therefore, we pooled these diseases to study their influence on time to reach maintenance while taking LPD.

Maintenance while taking LPD. Maintenance while taking LPD was defined as a daily dose of $<$ 5 mg prednisone with no increase during 6 consecutive months. The 5-mg threshold was chosen because it is lower than that required for physiological replacement therapy (usually 5 to 7.5 mg/d) and has probably no significant antiinflammatory effect³⁰.

Statistical analysis. Descriptive statistics were used to summarize the data including percentage, mean with \pm SD, and median with first and third quartiles of the distributions (IQR). Comparisons between patients with GCA and matched controls were done using the Fisher's exact test and the Wilcoxon signed-rank test. Association between statin exposure and the occurrence of GCA was analyzed with a conditional logistic regression model, allowing for adjustment on potential confounding variables. These were age, sex, cardiovascular comorbidities, DM, and exposure to drugs that reflect the presence of cardiovascular diseases (Table 1, Appendix 1). Variables with a p value $<$ 0.25 in the univariate analysis were included in the multivariate conditional logistic regression model. We calculated OR and their 95% CI.

To evaluate the effect of statin exposure on GC requirement, we performed a survival analysis only on the cohort of patients with GCA. Time to maintenance with LPD was estimated with the Kaplan-Meier method. Statin users were compared to nonusers using the log-rank test. Patients were censored at the date of getting first maintenance with LPD, at the date of death or at the date of last drug prescription plus 30 days (patients lost to followup). For the other patients, followup ended April 30, 2011.

Table 1. Population characteristics at index date.

Characteristics	GCA Patients, n = 103	Controls*, n = 606	p**
Age, yrs, mean, median (range)	74.8, 77 (51–91)	74.7, 77 (51–91)	0.97
Females, n (%)	80 (77.7)	469 (77.4)	1.0
Followup, mean (\pm SD), mos	48.9 (\pm 14.8)	48.0 (\pm 13.1)	0.56
GCA with PMR, n (%)	57 (55.3)	—	—
First prednisone dose, mean (\pm SD), mg/d	54.5 \pm 27	—	—
Comorbidities, n (%)			
Cardiovascular diseases	11 (10.7)	88 (14.5)	0.63
Diabetes mellitus	5 (4.9)	90 (14.9)	0.004
Lung diseases	1 (1.0)	2 (0.3)	0.38
Cancer	10 (9.7)	48 (7.9)	0.56
Dementia	1 (1.0)	4 (0.7)	0.54
Psychiatric disorders	1 (1.0)	10 (1.7)	0.58
Other	0	24 (4.0)	0.05
Drugs exposure, n (%)			
Antihypertensives	57 (55.3)	303 (50.0)	0.39
Platelet aggregation inhibitors	19 (18.5)	103 (17.0)	0.78
Cardiac glycosides or antiarrhythmics	5 (4.9)	51 (8.4)	0.32
Statins, n (%)	28 (27.2)	142 (23.4)	0.45
Cumulative dose, median (range), DDD	70 (10–252)	84 (14–378)	0.10
Atorvastatin, n (%)	2 (1.9)	32 (5.3)	0.21
Cumulative dose, median (range), DDD	37 (14–60.7)	84 (14–378)	0.13
Fluvastatin, n (%)	3 (2.9)	10 (1.7)	0.42
Cumulative dose, median (range), DDD	37 (10–120)	112 (38.7–298.7)	0.15
Pravastatin, n (%)	11 (10.7)	47 (7.8)	0.33
Cumulative dose, median (range), DDD	93 (18.7–242.7)	93 (18.7–223.8)	0.71
Rosuvastatin, n (%)	0	14 (2.3)	0.24
Cumulative dose, median (range), DDD	—	91 (14–196)	—
Simvastatin, n (%)	12 (11.7)	39 (6.4)	0.05
Cumulative dose, median (range), DDD	65 (18.7–252)	89 (18.7–240)	0.31

* For 12 patients, only 5 accurately matched controls could be found in the database. ** p values > 0.05 not significant. DDD: defined daily dose; GCA: giant cell arteritis; PMR: polymyalgia rheumatica.

We then identified variables associated with maintenance with LPD using Cox models. We studied separately the effect of a sustained statin exposure at index date, statin exposure at the time of censoring events or April 30, 2011, and statin exposure after index date as a time-dependent covariate. For this latter purpose, statin exposure was divided into 4 classes, first according to the duration of exposure and then according to the cumulated prescribed doses, cutoff values being terciles of the respective distributions. Other explanatory variables are listed in Table 3. We planned to include variables associated with maintenance while taking LPD at a p value < 0.25 in multivariate, stepwise descendant models. Results were expressed as hazard ratios (HR) and their 95% CI.

All tests were 2-sided with a significance level of $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using SAS software (version 9.3; SAS Institute).

Ethics/consent. We performed an observational study on anonymous data. Thus, according to French law, the study does not need to be approved by an ethics committee (French law on privacy: National Commission on Information Technology and Liberty, decision no. 89-117).

RESULTS

Patient selection. Among 268 patients with M31 code during the inclusion period, 103 were defined as patients with incident GCA (Figure 1). Mean age was 74.8 ± 9 years and 80 were women (77.7%). During the study period, 8 patients died (7.8%). Fifty-seven patients [presenting with

Table 2. Time-dependent statin exposure during prednisone course in 103 patients with incident giant cell arteritis.

Statin Exposure from Index Date	Maintenance on Low Prednisone Dose, n (%)	
	Yes	No
No exposure	54 (52.4)	20 (19.4)
1 to 12 mos	9 (8.7)	0
12 to 20 mos	8 (7.8)	1 (0.97)
> 20 mos	10 (9.7)	1 (0.97)

Maintenance on low prednisone dose: < 5 mg/d for at least 6 months.

“GCA with PMR” (M31.5 code; 55.3%)] did not differ from other patients with GCA regarding age, sex, comorbidities, cardiovascular drug exposure, or initial prednisone doses. No patients with GCA were taking methotrexate during the study.

Case-control analysis for statin exposure and GCA occurrence. There was no significant difference between groups except for DM, which was more frequent among controls

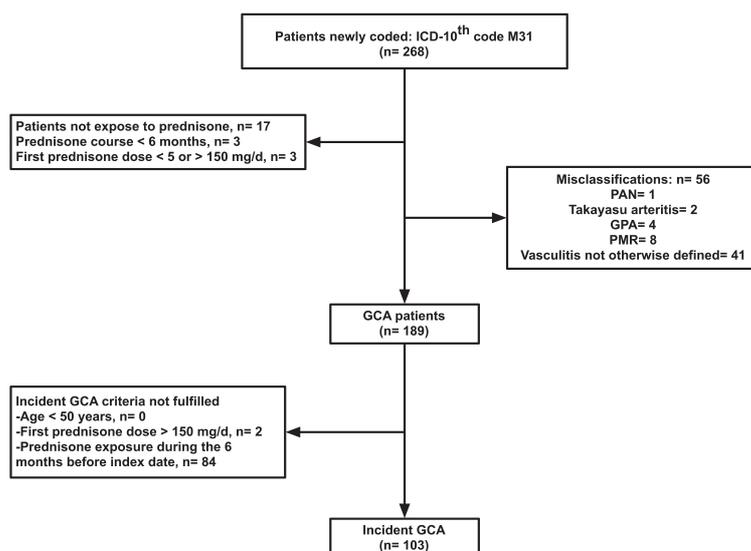


Figure 1. Flow diagram of GCA incident cases selected from the Midi-Pyrenees FNHIS database. FNHIS: French National Health Insurance System; ICD-10: International Classification of Diseases, 10th ed; PAN: polyarteritis nodosa; GPA: granulomatosis with polyangiitis; GCA: giant cell arteritis; PMR: polymyalgia rheumatica.

(4.9% vs 14.9%, $p = 0.004$; Table 1). Twenty-eight patients (27.2%) and 142 controls (23.4%) had a sustained statin exposure before index date, with a similar distribution between groups, simvastatin being the most frequently used (Table 1). Statin exposure was not associated with GCA occurrence (age-adjusted and sex-adjusted OR 1.2, 95% CI 0.76–1.96; $p = 0.41$). DM was associated with GCA (age-adjusted and sex-adjusted OR 0.38, 95% CI 0.11–0.72; $p = 0.008$). There was also no significant relationship between each statin studied separately and GCA occurrence: atorvastatin (adjusted OR 0.36, 95% CI 0.08–1.5; $p = 0.17$), simvastatin (adjusted OR 1.8, 95% CI 0.85–3.6; $p = 0.13$), and pravastatin (adjusted OR 1.6, 95% CI 0.77–3.2; $p = 0.21$). The overall cumulative statin dose in the 6 months before index date had no influence on GCA occurrence (adjusted OR 1.0, 95% CI 0.99 to 1.004; $p = 0.28$).

Statin exposure effect on GC course. Mean patient followup and initial prednisone-equivalent doses are presented in Table 1. Three patients who received a first prednisone dose lower than 20 mg/d then had an increase in dosage, leading to a mean daily prednisone dose above 20 mg during the first 3 months.

The rate of patients reaching maintenance with LPD was 48%, 70%, 85%, and 89% at 2, 3, 4, and 5 years of followup, respectively. Mean time to reach maintenance with LPD was 24.3 ± 11.2 months. At that time, the mean cumulative prednisone dose was 11.4 ± 6.1 g.

Among the 28 patients who had a sustained statin exposure before index date, 6 stopped statins at GCA diagnosis, and 7 began statins from index date to time of reaching LPD or to end of followup for those not reaching

an LPD. Therefore, 29 statin-exposed patients were included in the survival analysis (Table 2). Mean duration of statin exposure after index date was 21.1 ± 14.4 months with a mean cumulative dose of 313.9 ± 280.0 DDD.

Maintenance with LPD was achieved more frequently in patients exposed to statins before index date (HR 1.9, 95% CI 1.16–3.15; $p = 0.011$; Table 3) and there was a trend toward a beneficial effect of statin exposure at the time of maintenance with LPD (HR 1.6, 95% CI 0.97–2.72; $p = 0.067$). Compared to no exposure, we found a protective effect of statins for exposures lasting for 1 to 12 months (HR 4.5, 95% CI 2.15–9.55; $p < 0.0001$) and for 12 to 20 months (HR 3.8, 95% CI 1.69–8.44; $p = 0.00012$), but not beyond 20 months (HR 0.8, 95% CI 0.41–1.61; $p = 0.56$). We did not perform the planned multivariate analysis because of the low level of association of all variables of interest with maintenance on LPD. The results were similar when statin exposure was expressed in cumulative doses. In patients exposed to statins after the index date, the cumulative prednisone dose required to reach maintenance with LPD tended to be lower (10.9 ± 7.3 g vs 12.1 ± 7.0 g; $p = 0.25$) and shorter (median 20 mos, IQR 15–27 vs 23.5, IQR 16 to 33; $p = 0.34$), but the differences were not significant.

In the confirmatory analyses of time to complete prednisone withdrawal, the results were consistent with the main analysis but did not achieve significance, perhaps owing to loss of power (data not shown).

DISCUSSION

In our study, we found no influence of exposure to statins on the occurrence of GCA in the general population. However,

Table 3. Results of Cox proportional hazard regression model investigating the effect of statins and other variables on the probability of maintenance on a low prednisone dose (< 5 mg/day) during more than 6 months in giant cell arteritis.

Variables	Hazard Ratio (95% CI)	p
Age	1.0 (0.64–1.54)	0.98
Sex	0.95 (0.55–1.62)	0.83
GCA with PMR	0.84 (0.54–1.3)	0.43
First prednisone dose	1.0 (0.99–1.01)	0.98
Cardiovascular comorbidity	0.94 (0.6–1.47)	0.78
Diabetes mellitus	1.21 (0.38–3.85)	0.75
Platelet aggregation inhibitors	0.89 (1.0–1.76)	0.97
Antihypertensives	0.91 (0.58–1.42)	0.67
Statins at baseline	1.9 (1.16–3.15)	0.011
Statins at maintenance on low prednisone dose	1.6 (0.97–2.72)	0.067
Time-dependent statin exposure from index date		
No exposure	1	
1 to 12 mos	4.5 (2.15–9.55)	< 0.0001
12 to 20 mos	3.8 (1.69–8.44)	0.00012
> 20 mos	0.8 (0.41–1.61)	0.56
Cumulative statin exposure from index date		
No exposure	1	
1 to 160 DDD	4.88 (2.32–10.28)	< 0.0001
160 to 261.1 DDD	2.36 (1.10–5.09)	0.027
> 261.1 DDD	0.89 (0.45–1.75)	0.73

The hazard ratios displayed are from the univariate analysis. DDD: defined daily dose; GCA: giant cell arteritis; PMR: polymyalgia rheumatica.

our results suggest that statins might favor corticosteroid tapering in a majority of patients with GCA.

We also found a large difference in the frequency of DM before GCA occurrence between patients and controls. This unexpected result has been reported in an American study and a French one^{14,31}. We have no explanation, and these results must be confirmed in a larger and independent cohort to adjust the risk of potential confounders.

Regarding statin exposure as a time-dependent variable, the Cox analysis showed that there was a time interaction and this effect disappeared beyond 20 months. No association between any cardiovascular risk factor and GC course in GCA has yet been described. So it seems unlikely that statin use acted as a confounder for another risk factor. We hypothesize that this may be due to a specific reduced pharmacogenetic susceptibility. The immunoregulatory effects of biological statins are many. The main one is downregulation of inflammatory mediators, especially interleukin 17 (IL-17) and IL-6, which are key mediators in the GCA pathophysiological process³². Statins also reduce co-stimulation, especially by dendritic cells³³. This hypothesis needs further validation in independent cohorts.

The strengths of our study are (1) the significant number of patients in our cohort considering the short period of inclusion (other population-based GCA cohorts included patients over 20 to 40 years^{22,34}; however, our case series allowed for much more detailed information about diagnosis and flares³⁵); (2) a prolonged followup from 34 to 69 months with a remarkably low attrition rate; (3) compre-

hensive information on drug exposure from 6 months before the index date; (4) accurate measurement of GC course duration and cumulative prednisone doses; and (5) the use of a survival analysis model, taking into account the variability of exposure to statins.

Some limitations of our study should be considered. First, because of French laws on privacy, we had no access to clinical and histological data to check the diagnosis of GCA using American College of Rheumatology criteria³⁶; however, doubtful cases were excluded by the FNHIS physician. Of note, the profile of identified patients, the evolution of prednisone exposure over time (Appendix 2), as well as the rate of prednisone withdrawal were highly consistent with data from other studies^{31,34,37}. Our method was not sensitive enough to identify disease flares requiring a small GC dosage increase. Flares requiring a GC dosage increase above 20 mg/d as well as disease recurrences were rare (data not shown).

We found no clear difference in the cumulative prednisone doses between statin-exposed and statin-unexposed patients. In fact, the largest part of the cumulative prednisone dose was supported by the higher doses required during the first year of treatment. Therefore, moderate reductions in the cumulative doses after the first year may not result in significant differences in the total cumulative dose.

Our method probably did not capture all patients with GCA in the region. Indeed, all patients exposed to corticosteroids at least once during the 6 months before the index date were excluded. These patients could not be included

back in a complementary analysis because of the uncertainty on the accurate index date. Moreover, many patients were excluded from the study as a result of insufficient information to confirm GCA diagnosis. Some of them may have been patients with true GCA.

Finally, we lacked clinical data to adjust the risk of disease occurrence for some potential confounding factors such as smoking, which has previously been identified as an independent risk factor for GCA in French women³¹. However, smoking habits were not associated with the risk of GCA occurrence in 2 recent population-based studies^{14,38}.

We showed that sustained statin therapy during the 6 months preceding the diagnosis of GCA was not associated with GCA occurrence in the general population. However, exposure to statins up to 20 months was associated with a quicker corticosteroid tapering. Based on those results, statin effect on GCA course should not be definitively ruled out.

REFERENCES

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
2. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
3. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-402.
4. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4:977-87.
5. Arnaud C, Mach F. Potential antiinflammatory and immunomodulatory effects of statins in rheumatologic therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:390-2.
6. Sailler L, Pereira C, Bagheri A, Uro-Coste E, Roussel B, Roussel H, et al. Increased exposure to statins in patients developing chronic muscle diseases: a 2-year retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:614-9.
7. Noël B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:17-24.
8. Moulis G, Béné J, Sommet A, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, et al. Statin-induced lupus: a case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Lupus* 2012;21:885-9.
9. Jick SS, Choi H, Li L, McInnes IB, Sattar N. Hyperlipidaemia, statin use and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:546-51.
10. de Jong HJ, Klungel OH, van Dijk L, Vandebriel RJ, Leufkens HG, van der Laan JW, et al. Use of statins is associated with an increased risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:648-54.
11. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349:160-9.
12. Gran JT, Myklebust G. The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987-94. *J Rheumatol* 1997;24:1739-43.
13. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011;63:633-9.
14. Schmidt J, Kermani TA, Muratore F, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Statin use in giant cell arteritis: a retrospective study. *J Rheumatol* 2013;40:910-5.
15. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Grau JM, Cid MC. Treatment with statins does not exhibit a clinically relevant corticosteroid-sparing effect in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:674-8.
16. Narváez J, Bernad B, Nolla JM, Valverde J. Statin therapy does not seem to benefit giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:322-7.
17. Pieringer H, Biesenbach G. Comment on: statin therapy does not seem to benefit giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:63-4; 64-5.
18. Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *BMJ* 1989;299:549-50.
19. Neshet G, Sonnenblick M, Friedlander Y. Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: a 15-year survey of 43 patients. *J Rheumatol* 1994;21:1283-6.
20. Uddhammar A, Eriksson A-L, Nyström L, Stenling R, Rantapää-Dahlqvist S. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 2002;29:737-42.
21. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ* 2012;345:e4928.
22. Tomasson G, Peloquin C, Mohammad A, Love TJ, Zhang Y, Choi HK, et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;160:73-80.
23. Hegg R, Lee AG, Tagg NT, Zimmerman MB. Statin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with lower erythrocyte sedimentation rate in patients with giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol* 2011;31:135-8.
24. Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1256-62.
25. Fournier J-P, Sommet A, Bourrel R, Oustric S, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:1533-40.
26. Dupouy J, Fournier JP, Jouanjus E, Palmaro A, Poutrain JC, Oustric S, et al. Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns—a cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:192-9.
27. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:95-104.
28. Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:240-50.
29. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillièrè Y, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:570-85.
30. Corticosteroids. In: Martindale: the complete drug reference [Internet. Accessed November 18, 2014]. Available from: www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/1060-e.htm

31. Duhaut P, Pinede L, Demolombe-Rague S, Loire R, Seydoux D, Ninet J, et al. Giant cell arteritis and cardiovascular risk factors: a multicenter, prospective case-control study. *Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. Arthritis Rheum* 1998;41:1960-5.
32. Ly K-H, Régent A, Tamby MC, Mouthon L. Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition? *Autoimmun Rev* 2010;9:635-45.
33. Gazzero P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev* 2012;64:102-46.
34. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49:703-8.
35. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Pego-Reigosa R, Lopez-Diaz MJ, Vazquez-Triñanes MC, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine* 2009;88:227-35.
36. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-8.
37. Le Page L, Duhaut P, Seydoux D, Bosshard S, Ecochard R, Abbas F, et al. [Incidence of cardiovascular events in giant cell arteritis: preliminary results of a prospective double cohort study (GRACG)]. *Rev Med Interne* 2006;27:98-105.
38. Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. *Arthritis Care Res* 2012; 64:581-8.

APPENDIX 1. Detail of the “cardiovascular diseases” section of Table 1. Data are n (%).

Cardiovascular Diseases at Study Entry	GCA, n = 103	Controls, n = 606
Heart failure	2 (1.9)	15 (2.5)
Coronary artery disease	4 (3.9)	24 (4.0)
Peripheral artery disease	0	15 (2.5)
Cardiac arrhythmia	5 (4.9)	53 (8.8)
Stroke	0	8 (1.3)
Other cardiovascular disease	1 (1.0)	4 (0.7)

APPENDIX 2. Prednisone tapering during giant cell arteritis (GCA) course at 6-month intervals. In our incident GCA patient cohort, the prednisone course was comparable to what we prescribe in our clinical practice.

	M6	M12	M18	M24	M30	M36	M42	M48	M54
No. at risk	97	87	74	54	46	36	22	15	8
Prednisone, mg/d, mean ± SD	25.3 ± 17.7	16 ± 16.6	13.6 ± 13.4	12.9 ± 11	12.4 ± 11.4	13.4 ± 12	10 ± 9.2	10 ± 8.7	11 ± 11

TRAVAUX DE RECHERCHE PERSONNELS SUR LA DESCRIPTION ET LA PREVENTION DU RISQUE D'HOSPITALISATION POUR EVENEMENT CARDIOVASCULAIRE MAJEUR PAR LES STATINES DANS UNE COHORTE DE CAS INCIDENTS D'ARTERITE A CELLULES GEANTES

Dans cette population très particulière que sont ces patients suivis pour une ACG, patients très âgés, présentant souvent des facteurs de risques cardiovasculaires, nous nous sommes intéressés, toujours par notre approche pharmaco-épidémiologique, à la fréquence de survenue d'une hospitalisation pour un évènement cardiovasculaire majeur par rapport à une population contrôle appariée sur l'âge et le sexe. Nous avons aussi étudié l'impact d'une exposition prolongé aux statines sur le risque de survenu d'un tel évènement dans la cohorte des cas incident d'ACG. Cette étude a été soumise pour publication tout d'abord à *Annals of Medicine*. La publication a cependant été refusée (voir commentaires des *reviewers* en Annexe). Le travail a été soumis de nouveau à *Rheumatology* dans la version ci-dessous.

Nos résultats montrent que la survenue d'une hospitalisation pour un évènement cardiovasculaire majeur est plus fréquente chez les cas incidents d'ACG que dans la population témoin. Chez les cas incidents d'ACG l'âge et les comorbidités cardiovasculaires étaient des facteurs prédictifs de survenue d'un tel évènement alors

qu'une exposition à une statine dans le cours évolutif de la maladie semblait être un facteur protecteur.

Ainsi, l'ensemble de nos résultats suggèrent que la prescription de statines pourrait avoir un effet très bénéfique au cours de l'ACG en réduisant la durée d'exposition aux fortes doses de corticoïdes chez une majorité d'entre eux et en réduisant significativement le risque cardiovasculaire global. Ceci est à confirmer par une étude à plus large échelle (par exemple dans les bases de données du SNIIRAM nationales) qui nous permettra aussi de préciser si certaines statines sont plus bénéfiques que d'autres de ce point de vue, par des études observationnelles dans une large cohorte clinique comme celle du Groupe d'Etude Français de l'Artérite à cellules géantes (GEFA) récemment constitué, et par des études interventionnelles multicentriques.

Predictors for cardiovascular hospitalizations in giant cell arteritis. Results from a French population-based study.

Journal:	<i>Rheumatology</i>
Manuscript ID:	RHE-14-1896
Manuscript Type:	Original Article (includes systematic reviews)
Date Submitted by the Author:	26-Dec-2014
Complete List of Authors:	Pugnet, Gregory; Centre Hospitalier Universitaire PURPAN, Médecine Interne; INSERM UMR 1027 Equipe 6, Sailler, Laurent; Centre Hospitalier Universitaire PURPAN, Médecine Interne; INSERM UMR 1027, Equipe 6 Fournier, Jean-Pascal; INSERM UMR 1027, Equipe 6 Bourrel, Robert; Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Service Médical Midi-Pyrénées Montastruc, Jean-Louis; Toulouse University Hospital, Pharmacology Lapeyre-Mestre, Maryse; INSERM UMR 1027, Equipe 6; Toulouse University Hospital, Pharmacology
Keywords Please select a minimum FIVE keywords from the list provided. These keywords will be used to select reviewers for this manuscript. The keywords in the main text of your paper do not need to match these words.:	Giant cell arteritis < RHEUMATIC DISEASES, Vasculitis < RHEUMATIC DISEASES, Cardiovascular < TISSUES, Epidemiology < BASIC & CLINICAL SCIENCES, Pharmacology < BASIC & CLINICAL SCIENCES

Original article

Predictors for cardiovascular hospitalizations in giant cell arteritis. Results from a French population-based study.

Grégory Pugnet^{1,2,3}, MD, Laurent Sailler^{1,2,3}, MD, PhD, Jean-Pascal Fournier^{2,5,6}, MD, PhD, Robert Bourrel⁴, MD, Jean-Louis Montastruc^{1,2,5,6}, MD, PhD, Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2,5,6}, MD, PhD

1) Université de Toulouse III, F-31062 Toulouse, France

2) Inserm, UMR1027, F-31000 Toulouse, France

3) Service de Médecine Interne, CHU Toulouse, F-31059 Toulouse, France

4) Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Service Médical Midi-Pyrénées, F-31065 Toulouse, France

5) Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, Université de Toulouse III, F-31000 Toulouse, France

6) Service de Pharmacologie Clinique, CHU Toulouse, F-31000 Toulouse, France

Corresponding author:

Dr. Grégory Pugnet

Hôpitaux de Toulouse, Service de Médecine Interne, 1 place Baylac, 31059 Toulouse Cedex 09, France

Tel. +33561772278

Fax +33561777641

e-mail: pugnet.g@chu-toulouse.fr

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Short title: Cardiovascular hospitalization in GCA

Key messages: GCA patients present a high risk of cardiovascular hospitalization occurrence.

For Peer Review

ABSTRACT

Objective: to identify predictors for first cardiovascular hospitalization in a giant cell arteritis (GCA) population-based cohort.

Methods: Incident GCA patients were identified in the French National Health Insurance System database from 2005 to 2008. For each case, 6 disease-free age and gender matched-controls were randomly selected. We used a Cox model to identify independent predictors for first cardiovascular hospitalization (combining stroke, coronary artery disease (CAD), heart failure (HF), peripheral arterial disease or cardiac arrhythmias (CA)).

Results: The cohort included 103 patients (mean follow-up 48.9 ± 14.8 months) and 606 disease-free controls. Cardiovascular hospitalization occurred more frequently in GCA patients (17.5% vs. 5.8%; adjusted HR 3.4, 1.95 to 6.13). In GCA patients, cardiovascular comorbidities at diagnosis (HR 6.2, 2.0 to 19.2), age over 77 (HR 5.0, 1.40 to 17.53), as well as the statins cumulated defined daily dose (HR=0.993, 0.986-0.999, $P < 0.05$) were independent predictors for subsequent cardiovascular hospitalizations. None of the 25 GCA patients on platelet aggregation inhibitors (PAI) had a cardiovascular hospitalization,

Conclusion: GCA patients present a high risk of cardiovascular hospitalization after diagnosis. Statins and PAI seem highly efficient to prevent major cardiovascular events in this population.

Key words: Giant cell arteritis, statins, cardiovascular hospitalizations

Abstract word count: 189

Word count: 3481

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are the first cause of mortality in Western countries. The risk of CVD increases with age and other well-known cardiovascular risk factors [1–3].

Giant Cell Arteritis (GCA) is the most frequent primitive large-vessel vasculitis in the elderly [4]. Some studies indicate that GCA may occur more frequently in patients with atherosclerotic disease [5] and in smokers [6,7].

GCA by itself is a cause of serious ischemic vascular complications such as acute anterior ischemic optic neuropathy, aortic arch syndrome, stroke or myocardial infarction. Aortic aneurysms and arterial dissection occur from diagnosis to many years after [8–11]. Nowadays, corticosteroids (CS) are the only drugs that prevent ischemic complications due to the vasculitic process in GCA. However, they may increase the risk of atherosclerotic CVD by promoting fluid retention, hypertension, hyperglycemia and dyslipidemia [12–14]. In large population-based studies, an increased risk for both CVD and atrial fibrillation (AF) have been observed among individuals taking high-dose CS [15–19], including GCA patients. Studies on cardiovascular risk in GCA patients often considered only the occurrence of new atherosclerotic diseases [20–23], whatever their severity. Some data are available on the cardiovascular mortality risk with conflicting results [24–30], but no data is affordable concerning major CVD requiring hospitalization.

Therefore, we designed the present study to depict the risk and predictors of cardiovascular-related hospitalizations in a population-based GCA cohort using the French National Health Insurance System (FNHIS) database.

Materials and Methods

Study design

We conducted a population-based, retrospective, event-driven, cohort study using the FNHIS database in the Midi-Pyrénées region of southern France. GCA patients were identified from January 2005 to December 2008 and followed up to April 2011. As described previously [31], patients and controls were selected from the same database to directly compare the risk of cardiovascular hospitalization.

Population source and Database Description

The FNHIS covers more than 95% of the entire French population invariably of whether they are treated by in hospitals or by their general practitioners (GPs). It is a medico-administrative database devoted to the reimbursement of patient's medical expenditures. Several pharmacoepidemiologic studies have been conducted using it during the last years [31–37]. The database contains information on patients' demography (age, gender, vital status and date of death), patients' chronic disabling long-term diseases (LTD) and all reimbursements of medical expenditures (such as drugs, laboratory, radiology, consultations, hospitalizations). The LTD status is documented by GPs on behalf of the patient, by completing a standardized medical form with clinical, biological or histological criteria of the corresponding disease. FNHIS physicians validate the diagnosis on the basis of this information, allocate a disease code according to the international classification of diseases, 10th version (ICD-10th) and record it in the database. Of note, clinical, biological or pathological information is not recorded due to regulatory restriction. This procedure is mandatory to get the reimbursement of medical expenditures related to the corresponding LTD. Information on drugs includes ATC (Anatomical Therapeutic and Chemical) system code, the date of dispensing and the quantity dispensed. The medical indication of drug

1
2
3 dispensing is not available.

4
5 For hospital stays, information is available from official diagnosis-related groups (DRGs)'s
6
7 tariffs (identified by a specific code based on the ICD-10th version) [38] and type of
8
9 hospitalization units (cardiology unit, stroke unit...).

10
11 We used the data of the FNHIS from the Midi-Pyrenees County, South of France to conduct
12
13 this study.
14
15

16 17 18 **Identification of the study population**

19
20 The study population was previously described [31]. Briefly, the database was searched every
21
22 6 months for GCA patients till December 2008. The first step was the extraction of all
23
24 possible GCA patients using the following criteria: 1) age \geq 50 years, 2) LTD with an ICD-
25
26 10th code for GCA (M31.5 or M31.6), 3) at least one prescription of CS including prednisone,
27
28 prednisolone or methylprednisolone. The second step was the validation of GCA diagnosis by
29
30 the FNHIS physicians (RB). The third step aimed at identifying incident patients defined by
31
32 1) a CS course with at least 4 prescriptions of prednisone, prednisolone or
33
34 methylprednisolone during a 6-month period, the date of first CS prescription defining the
35
36 index date for follow-up; 2) first prescription corresponding to a prednisone-equivalent dose
37
38 between 5 and 150 mg/day; 3) no exposure to CS during the 6 months before index date; 4)
39
40 GCA recorded as a LTD from 1 month before to 3 months after index date.
41
42
43
44

45 For each incident case, we randomly selected 6 disease-free controls among patients
46
47 not suffering from GCA, polymyalgia rheumatica (PMR) or another vasculitis. Disease-free
48
49 controls were matched for gender and age at calendar year of diagnosis in the FNHIS
50
51 database. Each disease-free control exposed to at least one prednisone-equivalent prescription
52
53 during the 6 months before index date was excluded and replaced by another control when
54
55
56
57
58
59
60

possible. Each control was assigned the same index date as his/her corresponding case. Collected data were the same for disease-free controls and GCA patients.

Drugs Exposure

We collected information on the following drugs: CS, statins, anticoagulants, blood glucose lowering-, antihypertensive-, platelet aggregation inhibiting- and anti-arrhythmic drugs. All these drugs are prescription-only medicines in France. The CS dose was standardized in prednisone-equivalent as follows: 1 mg of prednisone-equivalent = 1 mg of prednisone = 1 mg of prednisolone = 0.8 mg of methylprednisolone. A sustained drug prescription was defined by at least 4 prescriptions during 6 consecutive months.

For statins and CS, we collected the dosage and number of pills in the box and all dispensing dates. Cumulative doses of CS were calculated in grams and cumulative doses of statins were computed in defined daily doses (DDD) according to the WHO collaborating centers for drug statistics methodology (see http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/) by adding up all prescribed doses. These were calculated before index date, and then from index date to first cardiovascular event requiring hospitalization (see below) or to end of follow-up or death. We defined a sustained drug exposure as three or more drug dispensing in a 6 months period.

Cardiovascular and metabolic diseases of interest

We identified CVD using their ICD-10th code and/or their DRGs code and/or exposure to cardiovascular drugs (supplementary appendix 1). CVD categories were: stroke coronary artery disease (CAD), heart failure (HF), peripheral artery disease (PAD) cardiac arrhythmias (CA), hypertension and “other cardiovascular diseases” (mainly valvular or congenital

cardiopathies). Diabetes mellitus (DM) was defined by the sustained prescription of blood glucose lowering drugs (ATC: A10) used as a proxy [39].

We defined cardiovascular comorbidities as a CVD recorded earlier than 1 month before index date.

A cardiovascular hospitalization was defined by a new CVD following a hospitalization in a cardiology unit, a stroke unit, a cardiothoracic surgery department, a neurosurgery unit or an intensive care unit (supplementary appendix 2).

Outcome measures

The primary outcome measure was first cardiovascular hospitalization. Secondary outcomes measure were atherosclerotic disease hospitalizations (combining strokes, CAD, PAD), death of any cause and first cardiovascular hospitalization or death of any cause (combined criteria). Of note, the cause of death is not recorded in the database.

GCA is usually well controlled in a few days or weeks following CS prescription. However strokes, aortic dissections or peripheral artery stenosis can reveal the disease [23]. Therefore we took into account in the analysis only CVD occurring later than 1 month after index date in order to focus on event most probably due to atherosclerosis or CS rather than due to GCA.

Ethics/consent

We performed an observational study on anonymous data. Thus, considering the French legislation, it does not need to be approved by an ethic committee. Analysis of these data is allowed for research purpose (French Law on Privacy: National commission of information technology and liberty (CNIL) Decision No. 89-117).

Statistical Analysis

1
2
3 Descriptive statistics were proportions, mean (\pm standard deviation [SD]), or median
4
5 with interquartile range (IQR). Comparisons between GCA patients and disease-free controls
6
7 were done using the χ^2 test or Fisher's exact test and the t-test or the Wilcoxon test, when
8
9 appropriate.

10
11
12 Analyses describing time-to-first cardiovascular hospitalizations or to first atherosclerotic
13
14 disease hospitalizations were performed with the Kaplan–Meier method in the whole cohort
15
16 stratified on GCA status. Patients and disease-free controls were censored at cardiovascular
17
18 hospitalization date, death or the 30th April 2011. Patients lost to follow-up were censored at
19
20 the date of last drug prescription plus 30 days. The log-rank test was used for comparisons
21
22 between groups.
23
24

25
26 Hazard ratios (HR) with two-sided 95% confidence intervals (95%CI) were calculated by Cox
27
28 regression model (stepwise ascending procedure). Variables associated with the risk of
29
30 cardiovascular hospitalization with a *P* value < 0.25 in the univariate models were included in
31
32 the multivariate models used for the whole population (patients plus controls) analysis. In the
33
34 analysis restricted to GCA patients, only variables associated to the risk of cardiovascular
35
36 hospitalization with a *P* value < 0.05 in the univariate models were included in the
37
38 multivariate models due to the limited number of outcome events. Variables of interest are
39
40 those listed in table 3 and 4.
41
42
43
44

45
46 The effect of cumulative statins doses expressed in number of DDD was estimated by a
47
48 multivariate Cox regression model and presented as HR. Due to the absence of event in the
49
50 exposed population, the effect of a cumulated exposure to statins or platelet aggregation
51
52 inhibitors lasting more than 3 months (binary variables) after index date were estimated by
53
54 relative risks (RR) with their 95%CI. Null values were treated with two methods of continuity
55
56 correction, either adding the value 0.01, or adding the inverse of the size of the corresponding
57
58
59
60

1
2
3 treatment arm [40]. All tests were 2-sided with a significance level of $p < 0.05$. Statistical
4
5 analysis was performed using SAS® software (version 9.3; SAS Institute).
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

Results

Population characteristics

One hundred and three patients were identified as incident GCA compared to 606 disease-free controls (table 1). At study entry, only DM was more prevalent in disease-free controls ($p=0.004$). Twenty-eight (27.2%) GCA patients and 208 (34.3%) disease-free controls received statins for more than 3 months between index date and censoring date ($p=0.16$). Mean statins' exposure durations were 39.3 ± 19 and 31.3 ± 19.9 months ($p=0.34$) and statins' mean cumulative doses were 609.7 ± 471.4 and 636.4 ± 554.1 DDD ($p=0.26$) respectively.

Outcome

During follow-up, eighteen (17.5%) GCA patients and 35 (5.8%) disease-free controls had a cardiovascular hospitalization (HR 3.0, 95% CI 1.78 to 5.13) (Fig. 1). In univariate analysis, GCA patients were more frequently hospitalized for atherosclerotic diseases (6.8% vs. 1.8%, HR 3.7, 1.49 to 9.44), CAD (4.9% vs. 1.0%, HR 4.9, 1.52 to 15.77) HF (5.8% vs. 2.5%, HR 2.4, 0.93 to 5.93) and cardiac arrhythmia (3.9% vs. 1.0%, HR 3.9, 1.13 to 13.67) (Table 2). Deaths occurred in 8 (7.8%) GCA patients and 60 (9.9%) disease-free controls ($P=0.47$).

Predictors for cardiovascular hospitalizations

In the whole cohort and after adjustment on other co-variables, incident GCA (HR 3.4, 1.95 to 6.13), age over 77 years (HR 4.4, 2.11 to 8.97), and the statins cumulative dose during GCA treatment (HR 0.998, 0.996 to 0.999) were independent predictors for cardiovascular hospitalizations (table 3).

Each statins cumulative DDD increase carried a 0.2% decrease of cardiovascular hospitalization risk.

In disease-free controls, age over 77 (HR 9.0, 1.11 to 73.29) was also an independent predictor for cardiovascular hospitalizations and each increase of statin cumulative dose was protective against the risk of cardiovascular hospitalization (HR 0.997, 0.994 to 0.999).

In GCA patients, pooled cardiovascular comorbidities (CAD, HF or CA) (HR 6.2, 2.0 to 19.2), age over 77 (HR 5.0, 1.40 to 17.53) and cumulative statins DDD (HR 0.993, 0.986 to 0.999) were independent predictors for cardiovascular hospitalizations (Table 4). Each DDD of statin cumulative dose carried a 0.7% decreased risk of cardiovascular hospitalization. These results remained stable when DM or exposure to antihypertensive drugs before index date was included in the model (data not shown). Diabetes mellitus may also be an independent predictor of CV hospitalization (HR 4.5, 0.99-20.78, p=0.051) but this remains to be confirmed in larger cohorts as the number of patients (n=5) and events were limited. These same variables were also independent predictors when outcome was cardiovascular hospitalizations or death of any cause. .

In GCA patients, 0/28 taking statins for more than 3 months after index date *versus* 18/75 not taking statins had a cardiovascular hospitalization (RR 0.07, 0.004 to 1.14; P=0.06) and 0/25 taking PAI for more than 3 months after index date had a cardiovascular hospitalization versus 18/78 (RR 0.08, 0.005 to 1.32; P=0.08). Twelve patients had been exposed both to statins and PAI.

Discussion

In this retrospective, population-based study, after the first month of treatment, incident GCA patients were at high risk for cardiovascular hospitalizations, 6-years overall mortality was

1
2
3 not increased in GCA patients compared to controls and exposure to statins and/or PAI were
4 associated with a reduced risk of cardiovascular hospitalization in GCA patients. As previous
5 studies focused on the effect of statin on GCA course [41,42], the originality of our work, is
6 we focus on the effect of sustain exposure to statins on cardiovascular risk in GCA patients.
7

8
9
10 Ray et al reported an increased risk of CAD in GCA patients (HR 1.9, 95%CI 1.2 to 2.7)
11 compared to matched-controls [27] in a study using a large health care administrative
12 database and including only patients over 66 years. Bengtsson *et al.* reported that the
13 incidence of myocardial infarction and strokes among 90 GCA patients was not higher than
14 expected [43]. Gonzalez-Gay *et al.* reported a 9% incidence rate of CAD among 210 biopsy-
15 proven GCA patients diagnosed during a 20-years period [20] with a mean follow up of 60
16 months. The French GRAGC (*groupe de recherche sur l'artérite à cellules géantes*) study
17 estimated CAD incidence at 2.8%. This included both angina pectoris and myocardial
18 infarction and follow-up was restricted to 2 years [22]. A recent epidemiological study, using
19 The Health Improvement Network database, reported a doubling of the risk of myocardial
20 infarction among GCA patients compared to controls (HR: 2.06; CI, 1.72 to 2.46). We found
21 a crude hazard ratio equal to 4.9 with a very large confidence interval (1.52 to 15.77) due to
22 the limited size of the study. Therefore, our results should not be considered very different
23 from those of Tomasson et al.
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

42 Overall, our study differs from others as it provides new information on CVD requiring
43 hospitalization in GCA patients aged over 50 years, including heart failure and cardiac
44 arrhythmia, by a direct comparison with matched, disease-free (no vasculitis, no PMR, no CS)
45 controls with a long follow-up and a very low attrition rate.
46
47
48
49
50

51 There is a debate on how GCA impacts cardiovascular mortality rates. Gonzalez-Gay *et al.*
52 reported that mortality due to CAD in GCA is not much higher than that reported in the
53 Spanish population over 50 years [20]. Others found an increased risk of cardiovascular
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 morbidity and mortality [24,25,44]. Nordborg *et al.* showed that GCA patients had an
4 increased risk of dying from CVD during the few months after diagnosis [28]. Uddhammar *et*
5 *al.* reported an increased mortality in GCA patients due to cardiovascular complications,
6 including CAD [26]. In our study, we did not have access to the exact cause of death, thus we
7 could not measure the mortality related to CVD. However, we did not identify any difference
8 in the all-cause mortality between GCA patients and controls.
9

10
11
12
13
14
15
16 Another limitation of our study is the limited information on cardiovascular risk factors in the
17 FNHIS database. Only age, gender, diabetes mellitus and previous CVD are recorded.
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
However, taking into account traditional cardiovascular risk factors in the calculus of adjusted
hazard ratios had only a minimal impact on the results in Tomasson's study. Previously,
hypertension was found to be a predictor for stroke [45], aortic aneurysm [11], CAD [20] and
CVD [26] in GCA patients. Dyslipidemia was associated with an increased risk of stroke [45].
Tobacco use [7] and male gender [26] were associated with an increased risk of CVD. Age
was associated with an increased risk of CAD [20]. These data suggest that tight control of
risk factors for CVD should be promoted in GCA patients.

Our study adds original data on a possible striking, protective effect of statins on the risk of
hospitalization for CVD in GCA patients. This result was maintained when considering other
combined outcomes, and when adjusting the analysis on the presence of diabetes mellitus. RR
remained unchanged after excluding patients exposed to PAI, though we loss the statistical
significance due to loss of power. To the best of our knowledge, this is the first study
evaluating the relation between cumulative statins exposure and cardiovascular
hospitalizations in incident GCA patients. Our results question the pertinence of a systematic
use of statins in GCA patients. However, this should be supported by prospective
interventional studies.

1
2
3 A beneficial effect of aspirin on ischemic events has been previously reported in GCA
4 patients and aspirin should be prescribed to all GCA patients according to EULAR
5 recommendations [46]. A recent meta-analysis has confirmed this protective effect [47],
6
7 though other authors did not confirm it [48]. The magnitude of aspirin effect in our study is
8
9 very impressive and –in our opinion- increases the strength of the recommendation of aspirin
10
11 prescription in GCA patients in the perspective of a global prevention of cardiovascular risk.
12
13 However, the benefit-to-risk ratio of a prescription generalized to GCA patients with no
14
15 traditional cardiovascular risk factor at diagnosis should be clearly evaluated through
16
17 prospective randomized studies.
18
19
20
21
22

23
24 Our study showed an increased frequency of hospitalizations for HF and for cardiac arrhythmia
25
26 in GCA patients (5.8% and 3.9%, respectively). These findings are consistent with those of
27
28 previous large pharmacoepidemiologic studies showing that CS exposure is an independent
29
30 risk factor for heart failure [15,16], AF or flutter [17]. Of note, these patients had no other
31
32 acute CVD concomitant to heart failure or cardiac arrhythmia. These events requiring
33
34 hospitalization were more frequent than those due to pooled atherosclerotic diseases.
35
36 Therefore, more attention should be paid to the prevention of these events.
37
38

39
40 It is unclear why we did not identify strokes in GCA patients during follow-up as we did in
41
42 the control group. It could be because we only took into account cardiovascular
43
44 hospitalizations occurring later than 1 month after diagnosis when strokes mostly occur in the
45
46 early course of the disease [21]. Of note, in a recent French population-based study, strokes
47
48 occurred at GCA diagnosis in 4/57 GCA patients and in 2/57 at 2 and 3 years [49]. In the
49
50 previously quoted UK population based study, the overall risk of cerebro-vascular accident
51
52 was high (HR = 3.93) in the month after GCA diagnosis but it was then only modestly
53
54 increased (HR=1.28) [23]. Our study had not the power to detect such a small risk increase.
55
56 We can not, with our data, presume if the protective effect of statins is due to an improvement
57
58
59
60

1
2
3 of the lipid profile rather than due to a positive impact on vascular inflammation or on
4
5 endothelial dysfunction by immunoregulatory effects [31].
6

7
8 Our findings must be interpreted in light of some limitations. First, we have to discuss the
9
10 possibility of a classification bias. Due to French laws on privacy, we had no access to clinical
11
12 and histological data in order to personally check the diagnosis of GCA using ACR criteria
13
14 [50] or the accuracy of DRGs codes and LTD codes used to identify CVD and comorbidities
15
16 in our study. This is a common limitation of studies using administrative databases. Secondly,
17
18 as stated above, we were not able to adjust the cardiovascular hospitalization risk on various
19
20 potential confounders, especially heredity, body mass index, dyslipidemia or smoking habits.
21
22 However, this limitation cannot invalidate the observation that GCA patients are a population at
23
24 high risk for cardiovascular hospitalization. For the same ground, we also could not
25
26 demonstrate that the lowered cardiovascular hospitalization risk on statins/anti-platelet drugs
27
28 was independent from these CVD risk confounders. However, statins are usually prescribed
29
30 for people at higher CVD risk, and aspirin treated GCA patients presented generally more
31
32 cardiovascular risk factors [23,51]. Consequently, the protective effect of statins/PAI is rather
33
34 expected to increase –not to decrease- after adjustment on these factors. Thirdly, our sample
35
36 of GCA patients remains limited. Therefore, we could not refine the respective effect of each
37
38 comorbidity or prescribed drug on the occurrence of cardiovascular events. Age effect could
39
40 not be better described than by using the median as a cut-off value. At last, the restriction of
41
42 our study to cardiovascular events occurring later than 1 month after index date may have
43
44 underestimated the relative risk of cardiovascular hospitalizations in GCA patients, as some
45
46 of these events may be directly due to atherosclerosis.
47
48
49
50
51

52
53 Overall, our study shows that older GCA patients and those suffering from cardiovascular
54
55 comorbidities present a high risk of cardiovascular hospitalization occurrence after the initial
56
57 phase of the disease and should be closely monitored to prevent subsequent CVD. This proves
58
59
60

1
2
3 that there is an unmet need of cardiovascular prevention in GCA patients. As statins and PAI
4 seem highly efficient to prevent major cardiovascular events in this population, the systematic
5 use of both drugs, either alone or combined, should be prospectively evaluated.
6
7
8
9

10 11 12 13 14 **Acknowledgements**

15
16
17
18 We thank Mathieu Causse for his technical support.
19
20

21 22 23 **Conflict of interest statement**

24
25
26
27 The authors declare no conflict of interest for this work.
28
29
30
31
32

33 34 **Funding statement**

35
36
37
38 No funding
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979 Jan;59(1):8–13.
2. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986 Nov 28;256(20):2835–8.
3. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study--30 years of follow-up. *Hypertension*. 1989 Jan 5;13(5 Suppl):I13.
4. Gran JT, Myklebust G. The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987-94. *J Rheumatol*. 1997 Sep;24(9):1739–43.
5. Barrier J, Pion P, Massari R, Peltier P, Rojouan J, Grolleau JY. [Epidemiologic approach to Horton's disease in the department of Loire-Atlantique. 110 cases in 10 years (1970-1979)]. *Rev Med Interne*. 1982 Mar;3(1):13–20.
6. Machado EB, Gabriel SE, Beard CM, Michet CJ, O'Fallon WM, Ballard DJ. A population-based case-control study of temporal arteritis: evidence for an association between temporal arteritis and degenerative vascular disease? *Int J Epidemiol*. 1989 Dec;18(4):836–41.
7. Duhaut P, Pinede L, Demolombe-Rague S, Loire R, Seydoux D, Ninet J, et al. Giant cell arteritis and cardiovascular risk factors: a multicenter, prospective case-control study.

- 1
2
3 Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. *Arthritis Rheum.* 1998
4
5 Nov;41(11):1960–5.
6
7
8
9 8. Evans JM, Bowles CA, Bjornsson J, Mullany CJ, Hunder GG. Thoracic aortic aneurysm
10 and rupture in giant cell arteritis. A descriptive study of 41 cases. *Arthritis Rheum.* 1994
11 Oct;37(10):1539–47.
12
13
14
15
16 9. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and
17 dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med.*
18 1995 Apr 1;122(7):502–7.
19
20
21
22
23
24 10. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell
25 arteritis. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):261–71.
26
27
28
29 11. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Piñero A, Pego-Reigosa R, Llorca J, Hunder GG.
30 Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from
31 northwestern Spain: a population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2004
32 Nov;83(6):335–41.
33
34
35
36
37
38
39 12. Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular
40 system? *Postgraduate Medical Journal.* 1994 Dec 1;70(830):863–70.
41
42
43
44 13. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of
45 glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002 Oct;96(1):23–43.
46
47
48
49
50 14. Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular
51 risk? *Cardiovasc Res.* 2004 Nov 1;64(2):217–26.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 15. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al.
4 Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a
5 population based case-control study. *Heart*. 2004 Aug;90(8):859–65.
6
7
- 8
9
10 16. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is
11 associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004 Nov
12 16;141(10):764–70.
13
14
- 15
16
17 17. Christiansen CF, Christensen S, Mehnert F, Cummings SR, Chapurlat RD, Sørensen HT.
18 Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based, case-
19 control study. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 12;169(18):1677–83.
20
21
- 22
23
24 18. Rienstra M, Van Gelder IC. Are glucocorticoids a treatment or a risk factor? *Nat Rev*
25 *Cardiol*. 2010 Mar;7(3):122–3.
26
27
- 28
29
30 19. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed
31 glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ*.
32 2012;345:e4928.
33
34
- 35
36
37 20. Gonzalez-Gay MA, Rubiera G, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Pego-Reigosa R, Gonzalez-
38 Juanatey C, et al. Ischemic heart disease in patients from Northwest Spain with biopsy
39 proven giant cell arteritis. A population based study. *J Rheumatol*. 2005 Mar;32(3):502–
40 6.
41
42
- 43
44
45 21. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Pego-Reigosa R, Lopez-
46 Diaz MJ, Vazquez-Triñanes MC, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of
47 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2009
48 Jul;88(4):227–35.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
22. Le Page L, Duhaut P, Seydoux D, Bosshard S, Ecochard R, Abbas F, et al. [Incidence of cardiovascular events in giant cell arteritis: preliminary results of a prospective double cohort study (GRACG)]. *Rev Med Interne*. 2006 Feb;27(2):98–105.
 23. Tomasson G, Peloquin C, Mohammad A, Love TJ, Zhang Y, Choi HK, et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014 Jan 21;160(2):73–80.
 24. Crow RW, Katz BJ, Warner JEA, Alder SC, Zhang K, Schulman S, et al. Giant cell arteritis and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Mar;64(3):365–9.
 25. Neshar G, Sonnenblick M, Friedlander Y. Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: a 15-year survey of 43 patients. *J Rheumatol*. 1994 Jul;21(7):1283–6.
 26. Uddhammar A, Eriksson A-L, Nyström L, Stenling R, Rantapää-Dahlqvist S. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. *J Rheumatol*. 2002 Apr;29(4):737–42.
 27. Ray JG, Mamdani MM, Geerts WH. Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults. *Heart*. 2005 Mar;91(3):324–8.
 28. Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *BMJ*. 1989 Aug 26;299(6698):549–50.
 29. González-Gay MA, Blanco R, Abreira V, García-Porrúa C, Ibáñez D, García-Pais MJ, et al. Giant cell arteritis in Lugo, Spain, is associated with low longterm mortality. *J Rheumatol*. 1997 Nov;24(11):2171–6.

- 1
2
3 30. Nueninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL, Matteson EL.
4 Mortality of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-
5 artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50
6 years. *Arthritis Rheum.* 2003 Dec;48(12):3532–7.
7
8
9
10
11
12 31. Pugnet G, Sailler L, Bourrel R, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Is Statin Exposure
13 Associated with Occurrence or Better Outcome in Giant Cell Arteritis? Results from a
14 French Population-based Study. *J Rheumatol.* 2014 Dec 15;
15
16
17
18
19
20 32. Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and
21 valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus.
22 *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Dec;19(12):1256–62.
23
24
25
26
27
28 33. Fournier J-P, Sommet A, Bourrel R, Oustric S, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, et al. Non-
29 steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification:
30 a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Nov;68(11):1533–40.
31
32
33
34
35
36 34. Dupouy J, Fournier J-P, Jouanjus E, Palmaro A, Poutrain J-C, Oustric S, et al. Baclofen
37 for alcohol dependence in France: Incidence of treated patients and prescription patterns-
38 A cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 Oct 1;
39
40
41
42
43 35. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V.
44 Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national
45 safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 Sep 17;
46
47
48
49
50
51 36. Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative
52 effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users:
53 a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol*
54 *Drug Saf.* 2013 Dec 2;
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
37. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Nov;106(11):570–85.
 38. Charroin C, Abelin-Genevois K, Cunin V, Berthiller J, Constant H, Kohler R, et al. Direct costs associated with the management of progressive early onset scoliosis: estimations based on gold standard technique or with magnetically controlled growing rods. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014 Sep;100(5):469–74.
 39. Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, Bourrel R, Allaria-Lapierre V, Loï R, et al. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain*. 2009 Jan;141(1-2):14–8.
 40. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004 May 15;23(9):1351–75.
 41. Narváez J, Bernad B, Nolla JM, Valverde J. Statin therapy does not seem to benefit giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Apr;36(5):322–7.
 42. Schmidt J, Kermani TA, Muratore F, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Statin Use in Giant Cell Arteritis: A Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2013 Apr 1;
 43. Bengtsson BA, Malmvall BE. Prognosis of giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. A follow-up study on ninety patients treated with corticosteroids. *Acta Med Scand*. 1981;209(5):337–45.
 44. Graham E, Holland A, Avery A, Russell RW. Prognosis in giant-cell arteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Jan 24;282(6260):269–71.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
45. Pego-Reigosa R, Garcia-Porrúa C, Piñeiro A, Dierssen T, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Predictors of cerebrovascular accidents in giant cell arteritis in a defined population. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6 Suppl 36):S13–7.
 46. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):318–23.
 47. Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Narvaez J, Muñoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: A cumulative meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2014 Mar 22;
 48. Narváez J, Bernad B, Gómez-Vaquero C, García-Gómez C, Roig-Vilaseca D, Juanola X, et al. Impact of antiplatelet therapy in the development of severe ischemic complications and in the outcome of patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jun;26(3 Suppl 49):S57–62.
 49. Samson M, Jacquin A, Audia S, Daubail B, Devilliers H, Petrella T, et al. Stroke associated with giant cell arteritis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2014 Apr 29;
 50. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1122–8.
 51. Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1332–7.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

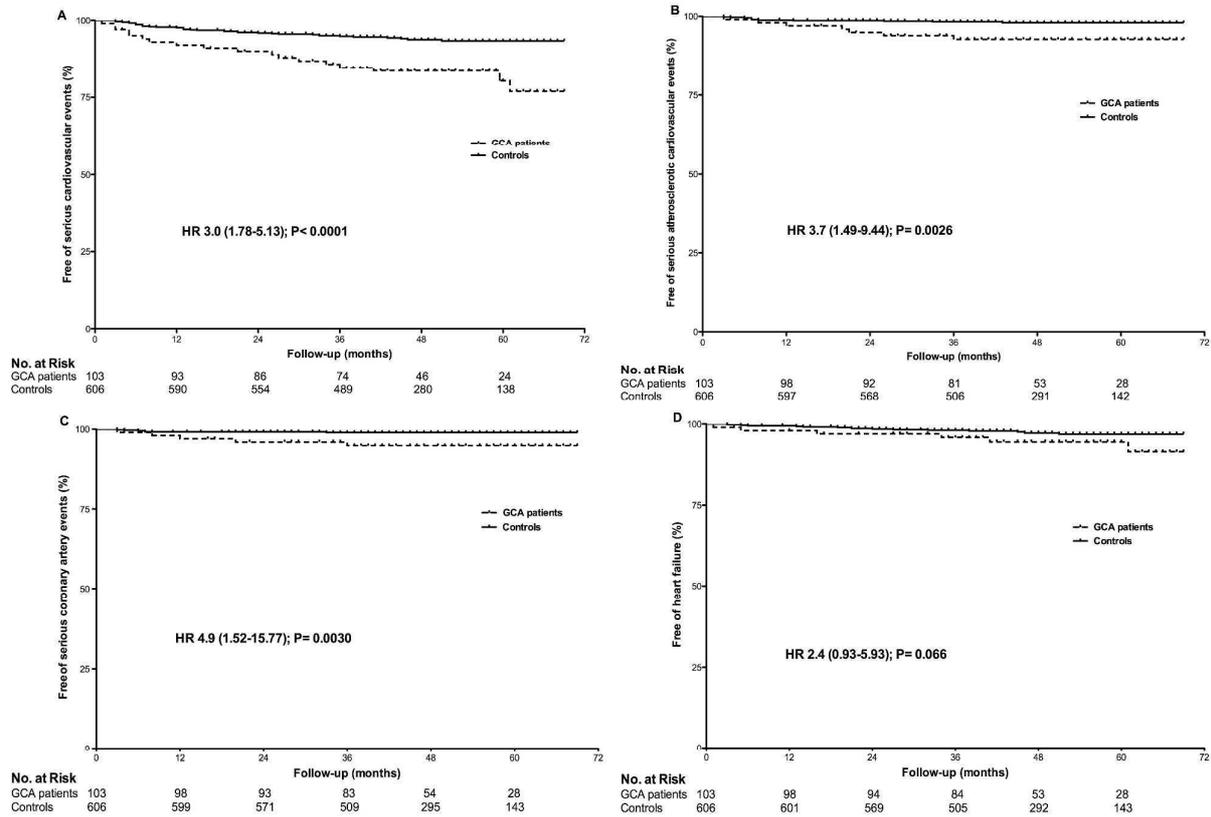


Figure 1. Kaplan-Meier analysis of the probability of an absence of cardiovascular hospitalization (stroke, coronary artery disease, peripheral artery disease, heart failure, hypertension, cardiac arrhythmias, or another cardiovascular-related hospitalization) (A), hospitalization for atherosclerotic disease (stroke, coronary artery disease or peripheral artery disease) (B), hospitalization for coronary artery disease (C) or hospitalization for heart failure (D). Survival curves were statistically tested with the log rank test. HR: hazard ratio (95% CI). GCA: giant cell arteritis.

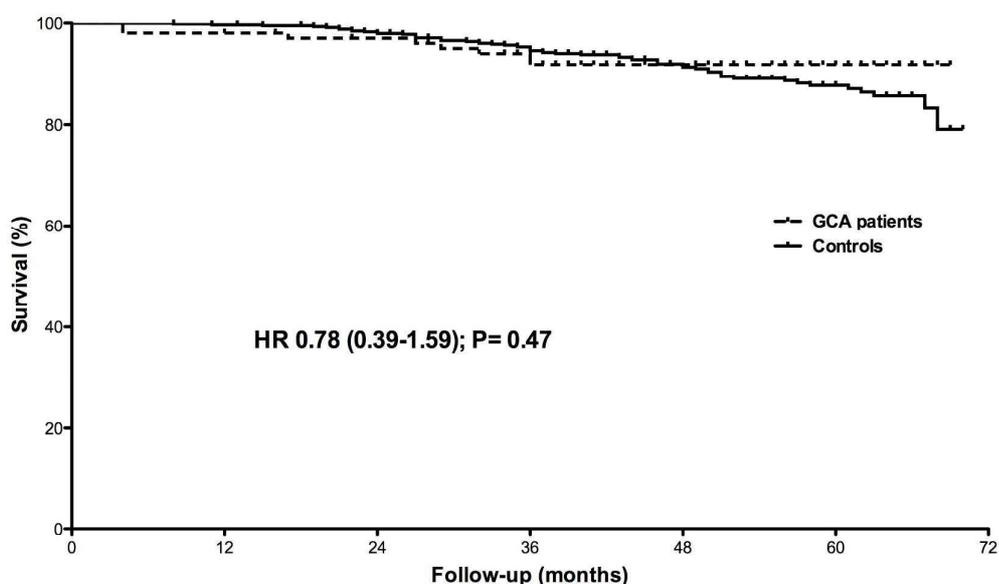


Figure 2. Survival analysis (Kaplan Meier method) among GCA patients. Survival curves were statistically tested with the log rank test. HR: hazard ratio (95% CI). Deaths occurring during the first month of treatment were not recorded. GCA: giant cell arteritis.

Table 1. Baseline characteristics of incident giant cell arteritis patients and disease-free controls.

	GCA n=103	Controls n=606	P
Age, mean, median (range), years	74.8, 77 (51-91)	74.7, 77 (51-91)	0.97
Women, n (%)	80 (77.7)	469 (77.4)	0.95
Follow-up, mean \pmSD, months	48.9 \pm14.8	48.0 \pm13.1	0.56
Comorbidities, n (%)			
Diabetes mellitus	5 (4.9)	90 (14.9)	0.004
Heart failure	2 (1.9)	15 (2.5)	1.0
Coronary artery disease	4 (3.9)	24 (4.0)	1.0
Peripheral artery disease	0	15 (2.5)	0.15
Cardiac arrhythmia	5 (4.9)	53 (8.8)	0.22
Stroke	0	8 (1.3)	0.61
Other cardiovascular disease	1 (1.0)	4 (0.7)	0.54
Medications use, n (%)			
Platelet aggregation inhibitors	19 (18.5)	103 (17.0)	0.72
<i>Aspirin</i>	16 (15.5)	80 (13.2)	0.52
Statin	28 (27.2)	142 (23.4)	0.41
Antihypertensive drugs	57 (55.3)	303 (50.0)	0.32
<i>ACE-inhibitor</i>	11 (10.7)	85 (14.0)	0.36
<i>ARA II therapy</i>	22 (22.3)	115 (19.0)	0.43
<i>Other antihypertensive drugs</i>	29 (28.2)	219 (36.1)	0.12
Anti-arrhythmic drugs	5 (4.9)	51 (8.4)	0.22
Antithrombotic agents	3 (2.9)	47 (7.8)	0.09

GCA: giant cell arteritis, ACE: angiotensin-converting enzyme, ARA: angiotensin receptor antagonists, SD: standard deviation

Table 2. Proportions of incident giant cell arteritis patients and disease-free controls hospitalized for cardiovascular disease more than 1 month after index date.

Hospitalization for	GCA patients n=103	Controls n=606	P (Log-rank test)
Any cardiovascular disease, <i>n</i> (%)	18 (17.5)	35 (5.8)	<0.0001
Atherosclerotic cardiovascular disease	7 (6.8)	11 (1.8)	0.003
• Strokes	0	4 (0.7)	1
• Coronary artery disease	5 (4.9)	6 (1.0)	0.003
• Peripheral arterial disease	2 (1.9)	1 (0.2)	0.057
Heart failure	6 (5.8)	15 (2.5)	0.066
Hypertension	0	2 (0.3)	1
Cardiac arrhythmia	4 (3.9)	6 (1.0)	0.044
Others	1 (1.0)	1 (0.2)	0.27

Table 3. Predictors for cardiovascular hospitalizations (strokes, coronary artery disease, peripheral artery disease, heart failure, hypertension, cardiac arrhythmia, or another cardiovascular-related hospitalization) in the overall population.

	HR (95% CI)	P value	Adjusted HR (95% CI)	P value
Age over 77 years	5.0 [2.44–10.23]	<0.0001	4.4 [2.11–8.97]	<0.0001
Males	1.6 [0.90–2.86]	0.11		
Giant Cell Arteritis	3.2 [1.84–5.72]	<0.0001	3.4 [1.95–6.13]	<0.0001
Diabetes mellitus	1.6 [0.78–3.10]	0.21	2.0 [0.99–4.07]	0.054
Cardiovascular comorbidities				
-Coronary artery disease	1.4 [0.44–4.50]	0.57		
-Heart failure	1.9 [0.47–7.95]	0.36		
-Strokes	1.8 [0.25–12.85]	0.57		
-Peripheral artery disease	0.9 [0.12–6.37]	0.90		
-Cardiac arrhythmia	1.6 [0.70–3.84]	0.25		
Antihypertensive drugs	1.1 [0.64–1.89]	0.90		
Antithrombotic agents	1.2 [0.43–3.32]	0.73		
Statins since index date (DDD)	0.996 [0.994–0.998]	0.0007	0.998 [0.996–0.999]	0.0057

HR: hazard ratio, CI: confidence interval, GCA: giant cell arteritis, DDD: defined daily dose

Table 4. Predictors for cardiovascular hospitalizations (strokes, coronary artery disease, peripheral artery disease, heart failure, hypertension, cardiac arrhythmia, or another cardiovascular-related hospitalization) in 103 incident giant cell arteritis patients.

	HR (95% CI)	P value	Adjusted HR (95% CI)	P value
Age over 77 years	5.8 [1.67–20.01]	0.0057	5.0 [1.40–17.54]	0.013
Males	1.3 [0.47–3.70]	0.60		
Cardiovascular comorbidities	7.1 [2.43–20.52]	0.0003	6.2 [2.0–19.24]	0.0016
Exposure to antihypertensive drugs	2.4 [0.84–6.62]	0.10		
Statins exposure during GCA course (DDD)	0.99 [0.99–0.999]	0.027	0.993 [0.986–0.999]	0.0467

GCA: giant cell arteritis, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, DDD: defined daily dose, cardiovascular comorbidities is a composite variable including: comorbidities of coronary heart disease, heart failure, cardiac arrhythmias. Only variables associated to the risk of cardiovascular hospitalization with a *P* value < 0.05 in the univariate models were included in the multivariate models due to the limited number of outcome events (n=18).

Supplementary appendix 1: Definitions of cardiovascular and metabolic comorbidities by combinations of ICD-10th codes, GHS codes and/or delivered drugs ATC codes

Comorbidity	ICD-10 th code		GHS code		ATC code
Diabetes	E10-11	Or	3901-3902	And/or	Insulin (A10A), oral-blood-glucose-lowering drugs (A10B)
Hypertension	I10	Or	1675	And/or	Anti-hypertensive drugs (C02), diuretics (C03), β blockers (C07), calcium channel blockers (C08), ACE inhibitors and angiotensin antagonists (C09)
Stroke	I60-I69	Or	9-10,163-64,170-173		
Coronary artery disease	I20-I25	Or	1403-06, 1429, 1650-57, 1660-61, 1676-77, 1681-88, 1692, 8256, 8319		
Peripheral artery disease	I70-I79	Or	1413-20, 1671-72		
Heart failure	I50-I51	Or	1120, 1421, 1666-67		
Cardiac arrhythmia	I44-I45, I47-I49	Or	1421-23, 1427-28, 1664-65, 1689-90, 8042-43	And/or	Cardiac glycosides (C01A), Antiarrhythmics, class I and III (C01B)
Other	I05-I09, I30-I49				

ICD: international classification of diseases 10th version (see <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>); GHS: "Groupe Homogène de Séjour", that is homogenous groups of hospital stays (see <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/documentation-technique/t2a-ccam-et-lpp/fichier-des-ghs-version-20-mars-2014.php>); ATC: Anatomical Therapeutic and Chemical classification system

Supplementary appendix 2: the definitions and ICD-10th codes and GHS codes and ATC for cardiovascular hospitalizations

	Hospitalization	ICD-10 th code	GHS code	ATC code
Hypertension	Yes		1675	And Anti-hypertensive drugs (C02), diuretics (C03), β blockers (C07), calcium channel blockers (C08), ACE inhibitors and angiotensin antagonists (C09)
Stroke	Yes	I60-I69	Or 9-10, 163-64, 170-173	
Coronary artery disease	Yes	I20-I25	Or 1403-06, 1429, 1650-57, 1660-61, 1676-77, 1681-88, 1692, 8256, 8319	
Peripheral artery disease	Yes	I70-I79	Or 1413-20, 1671-72	
Heart failure	Yes	I50-I51	Or 1120, 1421, 1666-67	
Cardiac arrhythmias	Yes	I44-145, 147-149	Or 1421-23, 1427-28, 1664-65, 1689-90, 8042-43	And/or Cardiac glycosides (C01A), Antiarrhythmics, class I and III (C01B)
Other	Yes	I05-109, 130-149		

Hospitalization in a cardiology unit, a stroke unit, a cardiothoracic surgery department, a neurosurgery unit or an intensive care unit; ICD: international classification of diseases 10th version (see <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>); GHS: "Groupe Homogène de Séjour", that is homogenous groups of hospital stays (see <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/documentation-technique/t2a-ccam-et-lpp/fichier-des-ghs-version-20-mars-2014.php>); ATC: Anatomical Therapeutic and Chemical classification system

CONCLUSION

La pharmacologie des inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase nous apprend que nombre de leurs mécanismes pléiotropiques pourraient jouer un rôle d'immunomodulation dans les vascularites et notamment dans l'artérite à cellules géantes en inhibant les voies physiopathologiques principales connues de cette maladie (cellules dendritiques, activation lymphocytaire T, IL1 β , IL-6 et IL-17...). Toutefois, alors que ces effets sont bien démontrés *in vitro*, sur des modèles animaux ou chez le sujet sain, la question de l'existence d'un effet clinique reste ouverte compte tenu d'une qualité méthodologique insuffisante des études existantes. Les travaux présentés dans cette thèse valident l'utilité et la faisabilité d'une approche pharmaco-épidémiologique de cette question et apportent des informations nouvelles. Notre travail a tout d'abord montré la faisabilité d'études à partir des bases de données de l'Assurance maladie pour l'étude de l'ACG par la création et le suivi d'une cohorte de cas incidents. Il a aussi décrit la durée du traitement par corticoïdes en population générale en Midi-Pyrénées dans cette maladie. Lorsque nous avons commencé cette thèse, notre équipe était la première en France à développer ce type de recherche pharmaco-épidémiologique à partir des bases de remboursement de la CNAM dans les maladies auto-immunes et notamment dans l'ACG. Au niveau international très peu d'études sur l'ACG utilisaient pour support une base médico-administrative, canadienne ou anglaise en l'occurrence (306,460). Peu de données de description en population générale de l'évolution de l'ACG et l'exposition médicamenteuse dans la « vraie vie » étaient disponibles. Ce constat était un des arguments qui a motivé l'élaboration de ces travaux. D'autre part il était important de

disposer de données françaises en population générale sur cette maladie. En effet les problématiques peuvent être dissemblables entre les pays, en raison de différences entre les modalités de recours aux soins, les systèmes de santé, les habitudes de prise en charge...

Si, contrairement à une étude récemment publiée (403), nous n'avons pas mis en évidence d'effet protecteur des statines sur la survenue de l'ACG, il pourrait exister un bénéfice sur la rapidité du sevrage en corticoïdes chez une majorité de patients. Cette étude soulève de nouvelles questions : pourquoi cet effet disparaît-il après ? Existe-t-il un sous-groupe de patients atteints d'ACG pharmaco-résistant aux statines ? Cela ouvre de nouvelles perspectives de recherche et montre clairement que l'utilisation des statines au cours de l'artérite à cellules géantes en vue de réduire le recours à la corticothérapie ne doit pas être définitivement écartée.

Par contre les statines pourraient avoir une place importante à visée de prévention cardiovasculaire globale dans l'artérite à cellules géantes. La preuve de l'efficacité clinique de ce médicament dans cette indication (hors ACG) n'est plus à faire en prévention primaire chez les patients avec un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire ou bien ayant des antécédents de coronaropathie ou d'accidents vasculaires cérébraux. L'artérite à cellules géantes (ou la corticothérapie, obligatoire dans cette maladie), survient en moyenne autour de 75 ans (ce qui correspond déjà à un facteur de risque indépendant cardiovasculaire). Elle apparaît comme un facteur de risque indépendant à part entière, du fait de l'inflammation systémique et artérielle et/ou à cause de l'exposition prolongée à de fortes doses de corticoïdes. Nous avons montré que l'artérite à cellules géantes représentait un facteur de risque indépendant

d'hospitalisation pour un évènement cardiovasculaire majeur, au delà d'un mois après le début de la maladie, plus de trois fois supérieur à celui d'une population contrôlée appariée sur l'âge et le sexe et ajusté sur les autres facteurs de risque cardiovasculaires disponibles (HR ajusté 3,4; IC95% [1.95–6.13]). Nous montrons également dans notre étude qu'au cours de l'artérite à cellules géantes, une exposition prolongée aux statines semble prévenir le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur, résultant en une hospitalisation (HR ajusté 0.993; IC95% [0.986–0.999]). Les statines pourraient donc prévenir la survenue des évènements cardiovasculaires majeurs dans l'artérite à cellules géantes, non pas les évènements vasculaires initiaux qui entourent le diagnostic et le début de la corticothérapie (essentiellement des accidents vasculaires cérébraux) mais plutôt les évènements cardiovasculaires (majoritairement représentés par des coronaropathies ischémiques) survenant à moyen terme (entre 4 mois et 4 ans), en sachant qu'au delà la morbi-mortalité cardiovasculaire rejoignait dans notre étude celle de la population générale.

Il existe clairement un besoin non satisfait en termes de prévention cardiovasculaire dans l'ACG. Ces résultats ouvrent donc des perspectives très intéressantes. Ils nécessitent aussi d'être confirmés dans des cohortes plus importantes et dans des essais d'intervention prospectifs avant de pouvoir émettre des recommandations définitives.

PERSPECTIVES

Ces travaux novateurs utilisant une approche pharmaco-épidémiologique par interrogation des bases de données médico-administrative dans l'ACG nécessitent maintenant d'être approfondis, d'abord par une étude de validation de l'algorithme diagnostic et ensuite en élargissant ces travaux au niveau national par l'utilisation du SNIIR-AM à l'instar de ce qui ce fait dans le PTI au sein de notre équipe (457). Etendre l'étude de l'ACG au territoire national par interrogation du SNIIR-AM et du PMSI permettra des travaux épidémiologiques d'abord : prévalence, incidence, existe-t-il un gradient nord/sud au sein du territoire français ? Nous manquons actuellement de données épidémiologiques françaises récentes sur l'ACG, les dernières disponibles datant de 1982 (298). Ensuite nous souhaitons affiner nos études des évènements cardiovasculaires graves dans cette maladie, en effet Midi-Pyrénées est réputée à plus faible risque cardiovasculaire que d'autres régions Françaises et surtout que l'Angleterre ou les Etats Unis. De plus grâce au PMSI nous pourrions préciser nos résultats et avec des effectifs bien plus grands, mettre en évidence des associations non démasquées par nos travaux par manque de puissance. Enfin au niveau national nous souhaiterions également étudier les complications infectieuses ou la survenue de cancers dans le suivi évolutif d'une ACG.

Nous souhaitons également développer des études médico-économiques grâce à ces bases de données au niveau régional puis national. Nous sommes en cours de

finalisation d'une étude « cost of illness » dans l'ACG, à partir des données dont nous disposons au niveau régional. Peu de choses sont connues sur le coût réel de cette maladie et le poids pour la société de la prise en charge de cette vascularite. Ceci est d'autant plus important que des thérapies ciblées –couteuses et pas nécessairement sûres- vont arriver dans l'arsenal thérapeutique de l'ACG (inhibiteurs de IL-6, ou de l'IL-17). Les résultats préliminaires de notre étude médico-économiques viennent d'être présentés en communication orale au dernier congrès de la SNFMI. Un abstract de ce travail est soumis pour communication au congrès 2015 de l'EULAR et au congrès international 2015 de pharmaco-économie ISPOR.

Enfin nous souhaitons valider nos travaux qui suggèrent une association protectrice d'une exposition aux statines au cours d'une ACG sur la survenue d'un événement cardiovasculaire grave. Nous souhaitons proposer une étude clinique prospective d'intervention, randomisé en double aveugle pour évaluer l'impact d'une exposition à une statine sur la survenue de complications cardiovasculaires graves dans l'ACG.

ANNEXES

FIGURES

Figure 1. La voie du mevalonate par Gazzero *et al.*

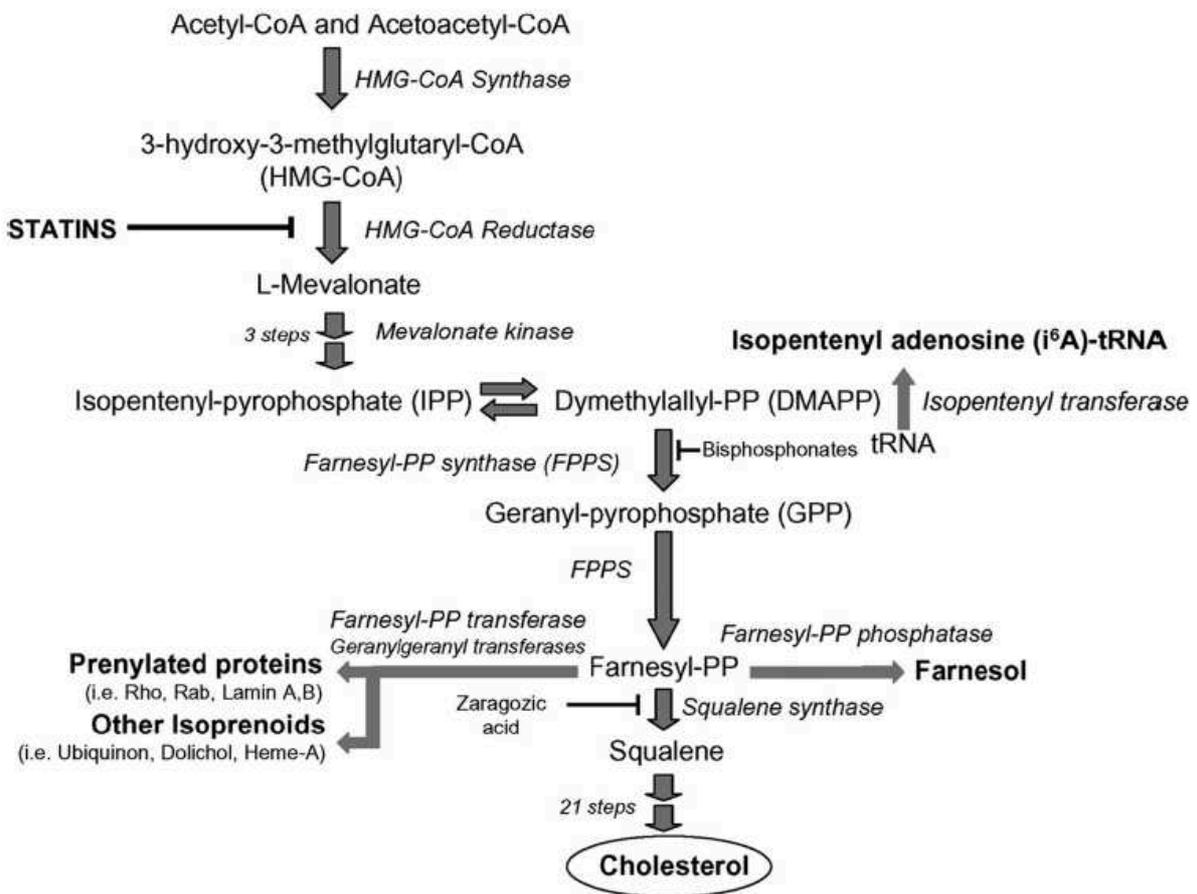
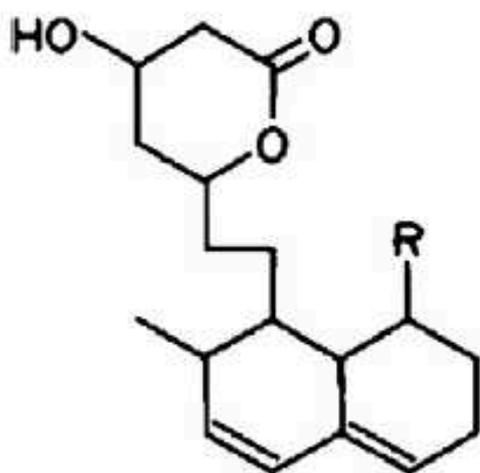
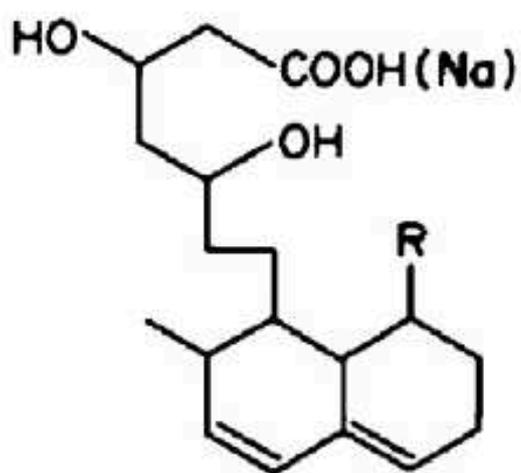


Figure 2. Structures chimiques de ML-236A et ML-236B initialement décrites par Endo *et al.*



Lactone form

ML-236A



Acid form

R : -OH

ML-236B

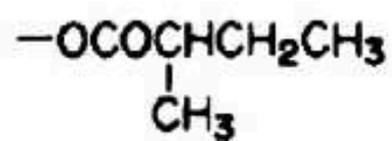


Figure 3. Le pharmacophore, exemple de la rosuvastatine.

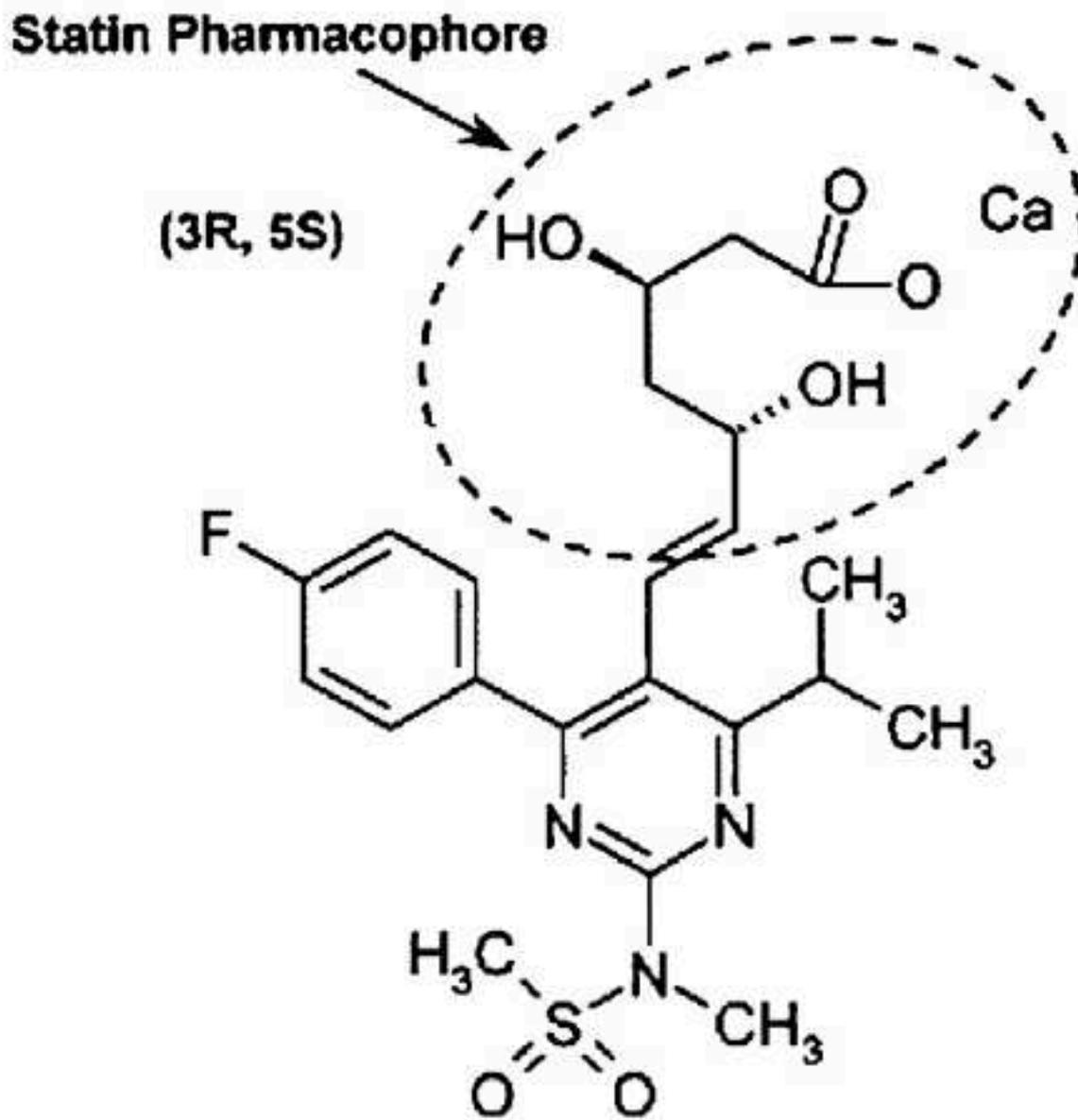


Figure 4. Structures chimiques des principales statines. La lovastatine et la simvastatine sont des pro-médicaments. La fluvastatine, atorvastatine, rosuvastatine sont des médicaments synthétisés chimiquement.

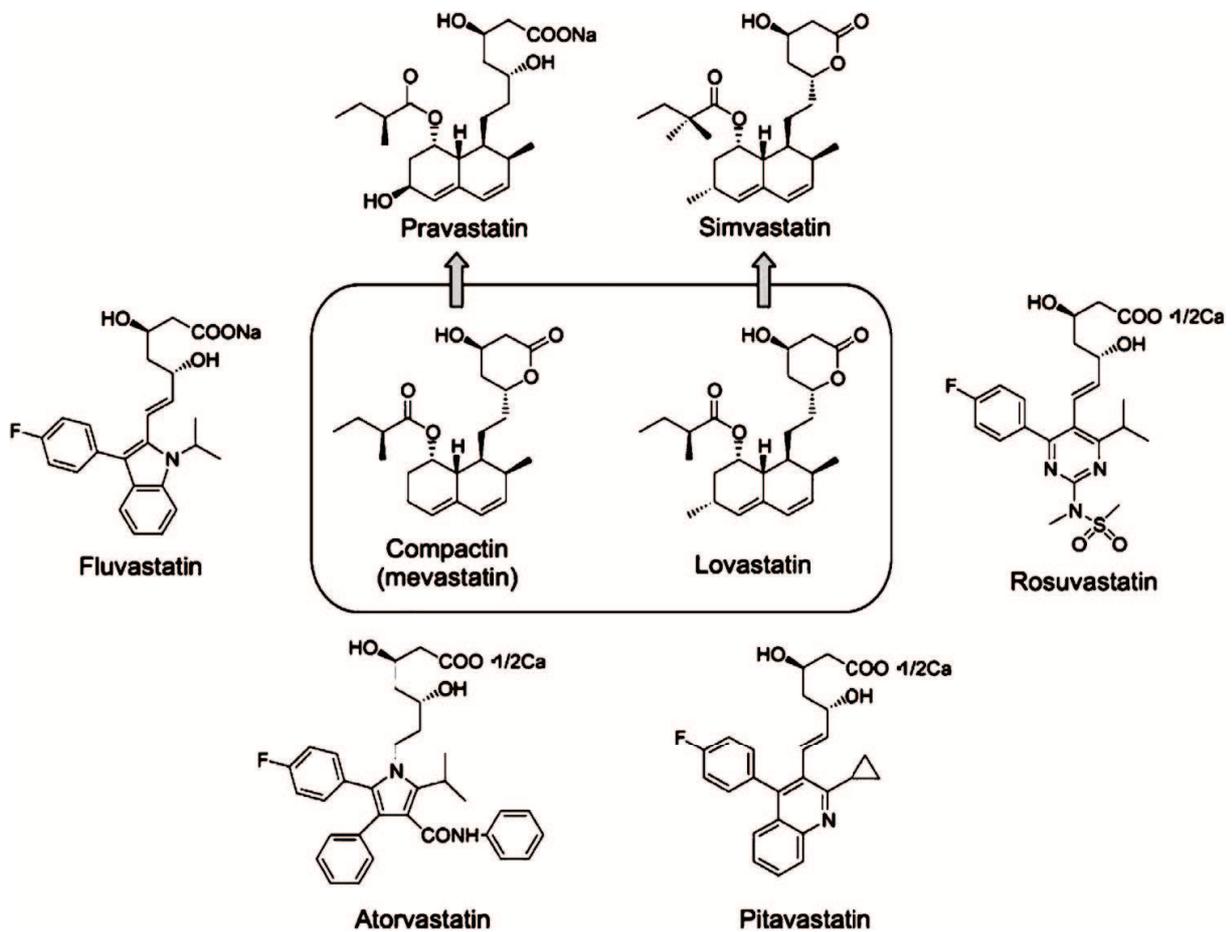
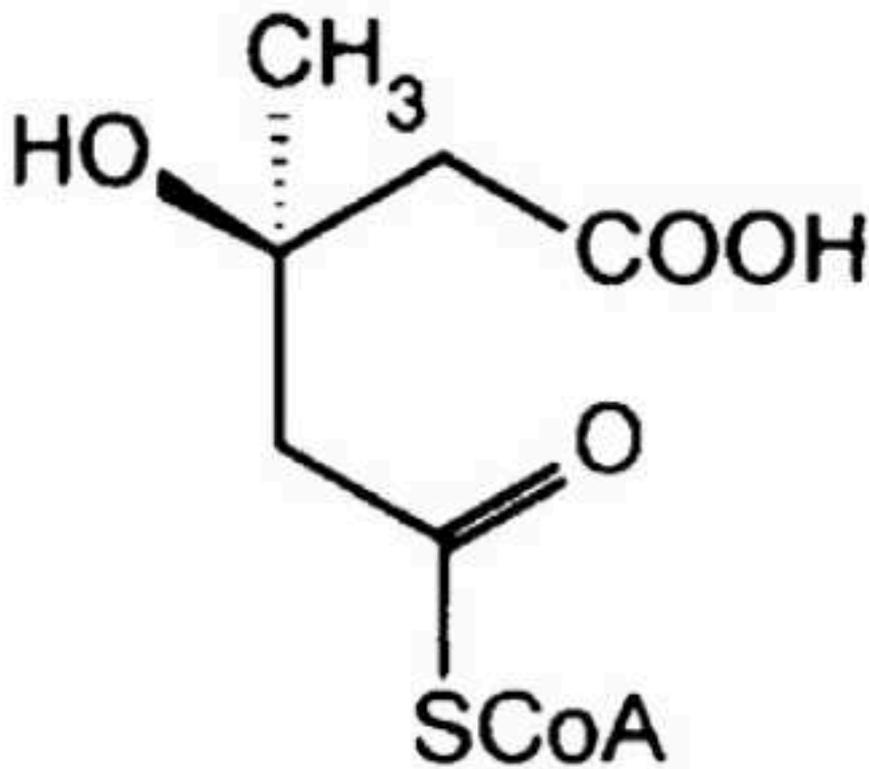
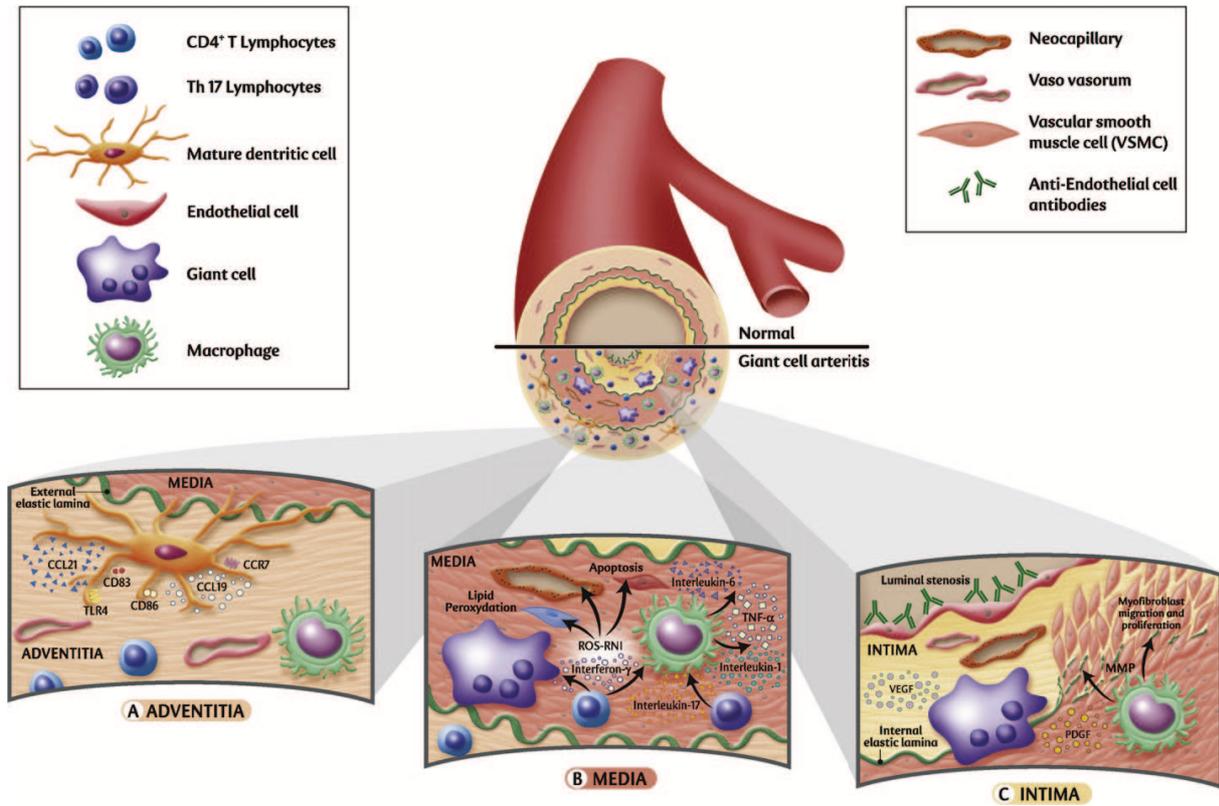


Figure 5. Structure chimique de l'HMG-CoA



HMG-CoA

Figure 6. Physiopathologie de l'artérite à cellules géantes par Ly *et al.*



TABLEAUX

Tableau 1. Pharmacocinétique des statines

	Atorvastatine	Fluvastatine	Lovastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Dose, mg	40	20-40	40	40	20-40-80	40-60
Forme	Acide ouvert	Acide ouvert	Lactone	Acide ouvert	Acide ouvert	Lactone
Prise optimale	Toute heure	Au coucher	Avec un repas (matin ou soir)	Au coucher	Toute heure	Le soir
Absorption, %	30	98	31	37	50	65-85
T _{max} , h	2-4	0,5-1,5	2-4	0,9-1,6	3-4	1,3-2,4
Biodisponibilité, %	12	10-35	<5	18	20	<5
Solubilité	Lipophile	Lipophile	Lipophile	Hydrophile	Hydrophile	Lipophile
Impact de l'alimentation sur la biodisponibilité	↘ 13	↘ 15-25	↗ 50	↗ 30	Non	Non
Liaison aux protéines	>98	>98	96-98,5	43-54	88	>95
Principale voie métabolique	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP3A4 (très peu)	CYP2C9 (très peu)	CYP3A4
Métabolites	Actifs	Actifs	Actifs	Actifs	Non	Actifs
Excrétion hépatique, %	>70	>68	>70	46-66	90	78-97
Excrétion rénale, %	2	6	30	60	10	13
T _{1/2} , h	11-30	0,5-2,3	2,5-3	0,8-3	20	1,9-3

Tableau 2. Etudes cliniques rétrospectives étudiant l'effet des statines sur la survenue, la phase initiale et l'évolution sous corticoïdes de l'artérite à cellules géantes

	Garcia-Martinez et al. 2004	Narvaez et al. 2006	Hegg et al. 2011	Schmidt et al. 2013
Patients, n	54	121	161	297
Patients sous statines, %	31	25	15	18
Statines	a, l, p, s	a, l, p, s	a, f, l, p, r, s	a, c, f, l, p, r, s
Survenu de l'artérite à cellules géante	NE	NE	NE	Effet protecteur
Inflammation au diagnostic	Pas de différence	Pas de différence	VS plus basse CRP pas d'effet	Pas de différence
Épargne cortisonique	Non	Non	NE	Non
Sevrage	Pas d'effet	Pas d'effet	NE	Pas d'effet
Rechute	Pas d'effet	Pas d'effet	NE	Pas d'effet
Prévention des accidents ischémiques précoces, < 4s	NE	Pas d'effet	NE	Pas d'effet
Suivi médian, années	2,7	3,6	NE	4

a= atrovastatine; c= cerivastatine; f= fluvastatine; l= lovastatine; p= pravastatine; r= rosuvastatine; s= simvastatine; NE= non étudié

Tableau 3. Morbidité cardiovasculaire dans l'artérite à cellules géantes

	Bengtsson et al. 1981	Caselli et al. 1988	Nueninghoff et al. 2003	Gonzalez-Gay et al. 2005	Ray et al. 2005	Le Page et al. 2006	Marie et al. 2009	Salvarani et al. 2009	Assié et al. 2011	Tomasson et al. 2014	Samson et al. 2014
Patients, n	90	166	168	210	1141	432	145	180	351	3084	57
Morbidité cardiovasculaire											
-Coronariopathies ischémiques, n	2	NE	NE	19	8,2/1000PA	12	NE	NE	NE	9,97/1000PA	NE
-AVC, n	3	12	NE	4	1,9/1000PA	20	NE	5	NE	7,97/1000PA	4
-AAP, n	2	52	21	6	1/1000PA	5	NE	NE	36	4,2/1000PA	NE
-Anévrismes/dissections, n	2	NE	30	20	1/1000PA	NE	48	NE	NE	NE	NE
Suivi médian, n	5,25	3	10	4,1	2,7	3	3,5 mois	4 semaines	2,7	4	4 semaines

AVC : accidents vasculaires cérébraux ; AAP : Accidents artériels périphériques ; PA= patients par année, NE= non étudié

Tableau 4. Mortalité cardiovasculaire dans l'artérite à cellules géantes

	Huston et al. 1978	Graham et al. 1981	Nordborg et al. 1989	Hachulla et al. 2001	Uddhammar et al. 2002	Ninan et al. 2011
Patients, n	42	90	284	133	136	225
Mortalité cardiovasculaire précoce, n	NE	6	17	NE	NE	NE
Mortalité cardiovasculaire, n	12	19	62	16	59	27
-Coronopathies ischémiques, n	8	13	NE	NE	43	11
-AVC, n	4	5	NE	NE	13	6
-AAP, n	NE	NE	NE	NE	NE	4
-Anévrysmes/dissections, n	NE	1	NE	NE	3	NE
Suivi médian, n	6	5	5	5,5	10	5,5

AVC : accidents vasculaires cérébraux ; AAP : Accidents artériels périphériques , NE : non étudié

REPNSES DES REVIEWERS D'ANNALS OF MEDICINE

30-Sep-2014

Dear Dr. Pugnet

Thank you for submitting your manuscript SANN-2014-0150 entitled "Predictors for cardiovascular hospitalizations in giant cell arteritis. Results from a French population-based study." to Annals of Medicine and allowing us to consider it for publication.

The editors have carefully considered the work, but I am sorry to inform you that it did not receive high enough priority to warrant its publication in Annals of Medicine. Unfortunately, I regret to inform you that your paper is rejected. The comments of the reviewers are included below in order for you to understand the basis for our decision. Sometimes they may be rather positive and yet we still decide not to publish. This is because we receive many more submissions than we have space for, and therefore, we have to take into account relevance to our readership, originality, and competition for space with other articles that have been recently submitted to us.

I understand the hard work that has gone into your submitted manuscript, and we hope that the attached comments will help to improve your paper if you decide to submit it elsewhere. I hope that you appreciate that our decision was based on the editorial priorities, whether the work provides novel findings and is of great interest to the readers, and not

only on the technical aspects of your work or the quality of your science. We are able to publish only a minority of the papers we receive and, accordingly, must decline many of considerable merit. I am sorry not to be bringing you better news.

I very much regret that the decision was a negative one and hope you will find a more suitable publishing forum for your paper.

Sincerely

Timo Partonen, MD
Editor-in-Chief
Annals of Medicine
annmed@informa.com

Reviewer Comments to Author:

Reviewer: 1

Your paper is interesting, the argument is important for researchers and clinicians, and data emerging from your study are needed to promote further interventional study.

The cardiovascular risk in this setting of patients need to be investigated to clarify the true risk and the adequate treatment option needed. Antirombotic therapy, the mainstream intervention in cardiovascular prophylaxis should be investigated in this special population!

Reviewer: 2

Pugnet et al describe clinical predictors for cardiovascular hospitalizations in GCA patients. Similar data has been reported in the literature previously (MI, CVA, PVD, related), although not specifically related to hospital admission for these events. They additionally report a possible benefit from use of platelet aggregation inhibitors and statin therapy but the data is limited by absence of information on several confounders. I have the following additional comments.

1. Why did the authors choose to study events beyond 1 m after GCA diagnosis when it is known/established that the hazard ratios are much higher for MI, CVA and PVD related hospitalisations in the first month after GCA diagnosis? (Tomasson et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study.)

2. It is unnecessary to include references 32-37 as they have no relevance to this current study.

3. Population source and database description:

a)what is meant by "medical acts";

b)"LTD status is requested by GPs on behalf of the patient"-do the authors mean LTD status is documented or completed by GPs?;

c)The significance of this sentence is unclear and needs to be elaborated "At the beginning of the current study, only part of the SNIIRAM data were available, corresponding to those of the workers general insurance system from the Midi-Pyrénées County, South of France, which covers 87% of the county population".

d)The authors should maintain consistency in using either

FNHIS or SNIIRAM through the paper to avoid confusion.

4. Cardiovascular and metabolic diseases of interest: Please expand GHS.

5. Outcome measures- Entire first paragraph needs to be revised for appropriate use of words eg. Use of "primary outcome measure" instead of outcome for main analysis, listing Secondary outcome measures; cause of death is not "recorded" instead of "affordable" in the database, etc.

6. Outcome measures- "Strokes, CAD, aortic aneurysms/dissections and peripheral artery stenosis are complications of GCA that occur mainly in the early course of the disease (24). GCA is usually well controlled in a few days or weeks following CS prescription". These sentences are incorrect and misleading and need to be modified/omitted. In fact the risk of aortic aneurysms and dissections is rare in the first months and multiplies manifold with duration of disease, even up to decades after diagnosis. Similarly, GCA is not well controlled within days or weeks following CS prescription, but often takes many months and even after that can be associated with high risk of recurrence/relapses/ongoing cranial or extracranial inflammation. With the above sentences mentioned, the authors choice of 1 month beyond GCA diagnosis to start detecting CVD events is still not well supported. It will be interesting to see how the results change if this duration is included.

7. Predictors for cardiovascular hospitalizations- "After excluding these patients from analysis, exposure to statins alone (n= 13) and exposure to aspirin alone (n= 9) were associated with a reduced risk of cardiovascular hospitalization (RR 0.13, 0.008 to 2.02; P=0.14 and RR 0.18, 0.01 to 2.77; P=0.22 respectively). Those differences did not achieve statistical significance, probably due to loss of power, while all those analyses achieved significance in the whole population (data not shown)."- In my opinion, this data that achieved significance may be of significance to the reader and should be included.

8. Discussion- "To our knowledge, no study has yet described the effect of exposure to statins on cardiovascular risk in GCA patients." This is not entirely but somewhat misleading. Please review and discuss findings from Semin Arthritis Rheum. 2007 Apr;36(5):322-7. Statin therapy does not seem to benefit giant cell arteritis. Narváez J et al. and J Rheumatol. 2013 Jun;40(6):910-5. Statin use in giant cell arteritis: a retrospective study. Schmidt J et al.

9. Discussion-please expand GRAGC, THIN UK

10. Non availability of traditional risk factors (hypertension, hyperlipidemia, smoking, obesity) information is a major limitation in this study as they cannot be accounted for- the authors compare their results to Tomasson et al. study but the number of patients in the current study and events are much more limited, and hence not completely comparable.

11. Although information was collected on use of anticoagulants, there is no mention on the influence of anticoagulants on the risk for CVD events. Could they be protective?

12. Discussion "Our results support the opinion of a systematic use of statins in GCA patients". This seems to be a premature conclusion, based on a single retrospective cohort study experience with small number of patients and several limitations. Moreover, these findings lost statistical significance. I would recommend toning down the strength of this statement.

LES BASES DE DONNEES DE L'ASSURANCE MALADIE FRANÇAISE : QUEL INTERET POUR LA RECHERCHE MEDICALE ?



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Review

French health insurance databases: What interest for medical research?☆

Les bases de données de l'assurance maladie française : quel intérêt pour la recherche médicale ?

G. Moulis^{a,*,b,c}, M. Lapeyre-Mestre^{b,c,d}, A. Palmaro^{b,c}, G. Pignet^{a,b,c},
J.-L. Montastruc^{b,c,d,e}, L. Sailler^{a,b,c}

^a Service de médecine interne, salle Le Tallec, CHU Toulouse Purpan, place du Dr-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b UMR 1027, université de Toulouse III, 31000 Toulouse, France

^c Inserm, UMR 1027, équipe 6 « pharmacopépidémiologie, évaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux », 31000 Toulouse, France

^d Service de pharmacologie médicale et clinique, faculté de médecine, 31000 Toulouse, France

^e Centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, de pharmacopépidémiologie et d'informations sur le médicament, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

ARTICLE INFO

Article history:
Available online xxx

Keywords:
Health Insurance
Medico-administrative databases
France
Système national d'information inter-régime
de l'assurance maladie
Échantillon généraliste des bénéficiaires

Mots clés :
Assurance maladie
Base de données médico-administrative
France
Système national d'information
inter-régime de l'assurance maladie
Échantillon généraliste des bénéficiaires

ABSTRACT

French health insurance databases are organized since 2003 into a huge digital data warehouse, the *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie* (SNIIR-AM). It covers the entire French population (65 million inhabitants). In order to facilitate studies on more frequent conditions, a random sample of 1/97th of national health system beneficiaries has been built since 2005, called the *échantillon généraliste des bénéficiaires* (EGB). The aim of this article is to describe the main characteristics of the SNIIR-AM and the EGB, to detail their accessibility according to French law, and to present their strengths and limits. It is illustrated with the most recent studies conducted in these databases. These databases include demographic, out-hospital reimbursement (including drug dispensing), medical (costly long-term diseases, occupational diseases, sick-leaves...), and in-hospital data. All these data are prospectively recorded, individualized, made anonymous and linkable. Consequently, the SNIIR-AM is a very useful data source for epidemiological, pharmacoepidemiological and health economics studies, particularly for rare diseases. The EGB is appropriate for long-term research on more frequent diseases.

© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

RÉSUMÉ

Les bases de données de l'assurance maladie sont collectées depuis 2003 dans un vaste entrepôt numérique, le *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie* (SNIIR-AM). La résultante en est une des plus grandes bases médico-administratives au monde, couvrant 65 millions de personnes. Afin de faciliter l'étude de cohortes de patients atteints de maladies plus fréquentes, un échantillon au 1/97^e des assurés à l'assurance maladie a été constitué depuis 2005 : l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). L'objectif de cette mise au point est de présenter les grandes lignes de l'architecture du SNIIR-AM et de l'EGB, leurs modalités d'accès, leurs intérêts et leurs limites. Leur potentiel en recherche médicale est illustré par les publications les plus récentes. Ces bases de données contiennent des données démographiques, les données de remboursements des prestations ambulatoires (dont les délivrances de médicaments), les données médicales des régimes de l'assurance maladie (affections de longue durée, maladies professionnelles, arrêts de travail...) et les données hospitalières issues du programme de médicalisation des systèmes d'information. Toutes ces données sont individuelles,

☆ The French version of this article is available online (see [Appendix A](#) at the end of the text).

* Corresponding author.

E-mail address: guillaume.moulis@univ-tlse3.fr (G. Moulis).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009>

0248-8663/© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

prospectivement recueillies, anonymisées et chaînables. Tout cela fait du SNIIR-AM une source de données très intéressante pour la recherche épidémiologique, pharmacoépidémiologique et en économie de la santé, particulièrement pour les maladies rares. L'EGB est particulièrement utile à l'étude des maladies plus fréquentes et sur le long terme.

© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

As in North American and other European countries, French public authorities want to develop the use of national medico-administrative databases for research. For that purpose, their accessibility to researchers is regularly improved [1–3]. This article is focused on the use of the French national health insurance system databases for medical research.

The French universal health insurance system manages, through public entities, all reimbursements of healthcare to all people affiliated to a health insurance scheme in France. Accounts management requires the generation of centralized databases, containing also administrative data. The result is one of the largest global database of medical and administrative data in the general population, covering nearly 65 million persons, far ahead of the UK's Clinical Practice Research Datalink (approximately five million persons), the Quebec Health Insurance Corporation (*Régie de l'assurance maladie du Québec*, approximately four million persons) or those of northern European countries [1]. Healthcare data are collected prospectively at the local level, and then transmitted to the National Health Insurance Fund for Salaried Workers (*Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés* [CNAMTS]) that hosts all the data in a huge digital warehouse called the National Health Insurance Inter-Scheme Information System (*Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie* [SNIIR-AM]) [1,4]. All SNIIR-AM data are linkable: it is possible to identify and to link all data corresponding to a given beneficiary among the dozen of tables contained in the SNIIR-AM.

Due to its width and to the individual, prospective and complete data recording for all beneficiaries, the SNIIR-AM is a very useful data source for medical research in the field of epidemiology, pharmacoepidemiology and health economics of rare diseases. To facilitate the building of patient cohorts for the most common diseases, a sample of 1/97th of the SNIIR-AM has been established since 2005 in order to provide a 20-year follow-up of beneficiaries. This sample is named the permanent beneficiaries sample (*échantillon généraliste de bénéficiaires* [EGB]) [4,5].

The aim of this article is to describe the main characteristics of the SNIIR-AM and the EGB architectures, to present the conditions for accessing to them and their main strengths and limitations when used for medical research. The potential of these databases in medical research is illustrated by the most recent publications.

1. Simplified architecture of the SNIIR-AM and the EGB

1.1. The SNIIR-AM

The SNIIR-AM was created in 2003 following the 1999 social security funding law [6]. Its objectives are to improve the quality of healthcare, contribute to a better management of the Health Insurance System and of public health politics, and inform health practitioners as regards their activity, accounts and prescriptions [7]. Initially consisting of only CNAMTS data (86% of insured patients), it was gradually enriched in 2009 by the data of all insured patients by linkage with information of the programme for the medicalization of information systems (*programme de médicalisation des systèmes d'information* [PMSI]) of public and private

hospitals from 2007 to 2010, and by linkage with dates of death (since 2009) [1].

Its general architecture and main recorded data are described in Fig. 1.

The inter-scheme consumption data (*données de consommation inter-régimes* [DCIR]) set includes all outpatient reimbursed health expenditures. These data are transmitted in real time by the CNAMTS and the various special insurance schemes.

This DCIR database is also linked with data from the health insurance medical service that includes information about long-term diseases (LTD), occupational accidents, and occupational diseases.

PMSI data stem from all private or public hospitals and are provided to the CNAMTS for linkage to the SNIIR-AM. Information includes the hospital identifier, the dates of start and end of stays, the diagnostic codes (one primary diagnosis, one related diagnosis and up to 30 associated diagnoses coded with the International Classification of Diseases, version ICD-10 [8]), the diagnosis-related group (*groupe homogène de malades* [GHM]) coding, the procedures (*Classification commune des actes médicaux* [CCAM] coding), the costly drugs dispensed, whether the stays occurred in a special unit (resuscitation, intensive care, neonatology or palliative care), and a score of severity for stays in intensive care units (Simplified Acute Physiology Score II). A database exists for Medicine, Surgery and Obstetrics hospitalisations (PMSI MCO for *médecine chirurgie obstétrique*), one for psychiatry (PMSI PSY for *psychiatrie*), one for home hospitalisations (PMSI HAD for *hospitalisation à domicile*), and one for after-care and rehabilitation (PMSI SSR for *soins de suite et de réadaptation*). PMSI data are updated every three months [1,4].

Demographics (age, gender, place of residence – municipality code, advantage of the Universal Health Coverage, affiliate scheme) are available in the DCIR and PMSI databases.

Data of a given individual are linked through a unique identification number named *numéro d'identification au répertoire* (NIR), which is a unique identifier for each insured person. However, the NIR is not accessible in the SNIIR-AM in order to preserve the identity of patients. It is made anonymous by a complex two-level procedure called *fonction d'occultation des informations nominatives* (FOIN), which is completely irreversible. This makes it difficult to match clinical cohort data with SNIIR-AM data (See Section 2) [1].

The depth of the SNIIR-AM is three years plus the current year. PMSI data kept by the Technical Agency for Hospitalisation Information (*Agence technique d'information sur l'hospitalisation* [ATIH]) have a sliding depth of 10 years plus the current year. The law allows conservation of successive SNIIR-AM extractions corresponding to 10 years of follow-up [7].

1.2. The EGB

The EGB has been established in 2005. It is a sample of 1/97th of insured persons in France, corresponding to 660,000 persons [4,5]. It is built by a random selection of NIRs representative of the French population by gender and by five-year increments [4]. The population of the EGB includes insured persons, whether they are receiving healthcare or not. In contrast, only individuals receiving healthcare are present in the SNIIR-AM. All health insurance schemes are included, except some special insurance schemes,

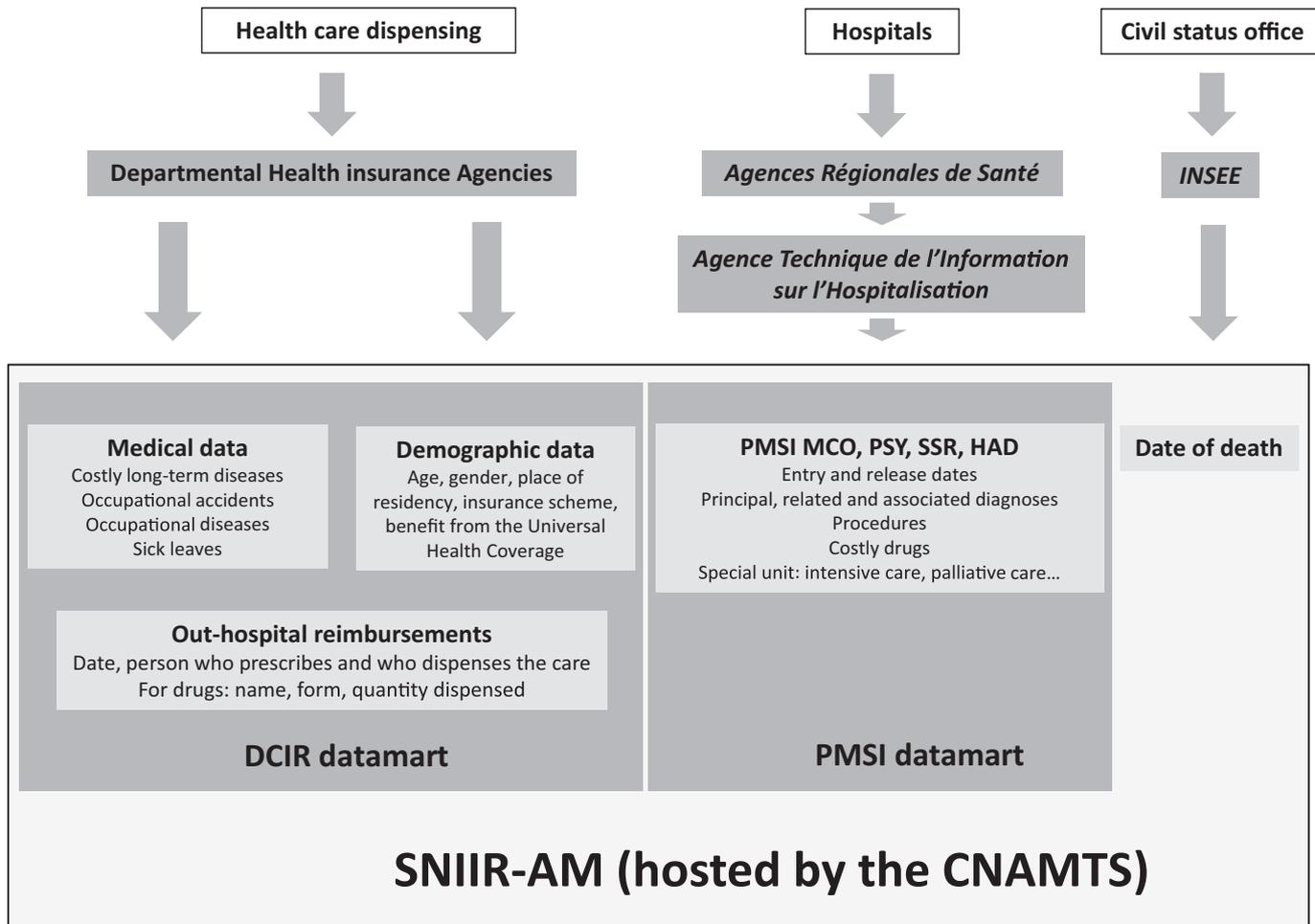


Fig. 1. Simplified architecture of the French National Health Insurance Information System. CNAMTS: *Caisse nationale de l'assurance Maladie des travailleurs salariés* (National Health Insurance Fund for Salaried Workers); DCIR: *données de consommation inter-régimes* (Inter-Scheme Consumption Data); HAD: *hospitalisation à domicile* (Home Hospitalization); INSEE: *Institut national des statistiques et des études économiques* (National Institute of Statistics and Economic Studies); MCO: *médecine, chirurgie, obstétrique* (Medicine, Surgery, Obstetrics); PMSI: *programme de médicalisation des systèmes d'information* (Program for the Medicalization of Information Systems); PSY: *psychiatrie*; SNIIR-AM: *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie* (National Health Insurance Information System); SSR: *services de suite et de réadaptation* (after-care and rehabilitation).

whose data are progressively implemented. Data available are those of the SNIIR-AM. They are also anonymous. Individual data are stored and accessible for 20 years. When a patient dies, emigrates or is no longer insured, he or she is considered out of the cohort: his/her data are retained but censored on the release date. Newly insured persons are added quarterly to the EGB to keep constant the proportion of 1/97th of the insured persons in France [4].

Table 1 compares the SNIIR-AM with EGB. Because of the depth of the database and accessibility, the EGB is a database of choice for long-term cohorts of patients with common diseases.

2. Conditions for accessing the SNIIR-AM and the EGB

Conditions for accessing the SNIIR-AM and the EGB are strictly regulated by law [7]. The Health Data Institute (*Institut des données de santé* [IDS]) ensures the consistency of medico-administrative databases, data quality and availability of databases for research [9]. Any access request to the SNIIR-AM or the EGB for a project requires authorization from the IDS. Only non-profit research can apply [10].

Access to the EGB requires a direct secured connection to a devoted server, with no possibility to import data. As there is no database creation, only authorization from the IDS is required.

Direct access to the SNIIR-AM is not possible. Following authorization from the IDS and the National Data Protection Commission (*Commission nationale de l'informatique et des libertés* [CNIL]), CNAMTS engineers extract from the SNIIR-AM the study population according to the inclusion and non-inclusion criteria given to them. Data are supplied on a secure, electronic medium.

As noted above, SNIIR-AM and EGB data are irreversibly anonymous. Collecting the patients' NIR in a clinical cohort (in order to link cohort data with SNIIR-AM data) currently requires a State Council (*Conseil d'État*) decree, making this an almost impossible strategy in practice. A second strategy is to identify the NIRs achieving a probabilistic matching. It consists in recording in the clinical cohort indirect identifying data (date and place of birth, gender), plus possibly directly identifying data (name and surname). Then, these data are searched in the NIR repertory in order to try to identify the NIR that corresponds to a given patient. However, this later strategy can lead to errors and non-completeness in NIR identification [1].

3. Advantages and limitations

The advantages and limitations of the SNIIR-AM and of the EGB with existing or planned solutions to the limitations are

Table 1
 Comparison of the *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIR-AM)* to the *échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)*.

	SNIIR-AM	EGB
Population	All insurance schemes (since 2009) Only individuals receiving reimbursed healthcare (patients)	Dynamic sample of 1/97th ($n = 660,000$) of insured persons in France except SLM and some rare insurance schemes (not necessarily ill) Benefiting from health care or not Rare problem of loss of follow-up
Database depth	3 years+ the current year; 10 years for the PMSI Possibility to stock data for 10 years	Recording during 20 years (start in 2005)
Data	Out-hospital reimbursed healthcare ALD, work accidents, occupational diseases, sick-leaves PMSI MCO, PSY, HAD, SSR	Out-hospital reimbursed health cares ALD, work accidents, occupational diseases, sick-leaves PMSI MCO only
Access	Non-profit research organizations IDS authorization CNIL authorization Extraction by CNAMTS engineers	Non-profit research organizations IDS authorization Direct access by connection to EGB server
Preferential use	Studies on rare diseases	Diseases with high prevalence Studies needing rapid results

ALD: *affection de longue durée* (long-term disease); CNAMTS: *Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés* (National Health Insurance Fund for Salaried Workers); CNIL: *Commission nationale de l'informatique et des libertés* (National Data Protection Commission); EGB: *échantillon généraliste des bénéficiaires* (permanent beneficiaries sample); HAD: *hospitalisation à domicile* (home hospitalization); IDS: *institut des données de santé* (Health Data Institute); PMSI: *programme de médicalisation des systèmes d'information* (Program for the Medicalization of Information Systems); PSY: psychiatry; SLM: *sections locales mutualistes*; SNIIR-AM: *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie*; SSR: *soins de suite et de réadaptation* (after-care and rehabilitation).

summarized in Table 2. The main uses of these databases for medical research are listed in Table 3.

The main limitation of these databases is their complexity. An extraction of the SNIIR-AM has several dozen of tables, some only used for accountancy, containing hundreds of variables and

millions of lines. A SNIIR-AM dictionary is available for users of the health insurance databases. As the EGB is dedicated to medical research, a “simplified EGB” emerged in late 2013, simplifying the presentation of outpatient healthcares. However, training on the complex architecture of these bases is mandatory since 2013.

Table 2
 Advantages and limitations of the SNIIR-AM and the EGB.

	Advantages	Limitations	Recent proposal for improvement
Architecture	Overall sight of the patient's care program Financial data (health economics studies) Prospective recording of the data Depth of the database: 2005–2025 (EGB)	Complexity, constant evolution Time-varying depth of 3 years + current year (SNIIR-AM)	Training by the CNAMTS and the IDS (currently available) Creation of the “simplified EGB” (end-2013) Increase of SNIIR-AM depth and possibility to stock consecutive extractions Creation of a national health identifier
Insured persons	All insured persons in France, healthcare consumption in a “real-world” practice	Complexity to identify healthcare for children due to the possibility of several rights holder No detailed socio-professional data Absence of the SLM in the EGB	Linkage with CNAV data Addition to SLM data currently implemented in the EGB
Out-hospital healthcare data	Date and price of the health care, identity of the prescriber and of the dispenser Drugs: date, exact pharmaceutical form, number of dispensed units	No recording of the indications No recording of the results of paraclinical examinations Drugs: prescription data are not recorded; over-the-counter drugs are not recorded	Pharmacoepidemiological approaches for modelization of drug exposure
In-hospital data	All hospital stays in public or private hospitals in France Up to 32 diagnosis codes, procedures, costly drug dispensing, hospitalization in special care departments (intensive care units, neonatology...)	Isolated diagnosis codes sometimes not reliable No detailed clinical data; no drug exposure data excepted costly treatments PMSI PSY, HAD and SSR poorly featured in the SNIIR-AM and absent from the EGB No data from medico-social structures housing ageing people No data for consultation if no procedure is performed	Algorithms combining LTD and hospitalization diagnosis codes, procedures and drugs Improvement of PMSI PSY, HAD and SSR encoding; PMSI PSY, HAD et SSR currently implemented in the EGB Addition of data from medico-social structures for ageing people (currently tested) Coding of consultations
Access	Easy individual access to the EGB server	17 months on average to obtain SNIIR-AM extraction No direct access to the NIR	Improvement of accessibility to SNIIR-AM data Drafting by the State Council of a decree serving as general framework for secure access to the NIR

CNAV: *Caisse nationale d'assurance vieillesse* (National Fund for Ageing); EGB: *échantillon généraliste des bénéficiaires* (permanent beneficiaries sample); HAD: *hospitalisation à domicile* (home hospitalization); NIR: *numéro d'inscription au répertoire* (unique identification number for any insured adult); PMSI: *programme de médicalisation des systèmes d'information* (Program for the Medicalization of Information Systems); PSY: psychiatry; SLM: *sections locales mutualistes*; SNIIR-AM: *Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie*; SSR: *soins de suite et de réadaptation* (after-care and rehabilitation).

Table 3
 Main uses of the French health insurance system databases for medical research.

Field	Main uses
Epidemiology	Assessment of incidence and prevalence of diseases Assessment of geographical variations of incidence and prevalence of diseases—description of healthcare programs (procedures, examinations performed for a given disease) Assessment of the impact of guidelines on healthcare
Pharmacoepidemiology	Assessment of vaccine coverage Quantification of drug exposure Assessment of rare adverse drug events Assessment of drug effectiveness in the world-life practice, including comparisons not carried out in trials before marketing Assessment of the impact of health decision or campaign on drug consumption
Health economics	Assessment of healthcare costs (procedures, examinations, work stoppage, sick-leaves, transport...) Cost-effectiveness comparisons of therapeutic or prevention strategies

The EGB and the SNIIR-AM user groups meet regularly with officials of the IDS and the CNAMTS to keep abreast of updates, and communicate on secure forums. The EMOIS (*évaluation, management, organisation, information, santé*) group organizes meetings and publishes reports to promote and improve research on the SNIIR-AM and the EGB [11]. Working on these data also requires sufficient knowledge of data management using the statistical software SASTM (SAS Institute, North Carolina, USA) used on the EGB server. Working on SNIIR-AM data extractions requires to have a secured server with sufficient capacity.

As previously suggested, a second general limitation is the access to SNIIR-AM data extractions. Obtaining the necessary authorizations and data extraction by CNAMTS engineers requires 17 months on average [10].

3.1. Advantages and limitations in epidemiology

The major advantage of these databases is the huge number of patients they include and the prospective data collection. Therefore, large cohorts can be built in these databases to clarify the epidemiology of diseases at a nationwide level and taking into account geographical variations. The SNIIR-AM is a very useful data source to estimate the incidence and prevalence of rare diseases, such as lupus or immune thrombocytopenia [12,13]. For instance, we could identify 3771 incident immune thrombocytopenia patients in the SNIIR-AM during a two-year period [13]. For comparison, the most important cohort of immune thrombocytopenia patients ever built in medico-administrative databases was in the UK Clinical Practice Research Datalink that identified 1145 incident adults during a 15-year period. The huge number of patients followed in the SNIIR-AM allows the assessment of variations according to age, gender, seasons or areas [12,13].

A possible limitation in the use of medico-administrative databases in epidemiology is the validity of diagnosis codes. Quality control before data transmission to the CNAMTS and audits involves mainly the treatment of aberrant or missing data [4]. Moreover, financial coding of healthcare is preferentially checked. LTD attributions are not exhaustive for a given disease: for example, patients who have already obtained a LTD for diabetes mellitus and suffering from myocardial infarction do not systematically request for a new LTD for myocardial infarction [1]. In the PMSI, the details of

diagnosis codes (primary, related and associated) should be studied and not the GHMs, which form an accounting harmonization. Limitations in the accuracy of coding are inherent to those of the ICD-10 [8]. Consequently, several French researchers and CNAMTS engineers develop algorithms for the identification of prevalent or incident patients that combine LTD and PMSI diagnosis codes, medical procedures and drugs used as proxies (such as antidiabetic or hypoglycaemic drugs to identify diabetic patients). Recently, an approach combining diagnosis codes, endoscopic and surgical procedures demonstrated its efficacy in identifying incident patients with colonic cancer [14]. Similarly, an estimation method of the Charlson comorbidity score, an important covariable in epidemiology, has been validated in the SNIIR-AM [15]. It uses similar algorithms to identify comorbidities.

A second limitation is the lack of detailed clinical data and of results of paraclinical examinations. Only events accompanying the diagnosis or complicating the disease are encoded in the PMSI. The inability to collect the NIR prevents any reliable connection with clinical data. Recent reports of the High Council of Public Health (*Haut Conseil de la Santé Publique*) [1] and Bras-Loth report commissioned by the Minister of Social Affairs and Health [2] stress the urgency of drafting a State Council decree serving as a general framework for secured access to the NIR.

Moreover, the PMSI database does not collect the entire hospital activities: in the absence of procedure, consultations and emergency department stays lasting less than 24 hours are not recorded. The PMSI PSY, SSR and HAD are still poorly featured in the SNIIR-AM and absent from the EGB.

Patients are identified thanks to their NIR. That makes studies carried out in pediatric populations more complex. Indeed, children do not have their own rights as insured persons. Consumption of care is through their “rights holder” (usually the legally guardian). As a child may have several rights holders (both parents, for example) to facilitate access to care, the consumption of care of one child can be linked in the SNIIR-AM with several identifiers. A national health identifier should soon be created to solve this problem [1].

Lastly, demographic data are limited. Only all-cause mortality can now be evaluated in the SNIIR-AM as in a recent follow-up study in the general population after initial hospitalisation for heart failure [16]. The causes of death should be specified in the SNIIR-AM in the near future by individual linkage of the causes of death from the epidemiology centre for causes of death (*Centre d'épidémiologie des causes de décès* [CépiDc]) of the National Institute of Health and Medical Research (*Institut national de la santé et de la recherche médicale* [Inserm]) [1]. Lack of socio-professional data could be completed in the future by linkage of data with the National Fund for Ageing (*Caisse nationale de vieillesse*) [1]. A score of social deprivation [17] may also soon be added in the EGB.

3.2. Advantages and limitations in pharmacoepidemiology

The field of pharmacoepidemiology assesses the use, the effectiveness and the safety of drugs in a real-world practice (after marketing authorization). Therefore, health insurance databases are frequently used as a material for pharmacoepidemiological studies. They are the most appropriate tools to evaluate the immunisation coverage in the general population [18,19] or specific populations. We have estimated the exposure to pneumococcal vaccine in adult patients with primary immune thrombocytopenia treated with rituximab [20] as recommended by French guidelines [21]. The EGB was also used to assess the relative frequency of prescribing biotherapies in rheumatoid arthritis [22]. Health insurance databases are tools of choice to assess compliance with the recommendations at the population level, as shown recently by the

exposure to recommended drugs after myocardial infarction [23]. However, they cannot be used to assess accurately the reasons for non-adherence to recommendations.

The depth of the EGB make possible a dynamic view of drug exposure: our team was able to show the increasing number of patients exposed to baclofen in recent years for alcohol abuse [24] and the impact of health authorities alerts about safety of antipsychotics in elderly patients on the rate of prescription of psychotropic drugs in this population [25]. Moreover, the SNIIR-AM and the EGB allow the identification of consumer profiles [26].

Drug effectiveness in real-world practice can be assessed from the SNIIR-AM or the EGB, by overall mortality (soon, cause-specific mortality), and serious events (in-hospital and LTD diagnosis codes, procedures or drugs used as proxies). These databases are a powerful material to compare the efficacy of two drugs with the same indication, but which have not been compared in clinical trials. Moreover, they allow stratification of the analyses on subgroups of patients excluded from clinical trials (elderly patients with comorbidities, poly-medicated, etc.) due to the large number of patients they include. Recently, a study conducted in the SNIIR-AM and including 163,801 patients showed no superiority of rosuvastatin compared with simvastatin used for primary prevention in reducing mortality and the occurrence of stroke and myocardial infarction [27].

The SNIIR-AM and the EGB are particularly suitable bases for post-marketing authorization safety studies, in order to assess the occurrence of rare adverse events [28–30]. Such studies have previously led to decisions of public health as regards drug marketing. Of note, these safety studies in the SNIIR-AM are not limited to drugs: a study assessing the impact of complications after colonoscopy (such as perforation and gastrointestinal bleeding) has been recently published [31]. As regards immunopathology, these databases are appropriate for the follow-up in the long-term of cohorts of patients suffering from rare diseases. Two studies carried out in a Canadian database similar to the SNIIR-AM (the *Régie de l'assurance maladie du Québec* database) assessed the risk of infection on corticosteroids in older rheumatoid arthritis patients [32,33]. Our team is currently working in the SNIIR-AM with a similar approach on the benefit-to-risk balance of the different therapeutic strategies used in primary immune thrombocytopenia (FAITH study, No. ENCePP 4574) [34]. Lastly, in-hospital and out-hospital financial data are extremely detailed, and research in the field of health economics is rising in the SNIIR-AM and the EGB.

However, some limitations should be kept in mind: as mentioned previously, the indications of treatments and of paraclinical examinations are not recorded. They are deducted from LTD and hospital diagnosis codes, as well as from some procedures or drugs used as proxies. Only dispensing of reimbursed drugs is recorded: self-medication with over-the-counter drugs cannot be measured. Detailed information regarding the dose of pharmaceutical forms and the number of units dispensed are available. However, the prescribed dose is not recorded. This should be modeled thanks to pharmacoepidemiological methods. These approaches use most frequently the Defined Daily Dose defined for each drug by the World Health Organization [35]. Validation of these pharmacoepidemiological methods is an important field of research, for instance regarding the modelization of drug exposure from rare dispensing [36] or the impact of cumulative doses [37]. During hospital stays, only data regarding the dispensed costly drugs are available. Therefore, it is difficult to identify an exposure to cyclophosphamide for instance. Current generalization of computerized prescription in French hospitals may fill this “black hole” of in-hospital drug exposures. Lastly, let recall that dispensing is not synonymous of drug intake by patients, but this is a pitfall of most studies on drugs.

4. Conclusion

The SNIIR-AM and the EGB offer great possibilities for medical research, particularly in Internal Medicine: allowing the building of cohorts with prospective recording of data and with unequalled statistical power, they might contribute to better know the epidemiology of rare diseases, and may have an impact on guidelines for their treatment. A major issue remains the facilitation of data linkage with the data of clinical cohorts.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article (The French version of this article) can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009>.

References

- [1] Haut Conseil de la Santé Publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche; 2012 <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=258> [Accessed 01 July 2014].
- [2] Bras P-L, Loth A. Rapport sur la gouvernance et l'utilisation des données de santé; 2013 http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_donnees_de_sante_2013.pdf [Accessed 01 July 2014].
- [3] Bases de données utilisables. Portail Épidémiologie – France. Available at: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr>. [Accessed 01 July 2014].
- [4] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010;58:286–90.
- [5] De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste des bénéficiaires: représentativité, portée et limites. *Prat Organisation Soins* 2009;40:213–23.
- [6] Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999. *Journal Officiel de La République Française* 1998;300:19646.
- [7] Arrêté du 19 juillet 2013 relatif à la mise en œuvre du Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie. *Journal Officiel de La République Française* 2013;0187:13791.
- [8] World Health Organization. International Classification of Diseases; 2014 <http://www.who.int/classifications/icd/en/> [Accessed 01 July 2014].
- [9] Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. *Journal Officiel de La République Française* 2004;190:14598.
- [10] Institut des Données de Santé. Rapport au Parlement; 2013 <http://www.institut-des-donnees-de-sante.fr/telechargements/RA-IDS-2013bdf.pdf> [Accessed 01 July 2014].
- [11] Riou C, Fresson J, Serre J, Avillach P, Leveneur L, Quantin C. Guide de bonne pratiques permettant d'assurer la confidentialité des données de santé recueillies en milieu hospitalier lors de leur réutilisation à des fins de traitement statistique; 2013 http://emois.org/images/EMOIS2014/soumission_resp.pdf [Accessed 01 July 2014].
- [12] Arnaud L, Fagot J-P, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.034>.
- [13] Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia in France: a nationwide population-based study. *Blood* 2014;124:3308–15.
- [14] Quantin C, Benzenine E, Hägi M, Auverlot B, Abrahamowicz M, Cottenet J, et al. Estimation of national colorectal-cancer incidence using claims databases. *J Cancer Epidemiol* 2012;2012:298369.
- [15] Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Weill A, Ricordeau P, Alla F, et al. Score de Charlson à partir des données du Sniiram chaînées au PMSI: faisabilité et valeur pronostique sur la mortalité à un an. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2013;61:S9.
- [16] Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillièrre Y, et al. First hospitalization for heart failure in France in 2009: patient characteristics and 30-day follow-up. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:570–85.
- [17] Rey G, Jouglé E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;9:33.
- [18] Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Seasonal influenza vaccination coverage in France during two influenza seasons (2007 and

- 2008) and during a context of pandemic influenza A(H1N1) in 2009. *Vaccine* 2011;29:4632–7.
- [19] Fagot J-P, Boutrelle A, Ricordeau P, Weill A, Allemand H. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* 2011;29:3610–6.
- [20] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Adoue D, Sailler L. L'exposition aux vaccins recommandés est faible chez les patients non splénectomisés atteints de thrombopénie immunologique primaire et exposés au rituximab. Résultats de l'étude FAITH (French Adult Immune Thrombocytopenia: a pharmacoepidemiological study). *Rev Med Interne* 2014;35:A78–9.
- [21] Haute Autorité de santé. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins; 2009 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/ald_2_pnds_pti.imune.enft.adulte_web.pdf [Accessed 01 July 2014].
- [22] Fautrel B, Joubert J-M, Cukierman G, Laurendeau C, Gourmelen J, Fagnani F. Rheumatoid arthritis (RA), comorbidities and biological agents uptake in France: analysis of a national claims database. *Ann Rheum Dis* 2013;72:337.
- [23] Bezin J, Pariente A, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Abouelfath A, Robinson P, et al. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:429–36.
- [24] Dupouy J, Fournier J-P, Jouanjus É, Palmaro A, Poutrain J-C, Oustric S, et al. Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns: a cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:192–9.
- [25] Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:95–104.
- [26] Pariente A, Pinet M, Moride Y, Merlière Y, Moore N, Fourrier-Réglat A. Factors associated with persistence of cholinesterase inhibitor treatments in the elderly. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:680–6.
- [27] Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:240–50.
- [28] Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1256–62.
- [29] Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;55:1953–62.
- [30] Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 2012;55:644–53.
- [31] Blotière P-O, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Perforations and haemorrhages after colonoscopy in 2010: a study based on comprehensive French health insurance data (SNIIRAM). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38:112–7.
- [32] Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1128–33.
- [33] Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:956–60.
- [34] Moulis G, Sailler L, Adoue D, Lapeyre-Mestre M. Pharmacoepidemiology of immune thrombocytopenia: protocols of FAITH and CARMEN studies. *Therapie* 2014;69:437–48.
- [35] World Health Organization. ATC/DDD Index; 2014 [Accessed 01 July 2014] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- [36] Pottgård A, Hallas J. Assigning exposure duration to single prescriptions by use of the waiting time distribution. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:803–9.
- [37] Sylvestre M-P, Abrahamowicz M. Flexible modeling of the cumulative effects of time-dependent exposures on the hazard. *Stat Med* 2009;28:3437–53.

REFERENCES

1. Gazzo P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev.* janv 2012;64(1):102-46.
2. Moghadasian MH. Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sci.* 1999;65(13):1329-37.
3. Chow SC. Immunomodulation by statins: mechanisms and potential impact on autoimmune diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* août 2009;57(4):243-51.
4. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives -. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* mai 2010;74(5):818-26.
5. Farnier M. [The hyperlipidemias. Role of various statins]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 20 nov 1999;28(36):2002-10.
6. Brun JM. [Statins: a major therapeutic breakthrough]. *Ann Endocrinol.* févr 2001;62(1 Pt 2):91-2.
7. Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther.* oct 1998;80(1):1-34.

8. Glomset JA, Gelb MH, Farnsworth CC. Prenyl proteins in eukaryotic cells: a new type of membrane anchor. *Trends Biochem Sci.* avr 1990;15(4):139-42.
9. Casey PJ, Seabra MC. Protein prenyltransferases. *J Biol Chem.* 8 mars 1996;271(10):5289-92.
10. Yokoyama K, Goodwin GW, Ghomashchi F, Glomset J, Gelb MH. Protein prenyltransferases. *Biochem Soc Trans.* mai 1992;20(2):489-94.
11. Taylor JS, Reid TS, Terry KL, Casey PJ, Beese LS. Structure of mammalian protein geranylgeranyltransferase type-I. *EMBO J.* 17 nov 2003;22(22):5963-74.
12. Leung KF, Baron R, Seabra MC. Thematic review series: lipid posttranslational modifications. geranylgeranylation of Rab GTPases. *J Lipid Res.* mars 2006;47(3):467-75.
13. Winter-Vann AM, Casey PJ. Post-prenylation-processing enzymes as new targets in oncogenesis. *Nat Rev Cancer.* mai 2005;5(5):405-12.
14. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem.* 1996;65:241-69.
15. Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Post-translational modifications and regulation of the RAS superfamily of GTPases as anticancer targets. *Nat Rev Drug Discov.* juill 2007;6(7):541-55.
16. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of

statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* févr 2005;19(1):117-25.

17. Alberts AW. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. *Am J Cardiol.* 11 nov 1988;62(15):10J - 15J.

18. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. *J Antibiot (Tokyo).* déc 1976;29(12):1346-8.

19. Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci U S A.* juill 1980;77(7):3957-61.

20. Davidson MH. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opin Investig Drugs.* mars 2002;11(3):125-41.

21. García MJ, Reinoso RF, Sánchez Navarro A, Prous JR. Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* août 2003;25(6):457-81.

22. Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-CoA reductase. *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc.* janv 1995;31(1):9-27.

23. Pan HY, DeVault AR, Wang-Iverson D, Ivashkiv E, Swanson BN, Sugerman AA. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin and lovastatin. *J Clin Pharmacol.* déc 1990;30(12):1128-35.

24. Tse FL, Jaffe JM, Troendle A. Pharmacokinetics of fluvastatin after single and

multiple doses in normal volunteers. *J Clin Pharmacol.* juill 1992;32(7):630-8.

25. Cilla DD, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol.* juill 1996;36(7):604-9.

26. Mück W, Ritter W, Ochmann K, Unger S, Ahr G, Wingender W, et al. Absolute and relative bioavailability of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* juin 1997;35(6):255-60.

27. Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 août 1995;52(15):1639-45.

28. Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens.* nov 1993;6(11 Pt 2):375S - 382S.

29. Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol.* oct 1995;35(10):990-4.

30. Pan HY, DeVault AR, Brescia D, Willard DA, McGovern ME, Whigan DB, et al. Effect of food on pravastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol.* juin 1993;31(6):291-4.

31. Kajinami K, Mabuchi H, Saito Y. NK-104: a novel synthetic HMG-CoA reductase

inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. nov 2000;9(11):2653-61.

32. Dain JG, Fu E, Gorski J, Nicoletti J, Scallen TJ. Biotransformation of fluvastatin sodium in humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. août 1993;21(4):567-72.

33. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*. déc 1999;84(3):413-28.

34. Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci*. janv 1998;19(1):26-37.

35. Nezasa K, Higaki K, Takeuchi M, Nakano M, Koike M. Uptake of rosuvastatin by isolated rat hepatocytes: comparison with pravastatin. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. avr 2003;33(4):379-88.

36. Sirtori CR. Tissue selectivity of hydroxymethylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors. *Pharmacol Ther*. déc 1993;60(3):431-59.

37. Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, Wu Y, Sasseville V, Yang WP, et al. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem*. 24 déc 1999;274(52):37161-8.

38. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-

hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther.* oct 2006;112(1):71-105.

39. Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2005;78(3):260-77.

40. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics.* juill 2007;8(7):787-802.

41. Duggan DE, Vickers S. Physiological disposition of HMG-CoA-reductase inhibitors. *Drug Metab Rev.* 1990;22(4):333-62.

42. Bottorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism-monograph for physicians. *Arch Intern Med.* 14 août 2000;160(15):2273-80.

43. Lennernäs H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(13):1141-60.

44. Quion JA, Jones PH. Clinical pharmacokinetics of pravastatin. *Clin Pharmacokinet.* août 1994;27(2):94-103.

45. Fischer V, Johanson L, Heitz F, Tullman R, Graham E, Baldeck JP, et al. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* mars 1999;27(3):410-6.

46. Kitamura S, Maeda K, Wang Y, Sugiyama Y. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* oct 2008;36(10):2014-23.
47. Hatanaka T. Clinical pharmacokinetics of pravastatin: mechanisms of pharmacokinetic events. *Clin Pharmacokinet.* déc 2000;39(6):397-412.
48. Mück W, Unger S, Kawano K, Ahr G. Inter-ethnic comparisons of the pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. *Br J Clin Pharmacol.* juin 1998;45(6):583-90.
49. Metzger BT, Barnes DM, Reed JD. A comparison of pectin, polyphenols, and phytosterols, alone or in combination, to lovastatin for reduction of serum lipids in familial hypercholesterolemic swine. *J Med Food.* août 2009;12(4):854-60.
50. Smit JW, Wijnne HJ, Schobben F, Sitsen A, de Bruin TW, Erkelens DW. Effects of alcohol consumption on pharmacokinetics, efficacy, and safety of fluvastatin. *Am J Cardiol.* 13 juill 1995;76(2):89A - 96A.
51. Sugatani J, Sadamitsu S, Kurosawa M, Ikushiro S, Sakaki T, Ikari A, et al. Nutritional status affects fluvastatin-induced hepatotoxicity and myopathy in rats. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* oct 2010;38(10):1655-64.
52. Vaquero MP, Sánchez Muniz FJ, Jiménez Redondo S, Prats Oliván P, Higuera FJ, Bastida S. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp.* avr 2010;25(2):193-206.

53. Cheng H, Rogers JD, Sweany AE, Dobrinska MR, Stein EA, Tate AC, et al. Influence of age and gender on the plasma profiles of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitory activity following multiple doses of lovastatin and simvastatin. *Pharm Res.* déc 1992;9(12):1629-33.
54. Gibson DM, Bron NJ, Richens A, Hounslow NJ, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. *J Clin Pharmacol.* mars 1996;36(3):242-6.
55. Pan HY, Waclawski AP, Funke PT, Whigan D. Pharmacokinetics of pravastatin in elderly versus young men and women. *Ann Pharmacother.* sept 1993;27(9):1029-33.
56. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA.* 16 juin 2004;291(23):2821-7.
57. Medina MW, Gao F, Ruan W, Rotter JI, Krauss RM. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. *Circulation.* 22 juill 2008;118(4):355-62.
58. Yoshida S, Kamihata H, Nakamura S, Senoo T, Manabe K, Motohiro M, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by chronic pravastatin treatment in patients with cardiovascular disease and renal insufficiency. *J Cardiol.* oct 2009;54(2):192-8.
59. Quérim S, Lambert R, Cusson JR, Grégoire S, Vickers S, Stubbs RJ, et al. Single-dose pharmacokinetics of ¹⁴C-lovastatin in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther.*

oct 1991;50(4):437-41.

60. Lins RL, Matthys KE, Verpooten GA, Peeters PC, Dratwa M, Stolear J-C, et al. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mai 2003;18(5):967-76.

61. Ichimaru N, Takahara S, Moriyama T, Kondo M, Nonomura N, Tanaka T, et al. Pharmacokinetics and lipid-lowering effect of fluvastatin in hypercholesterolaemic patients on maintenance haemodialysis. *J Int Med Res.* févr 2004;32(1):45-52.

62. Mück W, Park S, Jäger W, Voith B, Wandel E, Galle PR, et al. The pharmacokinetics of cerivastatin in patients on chronic hemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* mai 2001;39(5):192-8.

63. Bologa R, Levine D, Parker T, Gordon B, Lanto A, Cheigh J, et al. Pharmacokinetics of rosuvastatin in patients with end-stage kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* déc 2009;72(6):437-41.

64. Hui CK, Cheung BMY, Lau GKK. Pharmacokinetics of pitavastatin in subjects with Child-Pugh A and B cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2005;59(3):291-7.

65. Kaspera R, Naraharisetti SB, Tamraz B, Sahele T, Cheesman MJ, Kwok P-Y, et al. Cerivastatin in vitro metabolism by CYP2C8 variants found in patients experiencing rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics.* oct 2010;20(10):619-29.

66. Park J-E, Kim K-B, Bae SK, Moon B-S, Liu K-H, Shin J-G. Contribution of

cytochrome P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of atorvastatin. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst.* sept 2008;38(9):1240-51.

67. Liu Y, Cheng Z, Ding L, Fang F, Cheng K-A, Fang Q, et al. Atorvastatin-induced acute elevation of hepatic enzymes and the absence of cross-toxicity of pravastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* déc 2010;48(12):798-802.

68. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(5):343-70.

69. Kobayashi M, Chisaki I, Narumi K, Hidaka K, Kagawa T, Itagaki S, et al. Association between risk of myopathy and cholesterol-lowering effect: a comparison of all statins. *Life Sci.* 23 avr 2008;82(17-18):969-75.

70. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 7 août 2002;40(3):567-72.

71. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet.* mars 1997;32(3):210-58.

72. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol.* 1 nov 2004;94(9):1140-6.

73. Tiessen RG, Lagerwey HJG, Jager GJ, Sprenger HG. [Drug interaction caused by

communication problems. Rhabdomyolysis due to a combination of itraconazole and simvastatin]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154:A762.

74. Dong J, Yu X, Wang L, Sun Y, Chen X, Wang G. Effects of cyclosporin A and itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin in rats. *Acta Pharmacol Sin.* oct 2008;29(10):1247-52.

75. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* avr 2003;73(4):322-9.

76. Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on cerivastatin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* janv 1999;54(11):851-5.

77. Shitara Y, Hirano M, Sato H, Sugiyama Y. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther.* oct 2004;311(1):228-36.

78. Wang E, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. *Pharm Res.* juin 2001;18(6):800-6.

79. Döppenschmitt S, Spahn-Langguth H, Regårdh CG, Langguth P. Role of P-glycoprotein-mediated secretion in absorptive drug permeability: An approach using passive membrane permeability and affinity to P-glycoprotein. *J Pharm Sci.* oct

1999;88(10):1067-72.

80. Hong S-P, Chang K-S, Koh Y-Y, Choi D-H, Choi J-S. Effects of lovastatin on the pharmacokinetics of verapamil and its active metabolite, norverapamil in rats: possible role of P-glycoprotein inhibition by lovastatin. Arch Pharm Res. oct 2009;32(10):1447-52.

81. Choi D-H, Li C, Choi J-S. Effects of simvastatin on the pharmacokinetics of verapamil and its main metabolite, norverapamil, in rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. sept 2009;34(3-4):163-8.

82. Azie NE, Brater DC, Becker PA, Jones DR, Hall SD. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. Clin Pharmacol Ther. oct 1998;64(4):369-77.

83. Choi J-S, Piao Y-J, Han H-K. Pharmacokinetic interaction between fluvastatin and diltiazem in rats. Biopharm Drug Dispos. déc 2006;27(9):437-41.

84. Hong S-P, Chang K-S, Choi D-H, Choi J-S. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, in rats. Arch Pharm Res. janv 2007;30(1):90-5.

85. Kanathur N, Mathai MG, Byrd RP, Fields CL, Roy TM. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. Tenn Med J Tenn Med Assoc. sept 2001;94(9):339-41.

86. Niemi M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. The cytochrome P4503A4 inhibitor clarithromycin increases the plasma concentrations and effects of repaglinide. Clin

Pharmacol Ther. juill 2001;70(1):58-65.

87. Kahri AJ, Valkonen MM, Vuoristo MKE, Pentikäinen PJ. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* avr 2004;38(4):719.

88. Chiu LM, Menhinick AM, Johnson PW, Amsden GW. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxone when administered alone and concurrently to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* déc 2002;50(6):1075-9.

89. Ito K, Ogihara K, Kanamitsu S-I, Itoh T. Prediction of the in vivo interaction between midazolam and macrolides based on in vitro studies using human liver microsomes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* juill 2003;31(7):945-54.

90. Burtenshaw AJ, Sellors G, Downing R. Presumed interaction of fusidic acid with simvastatin. *Anaesthesia.* juin 2008;63(6):656-8.

91. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Pocaterra D, Pavoni M, Chiodo F. Rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin for the treatment of hypercholesterolaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Curr HIV Res.* nov 2008;6(6):572-8.

92. Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2001;45(12):3445-50.

93. Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, Wilkinson GR, Kim RB. OATP and P-

glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* août 1999;27(8):866-71.

94. Van Luin M, Colbers A, van Ewijk-Beneken Kolmer EWJ, Verweij-van Wissen CPWGM, Schouwenberg B, Hoitsma A, et al. Drug-drug interactions between raltegravir and pravastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. sept 2010;55(1):82-6.

95. König J, Cui Y, Nies AT, Keppler D. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* janv 2000;278(1):G156-64.

96. Shitara Y, Itoh T, Sato H, Li AP, Sugiyama Y. Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A. *J Pharmacol Exp Ther.* févr 2003;304(2):610-6.

97. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients. *Int J Cardiol.* 11 mai 2005;101(1):9-17.

98. Holdaas H, Hagen E, Asberg A, Lund K, Hartman A, Vaidyanathan S, et al. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between fluvastatin XL and cyclosporine in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* avr 2006;44(4):163-71.

99. Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, König J. Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters: focus on organic anion transporting polypeptides

and organic cation transporter 1. *Diabetes*. juin 2008;57(6):1463–9.

100. Ayalasomayajula SP, Dole K, He Y-L, Ligueros-Saylan M, Wang Y, Campestrini J, et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*. déc 2007;23(12):2913–20.

101. Hickmott H, Wynne H, Kamali F. The effect of simvastatin co-medication on warfarin anticoagulation response and dose requirements. *Thromb Haemost*. mai 2003;89(5):949–50.

102. Prueksaritanont T, Richards KM, Qiu Y, Strong-Basalyga K, Miller A, Li C, et al. Comparative effects of fibrates on drug metabolizing enzymes in human hepatocytes. *Pharm Res*. janv 2005;22(1):71–8.

103. Ruggenenti P, Cattaneo D, Rota S, Iliev I, Parvanova A, Diadei O, et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. sept 2010;33(9):1954–6.

104. Suzuki H, Inoue T, Watanabe Y, Kikuta T, Sato T, Tsuda M. Efficacy and safety of ezetimibe and low-dose simvastatin as primary treatment for dyslipidemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial Conf Perit Dial*. 2010;26:53–7.

105. Rotella CM, Zaninelli A, Le Grazie C, Hanson ME, Gensini GF. Ezetimibe/simvastatin vs simvastatin in coronary heart disease patients with or without

diabetes. *Lipids Health Dis.* 2010;9:80.

106. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, Suresh R, Zhu Y, Boutros T, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin.* août 2004;20(8):1185-95.

107. Le Goff-Klein N, Koffel J-C, Jung L, Ubeaud G. In vitro inhibition of simvastatin metabolism, a HMG-CoA reductase inhibitor in human and rat liver by bergamottin, a component of grapefruit juice. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* janv 2003;18(1):31-5.

108. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* oct 2000;68(4):384-90.

109. Saito M, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M, Urano T, Hasegawa R. Undesirable effects of citrus juice on the pharmacokinetics of drugs: focus on recent studies. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2005;28(8):677-94.

110. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2003;56(4):427-32.

111. Ucar M, Neuvonen M, Luurila H, Dahlqvist R, Neuvonen PJ, Mjörndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol.* févr 2004;59(12):879-82.

112. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 16 nov 1995;333(20):1301-7.
113. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA J Am Med Assoc*. 27 mai 1998;279(20):1615-22.
114. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 19 nov 1994;344(8934):1383-9.
115. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 6 juill 2002;360(9326):7-22.
116. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 18 déc 2002;288(23):2998-3007.

117. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 23 nov 2002;360(9346):1623–30.
118. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 3 oct 1996;335(14):1001–9.
119. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 5 nov 1998;339(19):1349–57.
120. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR, ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur Heart J*. oct 2011;32(20):2525–32.
121. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 5 avr 2003;361(9364):1149–58.
122. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT

extension study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* déc 2005;5(12):2929-36.

123. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 14 juin 2003;361(9374):2024-31.

124. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 20 nov 2008;359(21):2195-207.

125. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med.* 28 juin 2010;170(12):1024-31.

126. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;338:b2376.

127. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004816.

128. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of

LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 13 nov 2010;376(9753):1670–81.

129. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 11 août 2012;380(9841):581–90.

130. Lv H, Jin D, Liu M, Liu Y, Wang J, Geng D. Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up. *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc*. mars 2014;81:64–73.

131. Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, Qin J, Rehm C, Metcalf J, et al. High dose atorvastatin decreases cellular markers of immune activation without affecting HIV-1 RNA levels: results of a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Infect Dis*. 15 mars 2011;203(6):756–64.

132. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. déc 2000;6(12):1399–402.

133. Sadeghi MM, Tiglio A, Sadigh K, O'Donnell L, Collinge M, Pardi R, et al. Inhibition of interferon-gamma-mediated microvascular endothelial cell major histocompatibility complex class II gene activation by HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation*. 15 mai 2001;71(9):1262–8.

134. Youssef S, Stüve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, et al. The

HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature*. 7 nov 2002;420(6911):78-84.

135. Lee SJ, Qin H, Benveniste EN. The IFN-gamma-induced transcriptional program of the CIITA gene is inhibited by statins. *Eur J Immunol*. août 2008;38(8):2325-36.

136. Kuipers HF, van den Elsen PJ. Statins and control of MHC2TA gene transcription. *Nat Med*. avr 2005;11(4):365-6; author reply 366-7.

137. Kuipers HF, Biesta PJ, Groothuis TA, Neefjes JJ, Mommaas AM, van den Elsen PJ. Statins affect cell-surface expression of major histocompatibility complex class II molecules by disrupting cholesterol-containing microdomains. *Hum Immunol*. juin 2005;66(6):653-65.

138. Kuipers HF, Rappert AAC, Mommaas AM, van Haastert ES, van der Valk P, Boddeke HWGM, et al. Simvastatin affects cell motility and actin cytoskeleton distribution of microglia. *Glia*. 15 janv 2006;53(2):115-23.

139. Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O, Weng A, Stumpf C, Raaz D, et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis*. janv 2004;172(1):85-93.

140. Weitz-Schmidt G. Lymphocyte function-associated antigen-1 blockade by statins: molecular basis and biological relevance. *Endothel J Endothel Cell Res*. 2003;10(1):43-7.

141. Welzenbach K, Hommel U, Weitz-Schmidt G. Small molecule inhibitors induce

conformational changes in the I domain and the I-like domain of lymphocyte function-associated antigen-1. Molecular insights into integrin inhibition. *J Biol Chem*. 22 mars 2002;277(12):10590-8.

142. Patti G, Chello M, Gatto L, Alfano G, Miglionico M, Covino E, et al. Short-term atorvastatin preload reduces levels of adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Results from the ARMYDA-ACS CAMs (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. nov 2010;11(11):795-800.

143. Zeiser R, Youssef S, Baker J, Kambham N, Steinman L, Negrin RS. Preemptive HMG-CoA reductase inhibition provides graft-versus-host disease protection by Th-2 polarization while sparing graft-versus-leukemia activity. *Blood*. 15 déc 2007;110(13):4588-98.

144. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 févr 2003;170(3):1524-30.

145. Gegg ME, Harry R, Hankey D, Zambarakji H, Pryce G, Baker D, et al. Suppression of autoimmune retinal disease by lovastatin does not require Th2 cytokine induction. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 févr 2005;174(4):2327-35.

146. McKay A, Leung BP, McInnes IB, Thomson NC, Liew FY. A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. *J Immunol Baltim*

Md 1950. 1 mars 2004;172(5):2903-8.

147. Zhang X, Jin J, Peng X, Ramgolam VS, Markovic-Plese S. Simvastatin inhibits IL-17 secretion by targeting multiple IL-17-regulatory cytokines and by inhibiting the expression of IL-17 transcription factor RORC in CD4+ lymphocytes. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 mai 2008;180(10):6988-96.

148. Waehre T, Damås JK, Gullestad L, Holm AM, Pedersen TR, Arnesen KE, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors down-regulate chemokines and chemokine receptors in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 7 mai 2003;41(9):1460-7.

149. Wang Y, Chang H, Zou J, Jin X, Qi Z. The effect of atorvastatin on mRNA levels of inflammatory genes expression in human peripheral blood lymphocytes by DNA microarray. *Biomed Pharmacother Bioméd Pharmacothérapie*. mars 2011;65(2):118-22.

150. Hillyard DZ, Jardine AG, McDonald KJ, Cameron AJM. Fluvastatin inhibits raft dependent Fcγ receptor signalling in human monocytes. *Atherosclerosis*. févr 2004;172(2):219-28.

151. Cordle A, Landreth G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors attenuate beta-amyloid-induced microglial inflammatory responses. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 12 janv 2005;25(2):299-307.

152. Townsend KP, Shytle DR, Bai Y, San N, Zeng J, Freeman M, et al. Lovastatin modulation of microglial activation via suppression of functional CD40 expression. *J*

Neurosci Res. 15 oct 2004;78(2):167-76.

153. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, Muñoz-García B, Vega M, Serrano J, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke J Cereb Circ.* août 2005;36(8):1796-800.

154. Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al.* oct 2000;49(10):497-505.

155. Cernuda-Morollón E, Rodríguez-Pascual F, Klatt P, Lamas S, Pérez-Sala D. PPAR agonists amplify iNOS expression while inhibiting NF-kappaB: implications for mesangial cell activation by cytokines. *J Am Soc Nephrol JASN.* sept 2002;13(9):2223-31.

156. He H-T, Lellouch A, Marguet D. Lipid rafts and the initiation of T cell receptor signaling. *Semin Immunol.* févr 2005;17(1):23-33.

157. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol.* mai 2006;6(5):358-70.

158. Ghittoni R, Patrussi L, Pirozzi K, Pellegrini M, Lazzerini PE, Capecchi PL, et al. Simvastatin inhibits T-cell activation by selectively impairing the function of Ras superfamily GTPases. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* avr 2005;19(6):605-7.

159. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 juill 1998;95(15):8880-5.
160. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Thérioux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*. 29 juin 1999;99(25):3227-33.
161. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med*. sept 2000;6(9):1004-10.
162. Feleszko W, Bałkowiec EZ, Sieberth E, Marczak M, Dabrowska A, Giermasz A, et al. Lovastatin and tumor necrosis factor- α exhibit potentiated antitumor effects against Ha-ras-transformed murine tumor via inhibition of tumor-induced angiogenesis. *Int J Cancer J Int Cancer*. 17 mai 1999;81(4):560-7.
163. Park H-J, Kong D, Iruela-Arispe L, Begley U, Tang D, Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res*. 26 juill 2002;91(2):143-50.
164. Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation*. 12 févr 2002;105(6):739-45.
165. Desager JP, Horsmans Y. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-

methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. Clin Pharmacokinet. nov 1996;31(5):348-71.

166. Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, Holmes DR, Napoli C, Ritman EL, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. Circulation. 29 janv 2002;105(4):415-8.

167. Chade AR, Zhu X, Mushin OP, Napoli C, Lerman A, Lerman LO. Simvastatin promotes angiogenesis and prevents microvascular remodeling in chronic renal ischemia. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. août 2006;20(10):1706-8.

168. Sata M, Nishimatsu H, Osuga J, Tanaka K, Ishizaka N, Ishibashi S, et al. Statins augment collateral growth in response to ischemia but they do not promote cancer and atherosclerosis. Hypertension. juin 2004;43(6):1214-20.

169. Araújo FA, Rocha MA, Mendes JB, Andrade SP. Atorvastatin inhibits inflammatory angiogenesis in mice through down regulation of VEGF, TNF-alpha and TGF-beta1. Biomed Pharmacother Bioméd Pharmacothérapie. janv 2010;64(1):29-34.

170. Vincent L, Soria C, Mirshahi F, Opolon P, Mishal Z, Vannier J-P, et al. Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase, inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenic factors in vitro and angiogenesis in in vivo models. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1 avr 2002;22(4):623-9.

171. Uruno A, Sugawara A, Kudo M, Satoh F, Saito A, Ito S. Stimulatory effects of low-

dose 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor fluvastatin on hepatocyte growth factor-induced angiogenesis: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* nov 2008;31(11):2085–96.

172. Bartoli M, Al-Shabrawey M, Labazi M, Behzadian MA, Istanbuli M, El-Remessy AB, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statin) prevents retinal neovascularization in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* oct 2009;50(10):4934–40.

173. Järvisalo MJ, Toikka JO, Vasankari T, Mikkola J, Viikari JS, Hartiala JJ, et al. HMG CoA reductase inhibitors are related to improved systemic endothelial function in coronary artery disease. *Atherosclerosis.* déc 1999;147(2):237–42.

174. Viridis A, Colucci R, Versari D, Ghisu N, Fornai M, Antonioli L, et al. Atorvastatin prevents endothelial dysfunction in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats: role of cyclooxygenase 2-derived contracting prostanoids. *Hypertension.* juin 2009;53(6):1008–16.

175. Kassin M, Montero MJ, Sevilla MA. Chronic treatment with pravastatin prevents early cardiovascular changes in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol.* sept 2009;158(2):541–7.

176. Yoshida O, Kondo T, Kureishi-Bando Y, Sugiura T, Maeda K, Okumura K, et al. Pitavastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, ameliorates endothelial function in chronic smokers. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* janv 2010;74(1):195–202.

177. Arao K, Yasu T, Umemoto T, Jinbo S, Ikeda N, Ueda S, et al. Effects of pitavastatin on fasting and postprandial endothelial function and blood rheology in patients with stable coronary artery disease. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* août 2009;73(8):1523-30.
178. Yamamoto A, Hoshi K, Ichihara K. Fluvastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, scavenges free radicals and inhibits lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Eur J Pharmacol.* 13 nov 1998;361(1):143-9.
179. Kassan M, Montero MJ, Sevilla MA. In vitro antioxidant activity of pravastatin provides vascular protection. *Eur J Pharmacol.* 25 mars 2010;630(1-3):107-11.
180. Alvarez E, Rodiño-Janeiro BK, Uceda-Somoza R, González-Juanatey JR. Pravastatin counteracts angiotensin II-induced upregulation and activation of NADPH oxidase at plasma membrane of human endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* févr 2010;55(2):203-12.
181. Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood.* 1 avr 1997;89(7):2429-42.
182. Schmidt-Lucke C, Fichtlscherer S, Rössig L, Kämper U, Dimmeler S. Improvement of endothelial damage and regeneration indexes in patients with coronary artery disease after 4 weeks of statin therapy. *Atherosclerosis.* juill 2010;211(1):249-54.
183. Katsiki N, Tziomalos K, Chatzizisis Y, Elisaf M, Hatzitolios AI. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on vascular cell apoptosis: beneficial or detrimental?

Atherosclerosis. juill 2010;211(1):9-14.

184. Liuni A, Luca MC, Gori T, Parker JD. Rosuvastatin prevents conduit artery endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion by a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 9 mars 2010;55(10):1002-6.

185. Wu X, Lin D, Li G, Zuo Z. Statin post-treatment provides protection against simulated ischemia in bovine pulmonary arterial endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 25 juin 2010;636(1-3):114-20.

186. Berk BC. Atheroprotective signaling mechanisms activated by steady laminar flow in endothelial cells. *Circulation*. 26 févr 2008;117(8):1082-9.

187. Ali F, Zakkar M, Karu K, Lidington EA, Hamdulay SS, Boyle JJ, et al. Induction of the cytoprotective enzyme heme oxygenase-1 by statins is enhanced in vascular endothelium exposed to laminar shear stress and impaired by disturbed flow. *J Biol Chem*. 10 juill 2009;284(28):18882-92.

188. Rossi J, Jonak P, Rouleau L, Danielczak L, Tardif J-C, Leask RL. Differential response of endothelial cells to simvastatin when conditioned with steady, non-reversing pulsatile or oscillating shear stress. *Ann Biomed Eng*. janv 2011;39(1):402-13.

189. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 14 févr 1997;275(5302):964-7.

190. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, et al. Ischemia-

and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med.* avr 1999;5(4):434-8.

191. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest.* août 2001;108(3):391-7.

192. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow--derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest.* août 2001;108(3):399-405.

193. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res.* 6 juill 2001;89(1):E1-7.

194. Deschaseaux F, Selmani Z, Falcoz P-E, Mersin N, Meneveau N, Penfornis A, et al. Two types of circulating endothelial progenitor cells in patients receiving long term therapy by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Pharmacol.* 7 mai 2007;562(1-2):111-8.

195. Leone AM, Rutella S, Giannico MB, Perfetti M, Zacccone V, Brugaletta S, et al. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. *Int J Cardiol.* 28 nov 2008;130(3):457-62.

196. Hristov M, Fach C, Becker C, Heussen N, Liehn EA, Blindt R, et al. Reduced numbers of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease associated with long-term statin treatment. *Atherosclerosis*. juin 2007;192(2):413-20.
197. Umemura T, Higashi Y. Endothelial progenitor cells: therapeutic target for cardiovascular diseases. *J Pharmacol Sci*. sept 2008;108(1):1-6.
198. Urbich C, Knau A, Fichtlscherer S, Walter DH, Brühl T, Potente M, et al. FOXO-dependent expression of the proapoptotic protein Bim: pivotal role for apoptosis signaling in endothelial progenitor cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. juin 2005;19(8):974-6.
199. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 5 oct 2004;110(14):1933-9.
200. Ma F, Chen F, Ren Q, Han Z. Lovastatin restores the function of endothelial progenitor cells damaged by oxLDL. *Acta Pharmacol Sin*. mai 2009;30(5):545-52.
201. Assmus B, Urbich C, Aicher A, Hofmann WK, Haendeler J, Rössig L, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res*. 16 mai 2003;92(9):1049-55.

202. Spyridopoulos I, Haendeler J, Urbich C, Brummendorf TH, Oh H, Schneider MD, et al. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation*. 9 nov 2004;110(19):3136-42.
203. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, Kirchmair R, Silver M, Murayama T, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation*. 25 juin 2002;105(25):3017-24.
204. Werner N, Priller J, Laufs U, Endres M, Böhm M, Dirnagl U, et al. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1 oct 2002;22(10):1567-72.
205. Kang H-J, Kim H-S, Zhang S-Y, Park K-W, Cho H-J, Koo B-K, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet*. 6 mars 2004;363(9411):751-6.
206. Fukuda D, Enomoto S, Shirakawa I, Nagai R, Sata M. Fluvastatin accelerates re-endothelialization impaired by local sirolimus treatment. *Eur J Pharmacol*. 10 juin 2009;612(1-3):87-92.
207. Klomp M, Beijk MAM, Tijssen JGP, de Winter RJ. Significant intimal hyperplasia regression between 6 and 18 months following GenousTM endothelial progenitor cell

capturing stent placement. *Int J Cardiol.* 3 mars 2011;147(2):289–91.

208. Hibbert B, Ma X, Pourdjabbar A, Simard T, Rayner K, Sun J, et al. Pre-procedural atorvastatin mobilizes endothelial progenitor cells: clues to the salutary effects of statins on healing of stented human arteries. *PloS One.* 2011;6(1):e16413.

209. Mok MY, Yiu KH, Wong CY, Qiuwaxi J, Lai WH, Wong WS, et al. Low circulating level of CD133+KDR+cells in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2010;28(5 Suppl 62):S19–25.

210. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J. Long-term beneficial effects of statins on vascular manifestations in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2009;19(5):530–5.

211. Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation in Development and Disease. *Physiol Rev.* 1 juill 2004;84(3):767–801.

212. Corsini A, Mazzotti M, Raiteri M, Soma MR, Gabbiani G, Fumagalli R, et al. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: in vitro studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Atherosclerosis.* juin 1993;101(1):117–25.

213. Erl W. Statin-induced vascular smooth muscle cell apoptosis: a possible role in the prevention of restenosis? *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* avr 2005;5(2):135–44.

214. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). *J Biol Chem.* 30 juill 1999;274(31):21926-31.
215. Doyon M, Hale TM, Huot-Marchand J-E, Wu R, de Champlain J, DeBlois D. Does atorvastatin induce aortic smooth muscle cell apoptosis in vivo? *Vascul Pharmacol.* févr 2011;54(1-2):5-12.
216. Makabe S, Takahashi Y, Watanabe H, Murakami M, Ohba T, Ito H. Fluvastatin protects vascular smooth muscle cells against oxidative stress through the Nrf2-dependent antioxidant pathway. *Atherosclerosis.* déc 2010;213(2):377-84.
217. Inoue T, Node K. Molecular basis of restenosis and novel issues of drug-eluting stents. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* avr 2009;73(4):615-21.
218. Preusch MR, Vanakaris A, Bea F, Ieronimakis N, Shimizu T, Konstandin M, et al. Rosuvastatin reduces neointima formation in a rat model of balloon injury. *Eur J Med Res.* 25 nov 2010;15(11):461-7.
219. Corriere MA, Edwards MS, Pearce JD, Andrews JS, Geary RL, Hansen KJ. Restenosis after renal artery angioplasty and stenting: incidence and risk factors. *J Vasc Surg.* oct 2009;50(4):813-9.e1.
220. Takamiya Y, Miura S-I, Kawamura A, Tanigawa H, Zhang B, Iwata A, et al. Intensive Lowering of Blood pressure and low-density lipoprotein Cholesterol with statin therapy (LOBOCOP) may improve neointimal formation after coronary stenting in

patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* juin 2009;20(4):288–94.

221. Ferri N, Granata A, Pirola C, Torti F, Pfister PJ, Dorent R, et al. Fluvastatin synergistically improves the antiproliferative effect of everolimus on rat smooth muscle cells by altering p27Kip1/cyclin E expression. *Mol Pharmacol.* juill 2008;74(1):144–53.

222. Wang L, Gong F, Dong X, Zhou W, Zeng Q. Regulation of vascular smooth muscle cell proliferation by nuclear orphan receptor Nur77. *Mol Cell Biochem.* août 2010;341(1-2):159–66.

223. Verzini F, De Rango P, Parlani G, Giordano G, Caso V, Cieri E, et al. Effects of statins on early and late results of carotid stenting. *J Vasc Surg.* janv 2011;53(1):71–9; discussion 79.

224. Jaschke B, Michaelis C, Milz S, Vogeser M, Mund T, Hengst L, et al. Local statin therapy differentially interferes with smooth muscle and endothelial cell proliferation and reduces neointima on a drug-eluting stent platform. *Cardiovasc Res.* 1 déc 2005;68(3):483–92.

225. Miyauchi K, Kasai T, Yokayama T, Aihara K, Kurata T, Kajimoto K, et al. Effectiveness of statin-eluting stent on early inflammatory response and neointimal thickness in a porcine coronary model. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* mai 2008;72(5):832–8.

226. Pendyala L, Yin X, Li J, Shinke T, Xu Y, Chen JP, et al. Polymer-free cerivastatin-eluting stent shows superior neointimal inhibition with preserved vasomotor function compared to polymer-based paclitaxel-eluting stent in rabbit iliac arteries.

EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. mai 2010;6(1):126-33.

227. Deblois D, Tea B-S, Beaudry D, Hamet P. Regulation of therapeutic apoptosis: a potential target in controlling hypertensive organ damage. *Can J Physiol Pharmacol.* janv 2005;83(1):29-41.

228. Clunn GF, Sever PS, Hughes AD. Calcium channel regulation in vascular smooth muscle cells: synergistic effects of statins and calcium channel blockers. *Int J Cardiol.* 18 févr 2010;139(1):2-6.

229. Yang L, Gao Y-J, Lee RMKW. The effects of quinapril and atorvastatin on artery structure and function in adult spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 22 août 2005;518(2-3):145-51.

230. Nishimura T, Vaszar LT, Faul JL, Zhao G, Berry GJ, Shi L, et al. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Circulation.* 30 sept 2003;108(13):1640-5.

231. Girgis RE, Mozammel S, Champion HC, Li D, Peng X, Shimoda L, et al. Regression of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* mai 2007;292(5):L1105-10.

232. Ikeda T, Nakamura K, Akagi S, Kusano KF, Matsubara H, Fujio H, et al. Inhibitory effects of simvastatin on platelet-derived growth factor signaling in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J*

Cardiovasc Pharmacol. janv 2010;55(1):39–48.

233. Takeda N, Kondo M, Ito S, Ito Y, Shimokata K, Kume H. Role of RhoA inactivation in reduced cell proliferation of human airway smooth muscle by simvastatin. *Am J Respir Cell Mol Biol.* déc 2006;35(6):722–9.

234. Chiba Y, Sato S, Misawa M. Inhibition of antigen-induced bronchial smooth muscle hyperresponsiveness by lovastatin in mice. *J Smooth Muscle Res Nihon Heikatsukin Gakkai Kikanshi.* 2008;44(3-4):123–8.

235. Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL, Simon A, Devynck MA. Platelet cytosolic Ca²⁺ and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia. Effects of pravastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juin 1995;15(6):759–64.

236. Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Cercignani M, Palazzuoli A, et al. Time-dependent effect of statins on platelet function in hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest.* déc 2002;32(12):901–8.

237. Kaczmarek D, Hohlfeld T, Wambach G, Schrör K. The actions of lovastatin on platelet function and platelet eicosanoid receptors in type II hypercholesterolaemia. A double-blind, placebo-controlled, prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45(5):451–7.

238. Notarbartolo A, Davì G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* févr 1995;15(2):247–51.

239. Kaneider NC, Egger P, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ. Rho-GTPase-dependent platelet-neutrophil interaction affected by HMG-CoA reductase inhibition with altered adenosine nucleotide release and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 juin 2002;22(6):1029-35.
240. Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res.* 9 déc 2005;97(12):1232-5.
241. Mitsios JV, Papathanasiou AI, Goudevenos JA, Tselepis AD. The antiplatelet and antithrombotic actions of statins. *Curr Pharm Des.* 2010;16(34):3808-14.
242. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Böhm M, Dirnagl U, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke J Cereb Circ.* oct 2000;31(10):2442-9.
243. Haramaki N, Ikeda H, Takenaka K, Katoh A, Sugano R, Yamagishi S, et al. Fluvastatin alters platelet aggregability in patients with hypercholesterolemia: possible improvement of intraplatelet redox imbalance via HMG-CoA reductase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juin 2007;27(6):1471-7.
244. Lee Y-M, Chen W-F, Chou D-S, Jayakumar T, Hou S-Y, Lee J-J, et al. Cyclic nucleotides and mitogen-activated protein kinases: regulation of simvastatin in platelet activation. *J Biomed Sci.* 2010;17:45.
245. Mehta JL, Li DY, Chen HJ, Joseph J, Romeo F. Inhibition of LOX-1 by statins may relate to upregulation of eNOS. *Biochem Biophys Res Commun.* 14 déc

2001;289(4):857-61.

246. Puccetti L, Sawamura T, Pasqui AL, Pastorelli M, Auteri A, Bruni F. Atorvastatin reduces platelet-oxidized-LDL receptor expression in hypercholesterolaemic patients. *Eur J Clin Invest.* janv 2005;35(1):47-51.

247. Puccetti L, Bruni F, Bova G, Cercignani M, Pompella G, Auteri A, et al. Role of platelets in tissue factor expression by monocytes in normal and hypercholesterolemic subjects. In vitro effect of cerivastatin. *Int J Clin Lab Res.* 2000;30(3):147-56.

248. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation.* 16 janv 2001;103(2):276-83.

249. Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L, Ferro D, Bellia A, Carnevale R, et al. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. *Circulation.* 1 févr 2005;111(4):412-9.

250. Pignatelli P, Sanguigni V, Lenti L, Loffredo L, Carnevale R, Sorge R, et al. Oxidative stress-mediated platelet CD40 ligand upregulation in patients with hypercholesterolemia: effect of atorvastatin. *J Thromb Haemost JTH.* juin 2007;5(6):1170-8.

251. Aukrust P, Müller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina.

Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation*. 10 août 1999;100(6):614-20.

252. Garlichs CD, Eskafi S, Raaz D, Schmidt A, Ludwig J, Herrmann M, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart Br Card Soc*. déc 2001;86(6):649-55.

253. Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, Di Febbo C, Nutini M, Fazia M, et al. Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy. *Circulation*. 23 juill 2002;106(4):399-402.

254. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 20 mars 2003;348(12):1104-11.

255. Semb AG, van Wissen S, Ueland T, Smilde T, Waehre T, Tripp MD, et al. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 15 janv 2003;41(2):275-9.

256. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2 sept 2003;108(9):1049-52.

257. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, Anagnostopoulos I, Förster R, Müller-Berghaus G, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial

cells. *Nature*. 5 févr 1998;391(6667):591-4.

258. Prasad KSS, Andre P, He M, Bao M, Manganello J, Phillips DR. Soluble CD40 ligand induces beta3 integrin tyrosine phosphorylation and triggers platelet activation by outside-in signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 14 oct 2003;100(21):12367-71.

259. Zhang S, Rahman M, Zhang S, Qi Z, Thorlacius H. Simvastatin antagonizes CD40L secretion, CXC chemokine formation, and pulmonary infiltration of neutrophils in abdominal sepsis. *J Leukoc Biol*. mai 2011;89(5):735-42.

260. Ali FY, Armstrong PCJ, Dhanji A-RA, Tucker AT, Paul-Clark MJ, Mitchell JA, et al. Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mai 2009;29(5):706-11.

261. Phipps RP, Blumberg N. Statin islands and PPAR ligands in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mai 2009;29(5):620-1.

262. Marx N, Imhof A, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation*. 22 avr 2003;107(15):1954-7.

263. Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, Malinin AI, Lowry DR, Tanguay J-F, et al. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study). *Am J Cardiol*. 1 mai 2006;97(9):1332-6.

264. Tsantila N, Tsoupras AB, Fragopoulou E, Antonopoulou S, Iatrou C, Demopoulos

- CA. In vitro and in vivo effects of statins on platelet-activating factor and its metabolism. *Angiology*. avr 2011;62(3):209-18.
265. Tailor A, Lefer DJ, Granger DN. HMG-CoA reductase inhibitor attenuates platelet adhesion in intestinal venules of hypercholesterolemic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. avr 2004;286(4):H1402-7.
266. Schäfer A, Fraccarollo D, Eigenthaler M, Tas P, Firschild A, Frantz S, et al. Rosuvastatin reduces platelet activation in heart failure: role of NO bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mai 2005;25(5):1071-7.
267. Chello M, Spadaccio C, Patti G, Lusini M, Barbato R, Goffredo C, et al. Simvastatin reduces platelet-endocardium adhesion in atrial fibrillation. *Atherosclerosis*. avr 2008;197(2):588-95.
268. Molins B, Peña E, Padro T, Casani L, Mendieta C, Badimon L. Glucose-regulated protein 78 and platelet deposition: effect of rosuvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. juin 2010;30(6):1246-52.
269. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. févr 2005;25(2):287-94.
270. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. févr 2000;20(2):556-62.
271. Doggen CJM, Lemaitre RN, Smith NL, Heckbert SR, Psaty BM. HMG CoA

reductase inhibitors and the risk of venous thrombosis among postmenopausal women. *J Thromb Haemost JTH*. mai 2004;2(5):700-1.

272. Lacut K, Oger E, Le Gal G, Couturaud F, Louis S, Leroyer C, et al. Statins but not fibrates are associated with a reduced risk of venous thromboembolism: a hospital-based case-control study. *Fundam Clin Pharmacol*. août 2004;18(4):477-82.

273. Ramcharan AS, Van Stralen KJ, Snoep JD, Mantel-Teeuwisse AK, Rosendaal FR, Doggen CJM. HMG-CoA reductase inhibitors, other lipid-lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2009;7(4):514-20.

274. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Søgaard KK, Christensen S, Johnsen SP, Thomsen RW, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2009;7(4):521-8.

275. Yang C-C, Jick SS, Jick H. Statins and the risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2002;53(1):101-5.

276. Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, Hubbard R, Evans S. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2009;67(1):99-109.

277. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database.

BMJ. 2010;340:c2197.

278. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 30 avr 2009;360(18):1851-61.

279. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 8 oct 2005;366(9493):1267-78.

280. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 26 févr 2008;178(5):576-84.

281. Du Z-D, Zhao D, Du J, Zhang Y-L, Lin Y, Liu C, et al. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr Infect Dis J*. mai 2007;26(5):449-51.

282. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 15 sept 1996;94(6):1379-85.

283. Fulton DR, Newburger JW. Long-term cardiac sequelae of Kawasaki disease. *Curr Rheumatol Rep*. août 2000;2(4):324-9.

284. Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RSM. The role of atorvastatin in

regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* mai 2011;164(2):193-201.

285. Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H, Aoki K, Ohashi H, Matsumura M, et al. Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. *Circulation.* 4 janv 2005;111(1):38-43.

286. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Yamaguchi N. Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* févr 2008;167(2):189-96.

287. Huang S-M, Weng K-P, Chang J-S, Lee W-Y, Huang S-H, Hsieh K-S. Effects of statin therapy in children complicated with coronary arterial abnormality late after Kawasaki disease: a pilot study. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* oct 2008;72(10):1583-7.

288. Duan C, Du Z-D, Wang Y, Jia L-Q. Effect of pravastatin on endothelial dysfunction in children with medium to giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *World J Pediatr WJP.* août 2014;10(3):232-7.

289. Ikemoto Y, Ogino H, Teraguchi M, Kobayashi Y. Evaluation of preclinical atherosclerosis by flow-mediated dilatation of the brachial artery and carotid artery analysis in patients with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* déc 2005;26(6):782-6.

290. McCrindle BW, McIntyre S, Kim C, Lin T, Adeli K. Are patients after Kawasaki disease at increased risk for accelerated atherosclerosis? *J Pediatr.* sept

2007;151(3):244-8, 248.e1.

291. Naoe S, Takahashi K, Masuda H, Tanaka N. Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn.* nov 1991;41(11):785-97.

292. Hamaoka A, Hamaoka K, Yahata T, Fujii M, Ozawa S, Toiyama K, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on continuous post-inflammatory vascular remodeling late after Kawasaki disease. *J Cardiol.* sept 2010;56(2):245-53.

293. Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Orta E, Baranda L, Cruz-Rizo J, González-Amaro R. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus.* 2003;12(8):607-11.

294. HORTON BT, MAGATH TB, BROWN GE. ARTERITIS OF THE TEMPORAL VESSELS: A PREVIOUSLY UNDESCRIBED FORM. *Arch Intern Med.* 1 mars 1934;53(3):400-9.

295. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 15 oct 2009;61(10):1454-61.

296. Barrier JH, Billaud E, Magadur G. [Respective prevalences and frequencies of Horton's disease and rhizomelic pseudopolyarthritis. Epidemiological study in the Loire-Atlantic department using a general practice research network (RESOMED 44)]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne.* oct 1992;13(5):393-6.

297. Barrier J, Tournemaine N, Maulaz D, Mainguy-Fonteneau B, Rojouan J, Potel G, et al. [Outcome, treatment and prognosis of Horton's disease]. *Ann Médecine Interne*. 1983;134(5):428-35.
298. Barrier J, Pion P, Massari R, Peltier P, Rojouan J, Grolleau JY. [Epidemiologic approach to Horton's disease in the department of Loire-Atlantique. 110 cases in 10 years (1970-1979)]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. mars 1982;3(1):13-20.
299. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 19 juill 2008;372(9634):234-45.
300. Marie I, Proux A, Duhaut P, Primard E, Lahaxe L, Girszyn N, et al. Long-term follow-up of aortic involvement in giant cell arteritis: a series of 48 patients. *Medicine (Baltimore)*. mai 2009;88(3):182-92.
301. Marie I. [Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: diagnostic criteria]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. juill 2013;34(7):403-11.
302. Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Paz-Carreira J, et al. Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)*. sept 2005;84(5):277-90.
303. Myklebust G, Gran JT. A Prospective Study of 287 Patients with Polymyalgia Rheumatica and Temporal Arteritis: Clinical and Laboratory Manifestations at Onset of

Disease and at the Time of Diagnosis. *Rheumatology*. 11 janv 1996;35(11):1161-8.

304. Chatelain D, Duhaut P, Schmidt J, Loire R, Bosshard S, Guernou M, et al. Pathological features of temporal arteries in patients with giant cell arteritis presenting with permanent visual loss. *Ann Rheum Dis*. janv 2009;68(1):84-8.

305. Crow RW, Katz BJ, Warner JEA, Alder SC, Zhang K, Schulman S, et al. Giant cell arteritis and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 2009;64(3):365-9.

306. Ray JG, Mamdani MM, Geerts WH. Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults. *Heart Br Card Soc*. mars 2005;91(3):324-8.

307. Samson M, Jacquin A, Audia S, Daubail B, Devilliers H, Petrella T, et al. Stroke associated with giant cell arteritis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 29 avr 2014;

308. Tomasson G, Peloquin C, Mohammad A, Love TJ, Zhang Y, Choi HK, et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 21 janv 2014;160(2):73-80.

309. Uddhammar A, Eriksson A-L, Nyström L, Stenling R, Rantapää-Dahlqvist S. Increased mortality due to cardiovascular disease in patients with giant cell arteritis in northern Sweden. *J Rheumatol*. avr 2002;29(4):737-42.

310. Birkhead NC, Wagener HP, Shick RM. TREATMENT OF TEMPORAL ARTERITIS WITH ADRENAL CORTICOSTEROIDS: RESULTS IN FIFTY-FIVE CASES IN WHICH LESION WAS PROVED AT BIOPSY. *J Am Med Assoc*. 9 mars

1957;163(10):821-7.

311. Liozon E, Herrmann F, Ly K, Robert PY, Loustaud V, Soria P, et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med.* 15 août 2001;111(3):211-7.

312. Klein RG, Hunder GG, Stanson AW, Sheps SG. Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med.* déc 1975;83(6):806-12.

313. Assie C, Janvresse A, Plissonnier D, Levesque H, Marie I. Long-term follow-up of upper and lower extremity vasculitis related to giant cell arteritis: a series of 36 patients. *Medicine (Baltimore).* janv 2011;90(1):40-51.

314. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* déc 2003;48(12):3522-31.

315. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL, Matteson EL. Mortality of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* déc 2003;48(12):3532-7.

316. García-Martínez A, Arguis P, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Alba MA, Butjosa M, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). *Ann Rheum Dis.*

oct 2014;73(10):1826-32.

317. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med.* 1 avr 1995;122(7):502-7.

318. Evans JM, Bowles CA, Bjornsson J, Mullany CJ, Hunder GG. Thoracic aortic aneurysm and rupture in giant cell arteritis. A descriptive study of 41 cases. *Arthritis Rheum.* oct 1994;37(10):1539-47.

319. Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *BMJ.* 26 août 1989;299(6698):549-50.

320. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Pego-Reigosa R, Lopez-Diaz MJ, Vazquez-Triñanes MC, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* juill 2009;88(4):227-35.

321. Lie JT. Coronary vasculitis. A review in the current scheme of classification of vasculitis. *Arch Pathol Lab Med.* mars 1987;111(3):224-33.

322. Lie JT, Failoni DD, Davis DC. Temporal arteritis with giant cell aortitis, coronary arteritis, and myocardial infarction. *Arch Pathol Lab Med.* sept 1986;110(9):857-60.

323. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of

Vasculitis. *Arthritis Rheum.* août 1990;33(8):1074-87.

324. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 10 juill 2003;349(2):160-9.

325. Ly K-H, Régent A, Tamby MC, Mouthon L. Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition? *Autoimmun Rev.* août 2010;9(10):635-45.

326. Duhaut P, Bosshard S, Ducroix J-P. Is giant cell arteritis an infectious disease?: Biological and epidemiological evidence. *Presse Médicale.* nov 2004;33(19, Part 2):1403-8.

327. Cid MC, Hernández-Rodríguez J, Esteban M-J, Cebrián M, Gho YS, Font C, et al. Tissue and Serum Angiogenic Activity Is Associated With Low Prevalence of Ischemic Complications in Patients With Giant-Cell Arteritis. *Circulation.* 24 sept 2002;106(13):1664-71.

328. Schmits R, Kubuschok B, Schuster S, Preuss K-D, Pfreundschuh M. Analysis of the B cell repertoire against autoantigens in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Immunol.* 1 févr 2002;127(2):379-85.

329. Baiu DC, Barger B, Sandor M, Fabry Z, Hart MN. Autoantibodies to Vascular Smooth Muscle Are Pathogenic for Vasculitis. *Am J Pathol.* juin 2005;166(6):1851-60.

330. Kemp A, Marner K, Nissen SH, Heyn J, Kissmeyer-Nielsen F. HLA antigens in cases of giant cell arteritis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* déc 1980;58(6):1000-4.

331. Fietta P, Manganelli P, Zanetti A, Neri TM. Familial giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: aggregation in 2 families. *J Rheumatol.* juill 2002;29(7):1551–5.
332. Liozon E, Ouattara B, Rhaïem K, Ly K, Bezanahary H, Loustaud V, et al. Familial aggregation in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a comprehensive literature review including 4 new families. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2009;27(1 Suppl 52):S89–94.
333. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Hajeer AH, Dababneh A, Ollier WE. HLA-DRB1*04 may be a marker of severity in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* juill 2000;59(7):574–5.
334. González-Gay MA, García-Porrúa C, Llorca J, Hajeer AH, Brañas F, Dababneh A, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore).* sept 2000;79(5):283–92.
335. Rauzy O, Fort M, Nourhashemi F, Alric L, Juchet H, Ecoiffier M, et al. Relation between HLA DRB1 alleles and corticosteroid resistance in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 6 janv 1998;57(6):380–2.
336. Weyand CM, Hunder NNH, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. Hla–drb1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1 déc 1994;37(4):514–20.
337. Enjuanes A, Benavente Y, Hernández-Rodríguez J, Queralt C, Yagüe J, Jares P, et al. Association of NOS2 and potential effect of VEGF, IL6, CCL2 and IL1RN polymorphisms and haplotypes on susceptibility to GCA—a simultaneous study of 130

potentially functional SNPs in 14 candidate genes. *Rheumatology*. 5 janv 2012;51(5):841-51.

338. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Vessel-Specific Toll-Like Receptor Profiles in Human Medium and Large Arteries. *Circulation*. 16 sept 2008;118(12):1276-84.

339. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-Like Receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003;21(1):335-76.

340. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. The Geo-epidemiology of Temporal (Giant Cell) Arteritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1 oct 2008;35(1-2):88-95.

341. Nordborg C, Nordborg E, Petursdottir V, LaGuardia J, Mahalingam R, Wellish M, et al. Search for varicella zoster virus in giant cell arteritis. *Ann Neurol*. sept 1998;44(3):413-4.

342. Helweg-Larsen J, Tarp B, Obel N, Baslund B. No evidence of parvovirus B19, *Chlamydia pneumoniae* or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology*. 4 janv 2002;41(4):445-9.

343. Rodriguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Echevarria-Mayo JE, Rossello-Urgell J, Solans-Laqué R, Huguet-Redecilla P, et al. No detection of parvovirus B19 or herpesvirus DNA in giant cell arteritis. *J Clin Virol*. sept 2004;31(1):11-5.

344. Álvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA, Júdez E, Loza E,

Clemente D, et al. Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis.* 5 janv 2005;64(5):780-2.

345. Cooper RJ, D'Arcy S, Kirby M, Al-Buhtori M, Rahman MJ, Proctor L, et al. Infection and temporal arteritis: A PCR-based study to detect pathogens in temporal artery biopsy specimens. *J Med Virol.* 1 mars 2008;80(3):501-5.

346. Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF, Hunder GG. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: A preliminary evaluation. *Arthritis Rheum.* 1 juin 1999;42(6):1255-8.

347. Cankovic M, Zarbo RJ. Failure to detect human herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus viral genomes in giant cell arteritis biopsy specimens by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Cardiovasc Pathol.* sept 2006;15(5):280-6.

348. Powers JF, Bedri S, Hussein S, Salomon RN, Tischler AS. High Prevalence of Herpes Simplex Virus DNA in Temporal Arteritis Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol.* 2 janv 2005;123(2):261-4.

349. Wagner AD, Gérard HC, Fresemann T, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E, Hudson AP, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 1 juill 2000;43(7):1543-51.

350. Njau F, Ness T, Wittkop U, Pancratz T, Eickhoff M, Hudson AP, et al. No Correlation between Giant Cell Arteritis and Chlamydia pneumoniae Infection: Investigation of 189 Patients by Standard and Improved PCR Methods. *J Clin Microbiol.* 6 janv 2009;47(6):1899-901.
351. Regan MJ, Wood BJ, Hsieh Y-H, Theodore ML, Quinn TC, Hellmann DB, et al. Temporal arteritis and Chlamydia pneumoniae: Failure to detect the organism by polymerase chain reaction in ninety cases and ninety controls. *Arthritis Rheum.* 1 avr 2002;46(4):1056-60.
352. Ma-Krupa W, Jeon M-S, Spoerl S, Tedder TF, Goronzy JJ, Weyand CM. Activation of Arterial Wall Dendritic Cells and Breakdown of Self-tolerance in Giant Cell Arteritis. *J Exp Med.* 19 janv 2004;199(2):173-83.
353. Blanco P, Palucka AK, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* févr 2008;19(1):41-52.
354. Deng J, Ma-Krupa W, Gewirtz AT, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-Like Receptors 4 and 5 Induce Distinct Types of Vasculitis. *Circ Res.* 27 févr 2009;104(4):488-95.
355. Krupa WM, Dewan M, Jeon M-S, Kurtin PJ, Younge BR, Goronzy JJ, et al. Trapping of Misdirected Dendritic Cells in the Granulomatous Lesions of Giant Cell Arteritis. *Am J Pathol.* nov 2002;161(5):1815-23.

356. Weyand CM, Schönberger J, Oppitz U, Hunder NN, Hicok KC, Goronzy JJ. Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *J Exp Med*. 3 janv 1994;179(3):951-60.
357. Brack A, Geisler A, Martinez-Taboada VM, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. Giant cell vasculitis is a T cell-dependent disease. *Mol Med Camb Mass*. août 1997;3(8):530-43.
358. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27(1):485-517.
359. Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B. Les lymphocytes TH17 : différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *Rev Médecine Interne*. mai 2011;32(5):292-301.
360. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and Type 17 Helper T Cells. *N Engl J Med*. 27 août 2009;361(9):888-98.
361. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-Cell Responses in Giant Cell Arteritis. *Circulation*. 23 févr 2010;121(7):906-15.
362. Samson M, Audia S, Fraszczak J, Trad M, Ornetti P, Lakomy D, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 1 nov 2012;64(11):3788-98.
363. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica

and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1 sept 1993;36(9):1286-94.

364. Weyand CM, Wagner AD, Björnsson J, Goronzy JJ. Correlation of the topographical arrangement and the functional pattern of tissue-infiltrating macrophages in giant cell arteritis. *J Clin Invest.* 1 oct 1996;98(7):1642-9.

365. Rittner HL, Kaiser M, Brack A, Szweda LI, Goronzy JJ, Weyand CM. Tissue-Destructive Macrophages in Giant Cell Arteritis. *Circ Res.* 14 mai 1999;84(9):1050-8.

366. Segarra M, García-Martínez A, Sánchez M, Hernández-Rodríguez J, Lozano E, Grau JM, et al. Gelatinase expression and proteolytic activity in giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 11 janv 2007;66(11):1429-35.

367. Rodríguez-Pla A, Bosch-Gil JA, Rosselló-Urgell J, Huguet-Redecilla P, Stone JH, Vilardell-Tarres M. Metalloproteinase-2 and -9 in Giant Cell Arteritis Involvement in Vascular Remodeling. *Circulation.* 7 déc 2005;112(2):264-9.

368. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science.* 9 juin 1991;253(5024):1129-32.

369. Kaiser M, Younge B, Björnsson J, Goronzy JJ, Weyand CM. Formation of New Vasa Vasorum in Vasculitis: Production of Angiogenic Cytokines by Multinucleated Giant Cells. *Am J Pathol.* sept 1999;155(3):765-74.

370. Folkow B, Svanborg A. Physiology of cardiovascular aging. *Physiol Rev.* oct 1993;73(4):725-64.

371. Cid MC, Cebrián M, Font C, Coll-Vinent B, Hernández-Rodríguez J, Esparza J, et al. Cell adhesion molecules in the development of inflammatory infiltrates in giant cell arteritis: Inflammation-induced angiogenesis as the preferential site of leukocyte–endothelial cell interactions. *Arthritis Rheum.* 1 janv 2000;43(1):184–94.
372. Han JW, Shimada K, Ma-Krupa W, Johnson TL, Nerem RM, Goronzy JJ, et al. Vessel Wall–Embedded Dendritic Cells Induce T-Cell Autoreactivity and Initiate Vascular Inflammation. *Circ Res.* 14 mars 2008;102(5):546–53.
373. Banks PM, Cohen MD, Ginsburg WW, Hunder GG. Immunohistologic and cytochemical studies of temporal arteritis. *Arthritis Rheum.* 1 oct 1983;26(10):1201–7.
374. Lavignac C, Jauberteau-Marchan MO, Liozon E, Vidal E, Catanzano G, Liozon F. Étude immunohistochimique des lésions d’artérite temporale de Horton avant et au cours de la corticothérapie *. *Rev Médecine Interne.* oct 1996;17(10):814–20.
375. Liozon E, Roblot P, Paire D, Loustaud V, Liozon F, Vidal E, et al. Anticardiolipin antibody levels predict flares and relapses in patients with giant-cell (temporal) arteritis. A longitudinal study of 58 biopsy-proven cases. *Rheumatology.* 10 janv 2000;39(10):1089–94.
376. Duhaut P, Berruyer M, Pinede L, Demolombe-Rague S, Loire R, Seydoux D, et al. Anticardiolipin antibodies and giant cell arteritis: a prospective, multicenter case-control study. Groupe de Recherche sur l’Artérite à Cellules Géantes. *Arthritis Rheum.* avr 1998;41(4):701–9.

377. Manna R, Latteri M, Cristiano G, Todaro L, Scuderi F, Gasbarrini G. Anticardiolipin antibodies in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a study of 40 cases. *Rheumatology*. 2 janv 1998;37(2):208-10.
378. Cid MC, Cervera R, Font J, Lopez-Soto A, Pallarés L, Navarro M, et al. Late thrombotic events in patients with temporal arteritis and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol*. août 1990;8(4):359-63.
379. Liozon F, Jauberteau-Marchan MO, Boutros-Toni F, Barrier JH, Dupond JL, Roblot P, et al. [Anticardiolipin antibodies and Horton disease]. *Ann Médecine Interne*. 1995;146(8):541-7.
380. Liozon E, Roussel V, Roblot P, Liozon F, Preud'Homme JL, Loustaud V, et al. Absence of anti-beta2 glycoprotein I antibodies in giant cell arteritis: a study of 45 biopsy-proven cases. *Rheumatology*. 10 janv 1998;37(10):1129-31.
381. Navarro M, Cervera R, Font J, Reverter JC, Monteagudo J, Escolar G, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance. *Lupus*. 1997;6(6):521-6.
382. Servettaz A, Guilpain P, Tamas N, Kaveri SV, Camoin L, Mouthon L. Natural anti-endothelial cell antibodies. *Autoimmun Rev*. juin 2008;7(6):426-30.
383. Domiciano DS, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Pathogenic role of anti-endothelial cell antibodies in autoimmune rheumatic diseases. *Lupus*. 11 janv 2009;18(13):1233-8.
384. Guilpain P, Mouthon L. Antiendothelial Cells Autoantibodies in Vasculitis-

Associated Systemic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1 oct 2008;35(1-2):59-65.

385. Régent A, Dib H, Ly KH, Agard C, Tamby MC, Tamas N, et al. Identification of target antigens of anti-endothelial cell and anti-vascular smooth muscle cell antibodies in patients with giant cell arteritis: a proteomic approach. *Arthritis Res Ther*. 28 juin 2011;13(3):R107.

386. Baerlecken NT, Linnemann A, Gross WL, Moosig F, Vazquez-Rodriguez TR, Gonzalez-Gay MA, et al. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 6 janv 2012;71(6):943-7.

387. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1beta, TNFalpha and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl*. mars 2004;43(3):294-301.

388. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban M-J, et al. Elevated Production of Interleukin-6 Is Associated With a Lower Incidence of Disease-Related Ischemic Events in Patients With Giant-Cell Arteritis: Angiogenic Activity of Interleukin-6 as a Potential Protective Mechanism. *Circulation*. 20 mai 2003;107(19):2428-34.

389. Cid MC, Font C, Oristrell J, de la Sierra A, Coll-Vinent B, López-Soto A, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis*

Rheum. janv 1998;41(1):26-32.

390. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, Arvikar S, Khosroshahi A, Keroack B, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res.* 1 nov 2012;64(11):1720-9.

391. Beyer C, Axmann R, Sahinbegovic E, Distler JH, Manger B, Schett G, et al. Anti-interleukin 6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 10 janv 2011;70(10):1874-5.

392. Pountain G, Hazleman B, Cawston TE. Circulating levels of IL-1beta, IL-6 and soluble IL-2 receptor in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 7 janv 1998;37(7):797-8.

393. Zheng H, Fletcher D, Kozak W, Jiang M, Hofmann KJ, Corn CA, et al. Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in interleukin-1 β -deficient mice. *Immunity.* juill 1995;3(1):9-19.

394. Horai R, Saijo S, Tanioka H, Nakae S, Sudo K, Okahara A, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med.* 17 janv 2000;191(2):313-20.

395. Nicklin MJ, Hughes DE, Barton JL, Ure JM, Duff GW. Arterial inflammation in mice lacking the interleukin 1 receptor antagonist gene. *J Exp Med.* 17 janv 2000;191(2):303-12.

396. Shepherd J, Nicklin MJH. Elastic-Vessel Arteritis in Interleukin-1 Receptor Antagonist-Deficient Mice Involves Effector Th1 Cells and Requires Interleukin-1 Receptor. *Circulation*. 14 juin 2005;111(23):3135-40.
397. Fisher M, Cushman M, Knappertz V, Howard G. An assessment of the joint associations of aspirin and statin use with C-reactive protein concentration. *Am Heart J*. juill 2008;156(1):106-11.
398. Pearson T, Ballantyne C, Sisk C, Shah A, Veltri E, Maccubbin D. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol*. 15 juin 2007;99(12):1706-13.
399. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 22 mai 2007;49(20):2003-9.
400. Hegg R, Lee AG, Tagg NT, Zimmerman MB. Statin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with lower erythrocyte sedimentation rate in patients with giant cell arteritis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. juin 2011;31(2):135-8.
401. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Grau JM, Cid MC. Treatment with statins does not exhibit a clinically relevant corticosteroid-sparing effect in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 15 août 2004;51(4):674-8.

402. Narváez J, Bernad B, Nolla JM, Valverde J. Statin therapy does not seem to benefit giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2007;36(5):322-7.
403. Schmidt J, Kermani TA, Muratore F, Crowson CS, Matteson EL, Warrington KJ. Statin Use in Giant Cell Arteritis: A Retrospective Study. *J Rheumatol.* 1 avr 2013;
404. Freddo T, Price M, Kase C, Goldstein MP. Myocardial infarction and coronary artery involvement in giant cell arteritis. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* janv 1999;76(1):14-8.
405. Martin JF, Kittas C, Triger DR. Giant cell arteritis of coronary arteries causing myocardial infarction. *Br Heart J.* avr 1980;43(4):487-9.
406. Paulley JW. Coronary ischaemia and occlusion in giant cell (temporal) arteritis. *Acta Med Scand.* 1980;208(4):257-63.
407. Paulley JW. Ischaemic heart disease in giant cell arteritis. *Lancet.* 23 févr 1980;1(8165):421.
408. Strachan RW, How J, Bewsher PD. Masked giant-cell arteritis. *Lancet.* 26 janv 1980;1(8161):194-6.
409. Gonzalez-Gay MA, Rubiera G, Piñeiro A, Garcia-Porrúa C, Pego-Reigosa R, Gonzalez-Juanatey C, et al. Ischemic heart disease in patients from Northwest Spain with biopsy proven giant cell arteritis. A population based study. *J Rheumatol.* mars 2005;32(3):502-6.
410. Bengtsson BA, Malmvall BE. Prognosis of giant cell arteritis including temporal

arteritis and polymyalgia rheumatica. A follow-up study on ninety patients treated with corticosteroids. *Acta Med Scand.* 1981;209(5):337-45.

411. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology.* mars 1988;38(3):352-9.

412. Zenone T, Puget M. Characteristics of cerebrovascular accidents at time of diagnosis in a series of 98 patients with giant cell arteritis. *Rheumatol Int.* déc 2013;33(12):3017-23.

413. Reich KA, Giansiracusa DF, Strongwater SL. Neurologic manifestations of giant cell arteritis. *Am J Med.* juill 1990;89(1):67-72.

414. Salvarani C, Della Bella C, Cimino L, Macchioni P, Formisano D, Bajocchi G, et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl.* mars 2009;48(3):250-3.

415. Gonzalez-Gay MA, Piñeiro A, Gomez-Gigirey A, Garcia-Porrua C, Pego-Reigosa R, Dierssen-Sotos T, et al. Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* nov 2004;83(6):342-7.

416. Greene GM, Lain D, Sherwin RM, Wilson JE, McManus BM. Giant cell arteritis of the legs. Clinical isolation of severe disease with gangrene and amputations. *Am J Med.* oct 1986;81(4):727-33.

417. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72

cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum.* juin 1995;24(6):422-31.

418. Ostberg G. Temporal arteritis in a large necropsy series. *Ann Rheum Dis.* mai 1971;30(3):224-35.

419. Ostberg G. An arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1973;237:Suppl 237:1-59.

420. Akdal G, Thurtell MJ, Halmagyi GM. Giant cell arteritis presenting with bilateral vertebral and axillary artery occlusions. *Intern Med J.* sept 2008;38(9):741-2.

421. Amann-Vesti BR, Koppensteiner R, Rainoni L, Pfamatter T, Schneider E. Immediate and long-term outcome of upper extremity balloon angioplasty in giant cell arteritis. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec.* avr 2003;10(2):371-5.

422. Amatucci G, Del Mastro G, Iandoli R. Horton giant cell arteritis of the legs. Report of a case. *J Cardiovasc Surg (Torino).* juin 1997;38(3):309-12.

423. Benjilali L, Tazi Mezalek Z, Raffali J, El Imadi H, Harmouche H, Adnaoui M, et al. [Limb arteritis in Horton disease: five cases]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne.* déc 2009;30(12):1004-10.

424. Both M, Aries PM, Müller-Hülsbeck S, Jahnke T, Schäfer PJ, Gross WL, et al. Balloon angioplasty of arteries of the upper extremities in patients with extracranial giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* sept 2006;65(9):1124-30.

425. Cohen HE, Shankar PJ, Martin JC, Lewis MH. Atypical giant cell arteritis resulting in arm amputation. *Ann R Coll Surg Engl.* juill 2003;85(4):260-2.
426. De Gennes C, Le Thi Huong D, Wechsler B, Bercy J, Foncin JF, Piette JC, et al. Temporal arteritis revealed by upper limb gangrene. *J Rheumatol.* janv 1989;16(1):130-2.
427. Finlayson R, Robinson JO. Giant-cell arteritis of the legs. *Br Med J.* 31 déc 1955;2(4956):1595-7.
428. García Vázquez JM, Carreira JM, Seoane C, Vidal JJ. Superior and inferior limb ischaemia in giant cell arteritis: angiography follow-up. *Clin Rheumatol.* 1999;18(1):61-5.
429. Kermani TA, Matteson EL, Hunder GG, Warrington KJ. Symptomatic lower extremity vasculitis in giant cell arteritis: a case series. *J Rheumatol.* oct 2009;36(10):2277-83.
430. Ninet JP, Bachet P, Dumontet CM, Du Colombier PB, Stewart MD, Pasquier JH. Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Am J Med.* janv 1990;88(1):13-20.
431. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Piñeiro A, Pego-Reigosa R, Llorca J, Hunder GG. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain: a population-based study. *Medicine (Baltimore).* nov 2004;83(6):335-41.

432. Evans J, Hunder GG. The implications of recognizing large-vessel involvement in elderly patients with giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* janv 1997;9(1):37-40.
433. Le Tourneau T, Millaire A, Asseman P, De Groote P, Théry C, Ducloux G. [Aortitis in Horton disease. Review of the literature]. *Ann Médecine Interne.* 1996;147(5):361-8.
434. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Arguis P, Paredes P, Segarra M, Lozano E, et al. Development of aortic aneurysm/dilatation during the followup of patients with giant cell arteritis: a cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis Rheum.* 15 mars 2008;59(3):422-30.
435. Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, Stroobants S, Loeckx D, Heye S, et al. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2008;47(8):1179-84.
436. Huston KA, Hunder GG, Lie JT, Kennedy RH, Elveback LR. Temporal arteritis: a 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study. *Ann Intern Med.* févr 1978;88(2):162-7.
437. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med.* nov 1982;97(5):672-80.
438. González-Gay MA, Blanco R, Abaira V, García-Porrúa C, Ibáñez D, García-Pais MJ, et al. Giant cell arteritis in Lugo, Spain, is associated with low longterm mortality. *J Rheumatol.* nov 1997;24(11):2171-6.
439. Gran JT, Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK. Survival in polymyalgia

rheumatica and temporal arteritis: a study of 398 cases and matched population controls. *Rheumatol Oxf Engl*. nov 2001;40(11):1238-42.

440. Hachulla E, Boivin V, Pasturel-Michon U, Fauchais AL, Bouroz-Joly J, Perez-Cousin M, et al. Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2001;19(2):171-6.

441. Graham E, Holland A, Avery A, Russell RW. Prognosis in giant-cell arteritis. *Br Med J Clin Res Ed*. 24 janv 1981;282(6260):269-71.

442. Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA. Long-term survival in giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. A follow-up study of 90 patients treated with corticosteroids. *Acta Med Scand*. 1986;220(4):361-4.

443. Bisgård C, Sloth H, Keiding N, Juel K. Excess mortality in giant cell arteritis. *J Intern Med*. août 1991;230(2):119-23.

444. Nesher G, Rubinow A, Sonnenblick M. Efficacy and adverse effects of different corticosteroid dose regimens in temporal arteritis: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*. juin 1997;15(3):303-6.

445. Nesher G, Sonnenblick M, Friedlander Y. Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: a 15-year survey of 43 patients. *J Rheumatol*. juill 1994;21(7):1283-6.

446. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the American College of Rheumatology giant cell arteritis

classification criteria cohort. *Am J Med.* févr 1996;100(2):193-6.

447. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum.* 15 avr 2004;51(2):264-8.

448. Pego-Reigosa R, Garcia-Porrúa C, Piñeiro A, Dierssen T, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Predictors of cerebrovascular accidents in giant cell arteritis in a defined population. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6 Suppl 36):S13-7.

449. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Nesher R, Rubinow A, et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* mars 2004;83(2):114-22.

450. Ninan J, Nguyen A-M, Cole A, Rischmueller M, Dodd T, Roberts-Thomson P, et al. Mortality in patients with biopsy-proven giant cell arteritis: a south australian population-based study. *J Rheumatol.* oct 2011;38(10):2215-7.

451. Sailler L, Pereira C, Bagheri A, Uro-Coste E, Roussel B, Roussel H, et al. Increased exposure to statins in patients developing chronic muscle diseases: a 2-year retrospective study. *Ann Rheum Dis.* mai 2008;67(5):614-9.

452. Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, Bourrel R, Allaria-Lapierre V, Loï R, et al. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain.* janv 2009;141(1-2):14-8.

453. Latry P, Molimard M, Bégaud B, Martin-Latry K. How reimbursement databases

can be used to support drug utilisation studies: example using the main French national health insurance system database. *Eur J Clin Pharmacol.* juill 2010;66(7):743–8.

454. Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* déc 2010;19(12):1256–62.

455. Dupouy J, Fournier J-P, Jouanjus E, Palmaro A, Poutrain J-C, Oustric S, et al. Baclofen for alcohol dependence in France: Incidence of treated patients and prescription patterns-A cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 1 oct 2013;

456. Fournier J-P, Sommet A, Bourrel R, Oustric S, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 2012;68(11):1533–40.

457. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood.* 20 nov 2014;124(22):3308–15.

458. Baslund B, Helleberg M, Faurschou M, Obel N. Mortality in patients with giant cell arteritis. *Rheumatol Oxf Engl.* janv 2015;54(1):139–43.

459. Robson JC, Kiran A, Maskell J, Hutchings A, Arden N, Dasgupta B, et al. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the

general population of the UK. *Ann Rheum Dis.* janv 2015;74(1):129–35.

460. Smeeth L, Cook C, Hall AJ. Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the United Kingdom, 1990-2001. *Ann Rheum Dis.* août 2006;65(8):1093–8.

461. Durand M, Thomas SL. Incidence of infections in patients with giant cell arteritis: a cohort study. *Arthritis Care Res.* avr 2012;64(4):581–8.

462. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ.* 2012;345:e4928.

463. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne Fondée Par Soc Natl Française Med Interne.* 26 déc 2014;

464. Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. [Epidemiology of diabetes in metropolitan France]. *Diabetes Metab.* sept 2000;26 Suppl 6:11–24.

465. Bezin J, Pariente A, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Abouelfath A, Robinson P, et al. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2014;70(4):429–36.

466. Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users:

a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2 déc 2013;

467. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nationwide population-based study. *Autoimmun Rev.* nov 2014;13(11):1082-9.

468. WHOCC - Guidelines [Internet]. [cité 6 déc 2010]. Disponible sur: http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/

469. Pugno G, Sailler L, Bourrel R, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Is Statin Exposure Associated with Occurrence or Better Outcome in Giant Cell Arteritis? Results from a French Population-based Study. *J Rheumatol.* 15 déc 2014;

470. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* 15 oct 2003;49(5):703-8.

471. Behn AR, Perera T, Myles AB. Polymyalgia rheumatica and corticosteroids: how much for how long? *Ann Rheum Dis.* août 1983;42(4):374-8.

472. Le Page L, Duhaut P, Seydoux D, Bosshard S, Ecochard R, Abbas F, et al. [Incidence of cardiovascular events in giant cell arteritis: preliminary results of a prospective double cohort study (GRACG)]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* févr 2006;27(2):98-105.

473. Quantin C, Asselain B, Moreau T. [The Cox model: limitations and extensions].

Rev Dépidémiologie Santé Publique. 1990;38(4):341-56.

474. Clark DA, Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS, Shumway NE, Harrison DC. Cardiac transplantation in man. VI. Prognosis of patients selected for cardiac transplantation. Ann Intern Med. juill 1971;75(1):15-21.

475. Gail MH. Does cardiac transplantation prolong life? A reassessment. Ann Intern Med. mai 1972;76(5):815-7.

476. Desquilbet L, Meyer L. [Time-dependent covariates in the Cox proportional hazards model. Theory and practice]. Rev Dépidémiologie Santé Publique. févr 2005;53(1):51-68.

AUTHOR : Pugnet Grégory

TITLE : Statins and Giant Cell Arteritis. Pharmaco-epidemiological approach

ABSTRACT

We propose a comprehensive review on HMG-CoA reductase inhibitors pharmacology and results of our studies on their use in giant cell arteritis. We showed that statins exposure was not associated with giant cell arteritis occurrence in the general population. However, exposure to statins up to 20 months may favor a quicker corticosteroid tapering. Based on those results statin impact on giant cell arteritis course should not be definitively ruled out. We also showed that older giant cell arteritis patients and those suffering from cardiovascular comorbidities present a high risk of cardiovascular hospitalization occurrence after the initial phase of the disease and should be closely monitored to prevent subsequent cardiovascular disease. This proves that there is an unmet need of cardiovascular prevention in giant cell arteritis patients. Statins seems highly efficient to prevent major cardiovascular events in this population.

KEY WORDS : Statins, Giant cell arteritis, pharmaco-epidemiology, cardiovascular events