### Madame C.

### Une patiente à Risque Cardio-Vasculaire élevé

Jean-François RENUCCI Médecine Vasculaire Service de Médecine Vasculaire et Hypertension Artérielle CHU TIMONE / NORD - MARSEILLE







### Les Facteurs De Risque des Maladies Cardio-Vasculaires

Jean-François RENUCCI Médecine Vasculaire Service de Médecine Vasculaire et Hypertension Artérielle CHU TIMONE / NORD - MARSEILLE









Comprendre



Évaluer



Agir ...

Mme C... 71 ans, pas de traitement, Pas de symtomatologie cardio-vasculaire (gonalgie) Pas d'antécédent familial.

Poids: 88 kg, Taille: 168 cm,

PA: 170 - 92 mm Hg.

Glycémie à jeûn: 1,87 g/l,

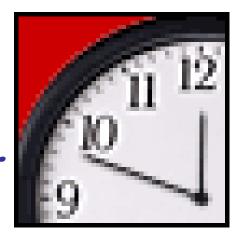
Microalbuminurie: 38 mg/24 h,

C. HDL: 0,45 q/l,

TG: 2,78 g/I,

C. LDL: 1,66 g/l.

## Réflexion sur le Cas Clinique...



Mme C... 71 ans,

Pas d'antécédent familial.

Poids: 88 kg, Taille: 168 cm,

PA: 170 - 92 mm Hg.

Glycémie à jeûn: 1,87 g/l,

Microalbuminurie: 38 mg/24 h,

C. HDL: 0.45 g/I,

TG: 2,78 g/l,

C. LDL: 1,66 g/l.

HTA

DIABÈTE

DYSLIPIDÉMIE

Quel traitement? quels objectifs à atteindre?

Mme *C...*,

Tour de Taille: 98 cm,

Pouls: Tous perçus,

PAS Distales:

Droite: 174 mm Hg - IPS = 174 / 170 = 1,02

Gauche: 168 mm Hg - IPS = 168 / 170 = 0,99.

Hb A1c: 7,2 %,

Créatininémie: 112 µmol/l,

Clearance Créatinine (Cockroft) = 96 ml/min,

ASAT: 35 UI - ALAT: 28 UI - γGT: 53 UI - CPK: 75 UI,

Ionogramme: Normal,

NFS: Normale,

Fibrinogène: 2,72 g/l.

#### Évaluation de la fonction rénale :

Créatininémie: N < 100 mmol / l

Clearance de la Créatinine (= Débit de Filtration Glomérulaire DFG ou GFR) : Cockroft & Gault MDRD (Medical Diet for Renal Disease) CKD EPI

### **5 Stages Of Kidney Disease**

Stage 1	Stage 2	Stage 3A	Stage 3B	Stage 4	Stage 5
GFR≧90	89≧GFR≧60	59≧GFR≧40	44≧GFR≧30	29≧GFR≧15	GFR<15
		5			
Normal or high	Mildly decreased	Mild to m	oderately	Severely	
function	function		d function	decreased function	Kidney failure

Mme C...,

FO: Stade II HTA (Croisement) Pas de rétinopathie diabétique.

ECG de repos : Dans les limites de la normale Pas ischémie (Pas d' HVG),

Épreuve d'effort "classique" : Normale.

Écho Doppler des Troncs Supra-Aortiques : Irrégularités diffuses - EIM = 0,9 mm.

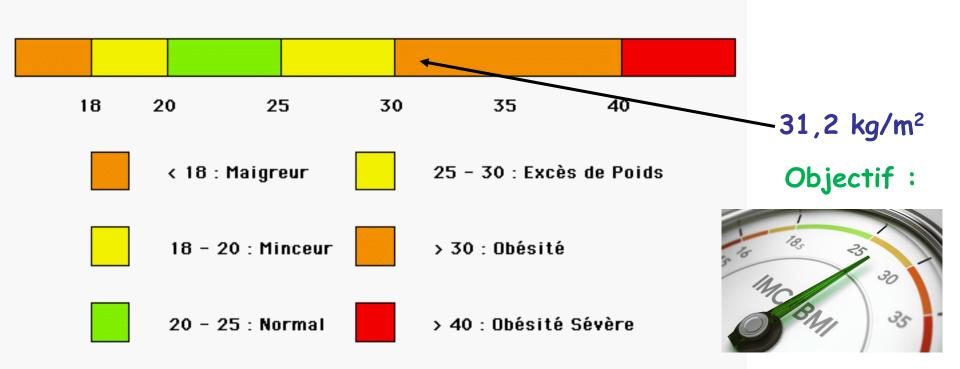
### Surpoids ou Obésité?

Calculer l'Indice de Masse Corporelle : IMC

L'IMC est calculé par la formule :  $IMC = \frac{Poids \ en \ kg}{(Taille \ en \ m)^2}$ 



#### VALEURS DE L'INDICE DE MASSE CORPORELLE



### Indice de Pression Systolique (IPS)



= PAS Cheville / PAS Bras

PAS Cheville = 120 mm Hg

PAS Humérale = 150 mm Hg



120 / 150



= 0.80

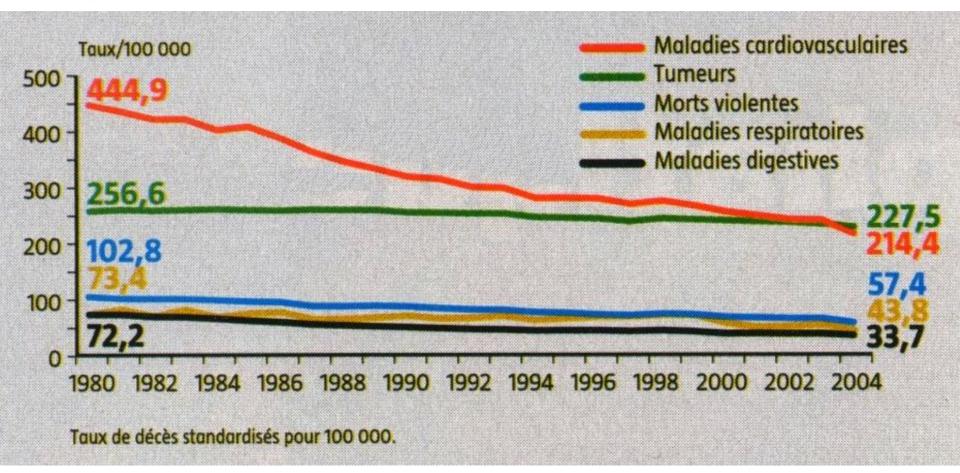
1,41 ou plus	1,40 - 1,00	0,99 - 0,91	0,90 - 0,51	0,50 ou inf.
incompressible	normal	limite	anormal	sévère

**AOMI** si < 0,9

**TPG:** Artère Tibiale Postérieure Gauche

# Comprendre : Épidémiologie

Évolution des taux de décès en France entre 1980 et 2004 - 2 sexes



La mortalité cardio-vasculaire a diminué de moitié en 25 ans.

D'après INVS : BEH 2007;35-36 : 314.

### Comprendre: Les Facteurs De Risque

### 1 - NON MODIFIABLES:

Age Sexe Antécédents personnels et familiaux

### 2 - MODIFIABLES MAJEURS :

TABAGISME HTA DYSLIPIDÉMIES DIABÈTE

### 3 - FAVORISANTS = Mode de vie :

Obésité Sédentarité Stress

### Agir...

### ... sur le mode de vie



... avec des



Agir...

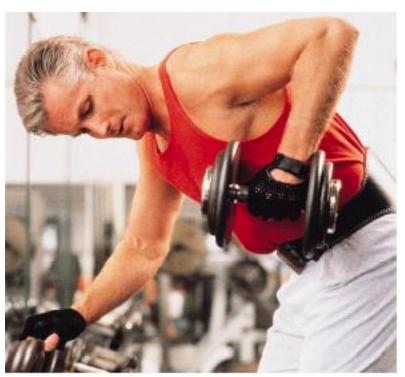
« Que votre nourriture soit votre médecine et que votre médecine soit votre nourriture ». Hippocrate

« L'extension du traitement médicamenteux des facteurs de risque vasculaire se poursuivra. On traitera plus tôt et plus fortement ».

Joël MENARD Ancien DGS

In Traité de Santé Publique Paris 2004.

### Agir : L'Activité Physique





NON!

NON PLUS!

### Agir : L'Activité Physique

Dépense énergétique (Kcalories) pour UNE HEURE d'activité.

```
1 100—Monter les escaliers.
Calories
                                                  980-Lutte, catch
par heure
                                   500 Ski de compétition
                                570 Courir (8.5 km/h)
                              550 Escalader
                           500 Nager, marcher en montagne
                       480 Scier du bois
                     450 Exercice dur
                   410 A Bicyclette
                400 Tailleur de pierre
              300 Marche alerte (6 km/h)
            290 🏑 Gymnastique avec haltères
          240 Menuisier, métallurg.
            Marche lente (4.2 km/h)
       180 Cordonnier
      170 d Gymnastique légère
     169 A Récurer le sol
    160 A Peindre
    144 & Repasser - Faire la vaisselle
   140 L Dactylographier
   122 A Chanter
   120 A Ecrire
   118 🚣 Lire à voix haute
  116 A Tricoter
  115 🕹 Coudre à la main
  110 d Balayer
 105 🚣 Lire à voix basse
100 Assis au repos
77 d Eveillé et couché
                                                      Activité physique
65 Sommeil
```

### Agir : L'Activité Physique

"Le sport qui sauve ou le sport qui tue..."

#### Danger et valeur de différents sports

	Football	Athlétisme	Alpinisme	Ski alpin	Tennis	Natation	Ski de fond	Marche	Cyclisme
	7	刻	汽	**	Ů,	**	<b>\$</b>	. <b>4</b> ≺	<b>.</b>
DANGER	3	3	3	2	2	2	1	0	0
VALEUR	2	3	3	1	1	3	3	2	3
CONSEIL	***	**	**	<b>♦</b>	<b>♦</b>	٧	**	**	***

♦ : Déconseillé

♥: Conseillé

(D'après l'étude de J.P. BROUSTET)

### Agir : L'Activité Physique

30 minutes minimum 3 X par semaine

Dans la vie courante + activité de type aérobique 3 à 4 fois par semaine







Se trouver une "bonne raison" de sortir 30 minutes tous les jours?

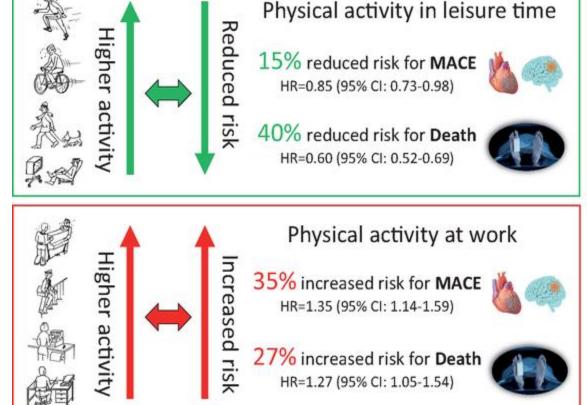
### PAS DE COMPÉTITION !!!

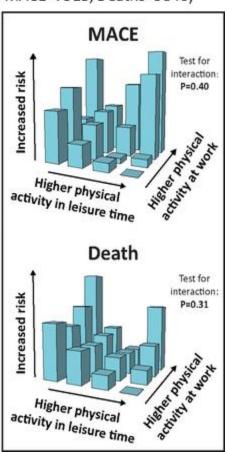
Zone de "sécurité" guidée par le pouls : 60 à 75 % de la Fréquence Maximum Théorique (FMT) = 220 - Âge.

(Pour le sujet à haut risque  $\Rightarrow$  EE extrêmement souhaitable  $\pm$  Écho Cardiaque)

### Agir : L'Activité Physique Est bénéfique dans les loisirs

Copenhagen General Population Study (N=104 046, 10 years follow-up, MACE=7913, Deaths=9846)





### Et délétère dans le travail

D'après : KENNEY S. et al : Leisure physical activity is linked with health benefits but work activity is not : European Heart Journal April 8, 2021.

### Agir : Que faut t'il traiter ?

Réduction des Événements	Diminution Cholestérol - 1 mmol / l	Diminution PA - 10 mm Hg	Inhibiteur Enzyme de Conversion	Aspirine
« MACE »	21 %	20 %	18 %	19 %
MORTALITÉ	9 %	13 %	14 %	9 % NS
AVC	15 %	27 %	21 %	19 %
IDM	24 %	17 %	17 %	20 %

MACE: Major Adverse Cardiovascular Events

### TOUT! mais c'est de la prévention secondaire

D'après : YOUSOUF S. et al : N England J Med : 2000: 342, 145 - 153.

ATT Collaboration : Lancet : 2009 ; 373 : 1849 - 1860.

CTT Collaboration : Lancet : 2015 ; 385 : 1397 - 1405.

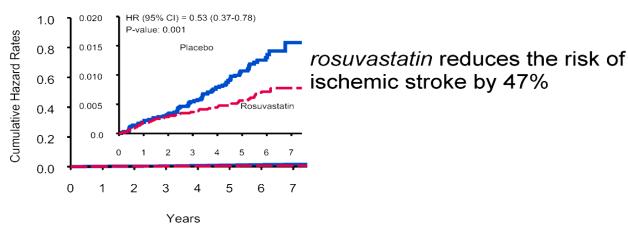
ETTEHAD D. et al : Lancet : 2016 ; 387 : 957 - 967.

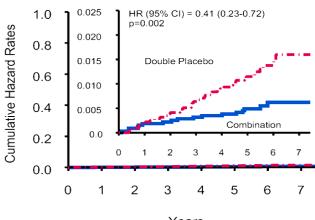
COLLINS R. et al : Lancet : 2016 ; 388 : 2532 - 2561.

### Agir : Que faut t'il traiter ?

Réduction des AVC ischémiques en fonction des traitements

Ischemic Stroke





rosuvastatin + candesartan + hydrochlorothiazide reduces the risk of ischemic stroke by 59%

### Là c'est de la prévention primaire

D'après: HOPE-3 Investigators: Antihypertensives and Statin Therapy for Primary Stroke Prevention: A Secondary Analysis of the HOPE-3 Trial: 14 May 2021: STROKE AHA.

```
Mme C... 71 ans,
Pas d'antécédent familial.
Poids: 88 kg, Taille: 168 cm,
PA: 170 - 92 mm Hg.

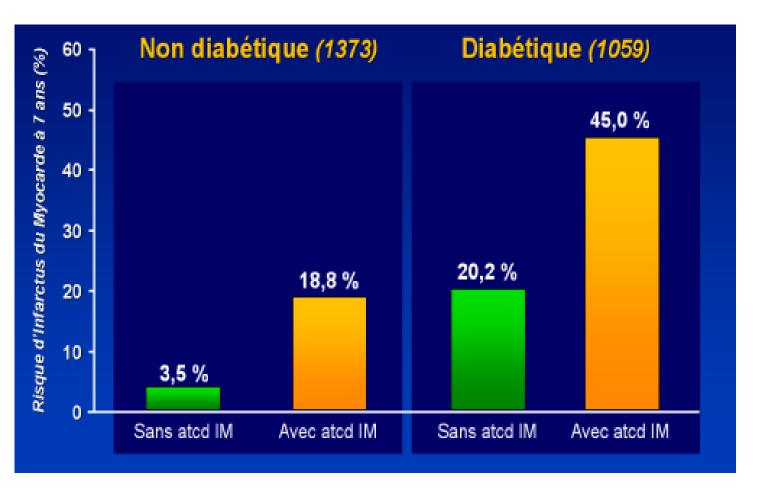
Glycémie à jeûn: 1,87 g/l,

Microalbuminurie: 38 mg/24 h,
C. HDL: 0,45 g/l,
TG: 2,78 g/l,
C. LDL: 1,66 g/l.
```

Quel traitement? quels objectifs à atteindre?

### Comprendre : Le Diabète

Diabète de type 2 et augmentation du risque d'Infarctus du Myocarde



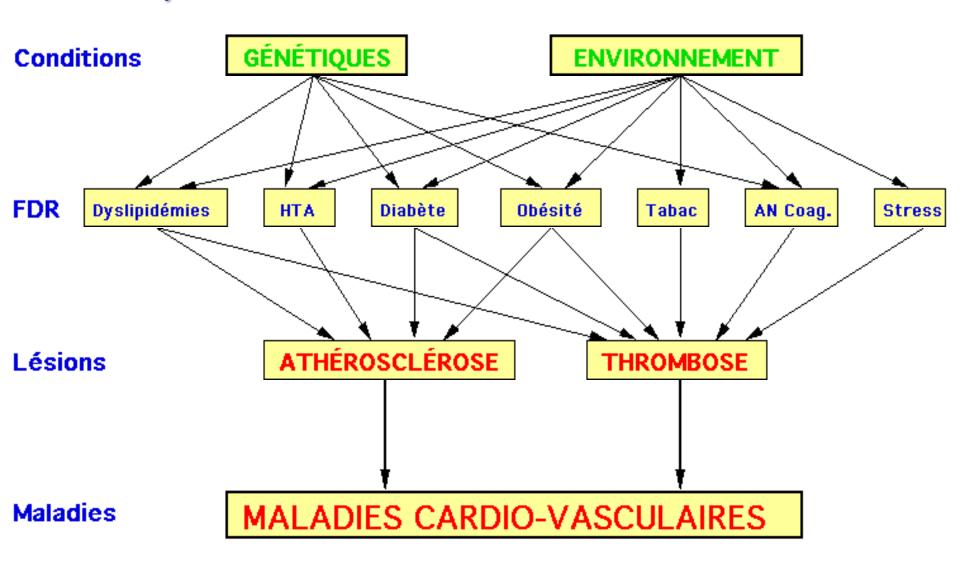
D'après HAFFNER 5.M : N Engl J Med : 1998 ; 339 : 229-234.

### Comprendre : Le Diabète

Rôle respectif de Facteurs de Risque chez le diabétique de type 2 dans la survenue des complications (Étude UKPDS)

- Ordre de priorité des facteurs de risque d'un événement coronaire (IDM)
  - Cholestérol-LDL
  - 2. Pression artérielle diastolique
  - Tabac
  - 4. Cholestérol-HDL
  - HbA1c (hémoglobine glycosylée)

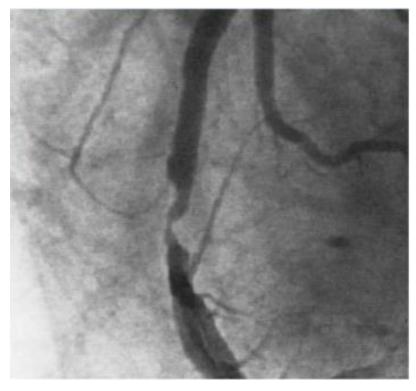
### Comprendre : Les mécanismes...

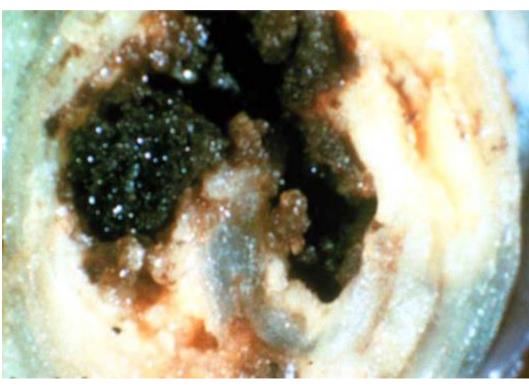


### Comprendre: L'Athérothrombose...

L'Athérosclérose...

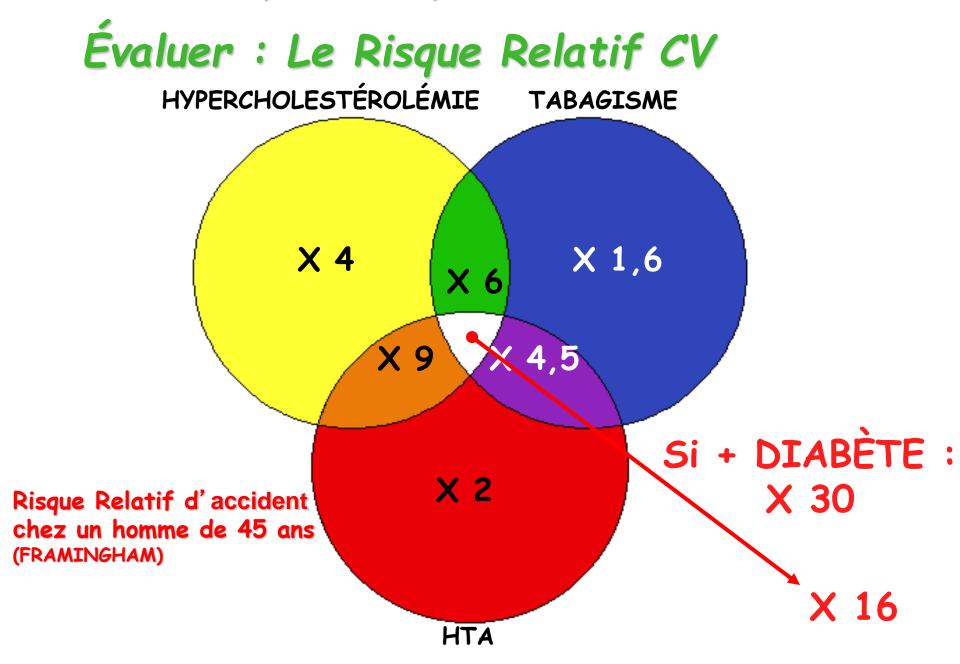
La Thrombose...





...va créer des lésions

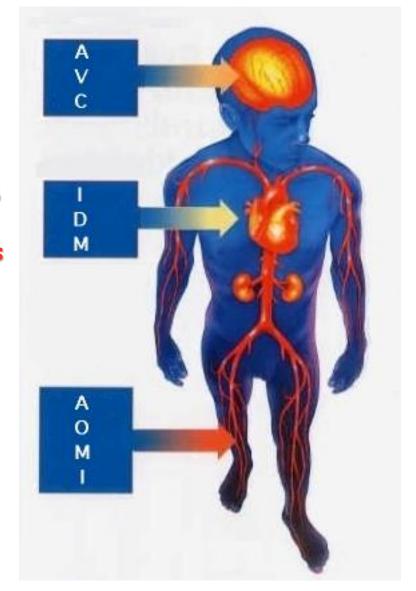
...tue!



### Complications du Diabète

Macrovasculaires
= Les pathologies
cardio-vasculaires

Plus de 32 MILLIONS d'accidents athérothrombotiques majeurs surviennent chaque année dans le monde (IDM - AVC).



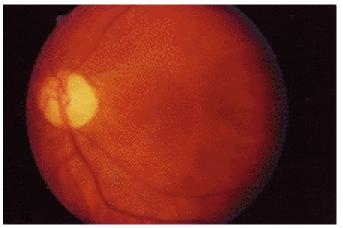
Accident Vasculaire Cérébral

Infarctus Du Myocarde

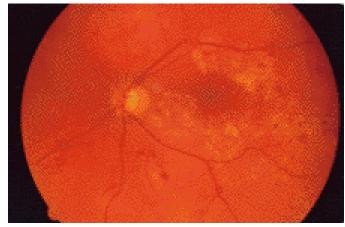
Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

### Complications du Diabète

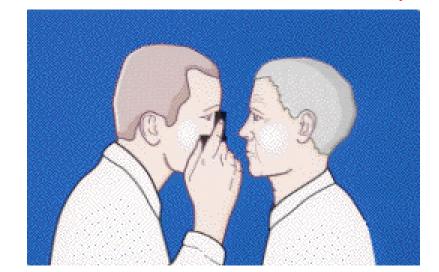
Microvasculaire = Rétinopathie



Fond d'Oeil Normal



Rétinopathie Diabétique

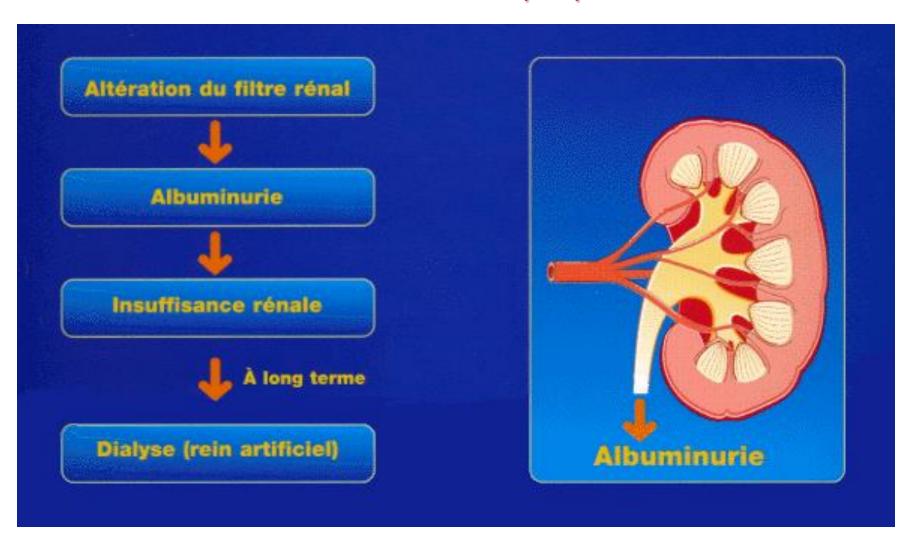






### Complications du Diabète

Microvasculaire = Néphropathie



# Prévention du diabète The Diabetes Prevention Program

3234 sujets à risque de diabète de type 2 randomisés en 3 groupes :

- Modification du mode de vie prise en charge intensive (n = 1079)
- Metformine = Antidiabétique oral (n = 1073)
- Placebo (n = 1082).

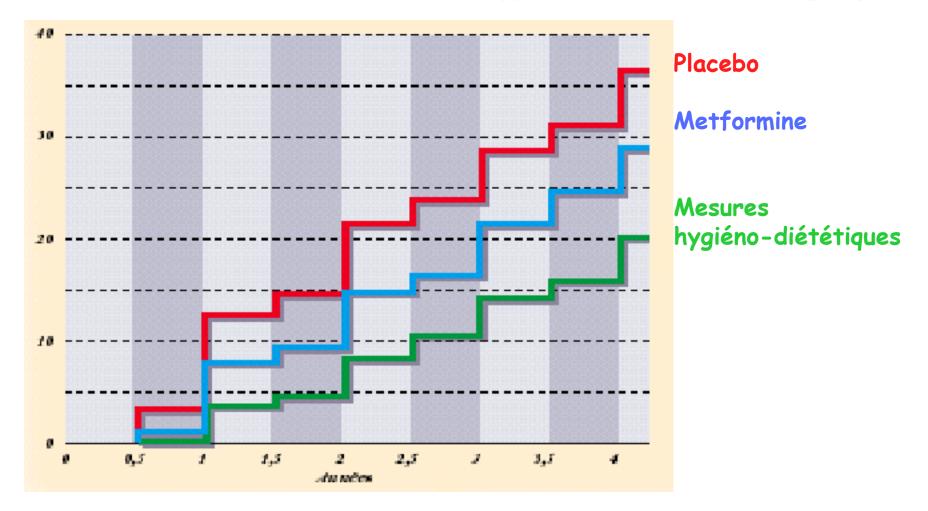
Suivi moyen : 2,8 années (1,8 - 4,6).

### OBJECTIFS SPÉCIFIQUES DE MODIFICATIONS "INTENSIVES" DU MODE DE VIE :

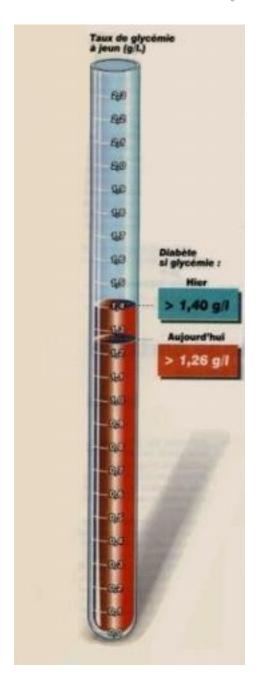
- 1 : Perte de poids ≥ 7 % et maintien de cette perte de poids.
- 2 : Activité physique ≥ 150 min / semaine.

### Prévention du Diabète

Incidence cumulée (%) du diabète de type 2 dans les différents groupes



D'après N Engl J Med : 2002 ; 346 : 397.



### Diagnostic du Diabète

Glycémie Normale : 0,9 à 1,1 g/l.

Diabète si Glycémie à jeun ≥ 1,26 g /l Ou > 2 g/l à n'importe quel moment.

Entre 1,1 et 1,25 g/l à jeun : "Hyperglycémie à jeun".

= Indication d'une Hyperglycémie Provoquée par voir Orale (HPO).

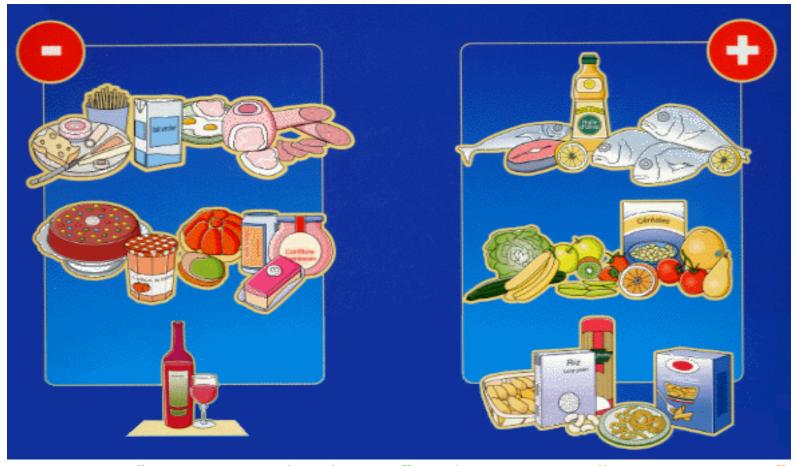
Diabète si > 2g/l à la 2ème heure.

Le dosage de l'HbA1c n'est pas recommandé pour le diagnostic = Suivi.

$$g/I \xrightarrow{\times 5,55} mmol/I \times 0,18$$

### Traitement du Diabète

### DIÉTÉTIQUE



Proche de "hypocholestérolémiant" + éviction des "sucres rapides" Hypocalorique si surpoids...

### Traitement du Diabète

CHOIX DES MÉDICAMENTS Recommandations AFSSAPS HAS 2006

Dans le Diabète de type 2 si HbA1C > 6,0 % et échec du régime et de l'activité physique :

Monothérapie par la metformine.

En fonction de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) :

IMC < 27 : Au choix : metformine

ou insulinosécréteur : sulfamide (risque hypoglycémique) ou glinide.

IMC ≥ 27 : Au choix : metformine ou inhibiteurs des alpha-glucosidases (si intolérance ou contre indication).

OBJECTIF: Sur l'HbA1c trimestrielle: 6,5 %.

Si > 6,5 % après 6 mois : Changement de traitement.

#### RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

# Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

### RECOMMANDATIONS Janvier 2013

#### Monothérapie

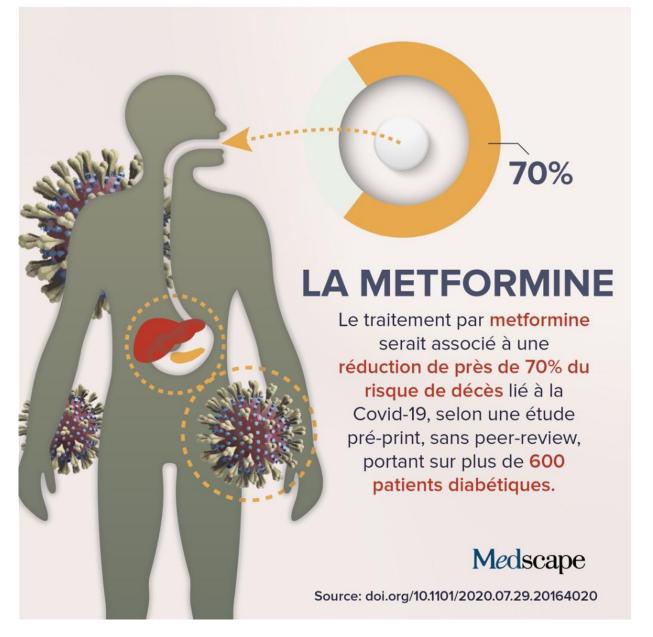
Recommandation 13

B Il est recommandé de prescrire la metformine en première intention.

La stratégie recommandée en première intention pour chaque étape de traitement (metformine en monothérapie, metformine + sulfamide hypoglycémiant en bithérapie, trithérapie comprenant au moins metformine + sulfamide hypoglycémiant) est la stratégie la plus efficace, la moins coûteuse et celle pour laquelle le recul d'utilisation est le plus important. Elle est efficiente selon des évaluations étrangères et il est probable que des résultats similaires seraient obtenus en France (voir l'argumentaire pour une présentation plus détaillée).

BITÉRAPIE = metformine + sulfamide = 1950!

Metformine et COVID - 19 ???



### Traitement:

- Antidiabétique Oral : (en plus de la diététique)
- IMC = 31,2 kg/m<sup>2</sup> donc Metformine : GLUCOPHAGE 1000 @ 2 à 3 g/j.

```
Si insuffisant: HbA1 c > 7,5 %
```

+ Inhibiteur DPP4 ou gliptine:

Metformine + Sitagliptine : JANUMET ®

Une patiente à Risque Cardio-Vasculaire élevé Objectifs d'HbA1c chez le sujet âgé

# Recommendations for HbA1C in Older People (>65 years)

	ADA	Europ Diabetes Working Party for Older People	IAGG
Healthy	<7.5%	7 – 7.5%	7 – 7.5%
FRAIL	<8.0%	7.6 - 8.5%	7.5 – 8%
Long term care or End of Life	<8.5%	7.6 – 9%	8 – 9 %

### Traitement du Diabète

### CHOIX DES MÉDICAMENTS Les produits plus récents :

Pharmacologic Category	Drugs Studied in CVOTs	Mechanism of Action	
SGLT-2 Inhibitors	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin Ertugliflozin	• Renal Proximal Tubule: ↓ Glucose reabsorption ↓ Sodium reabsorption	
GLP-1 Agonists	Exenatide Dulaglutide Liraglutide Lixisenatide Semaglutide	<ul> <li>Endocrine Pancreas:         ↑ Insulin, ↓ Glucagon Production</li> <li>Stomach: ↓ Gastric Emptying</li> <li>Brain: ↓ Appetite</li> </ul>	
DPP-4 Inhibitors	Alogliptin Saxagliptin	• Small Intestine:  ↓ Degradation of GLP-1	
PPAR Agonists	Muraglitazar Rosiglitazone	<ul> <li>Nuclear Transcription Factors         ↓ Triglycerides, ↑ HDL (PPAR α)         ↑ Insulin Sensitivity (PPAR γ)</li> </ul>	

### Traitement du Diabète

CHOIX DES MÉDICAMENTS Patient à haut risque Cardio vaculaire

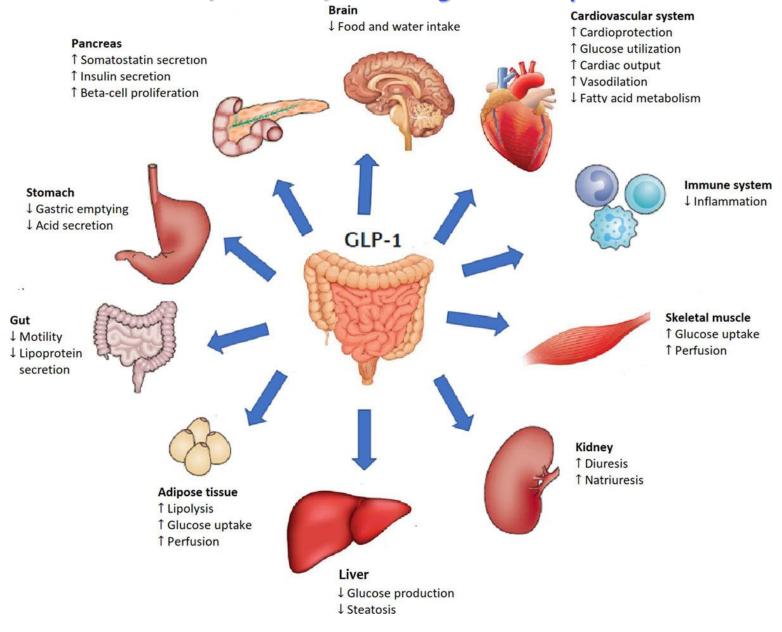
2 Classes ont un intérêt particulier :

```
Les Analogues du GLP1 (Glucagon Like Peptide 1) (Étude LEADER : Liraglutide : VICTOZA 2018)
```

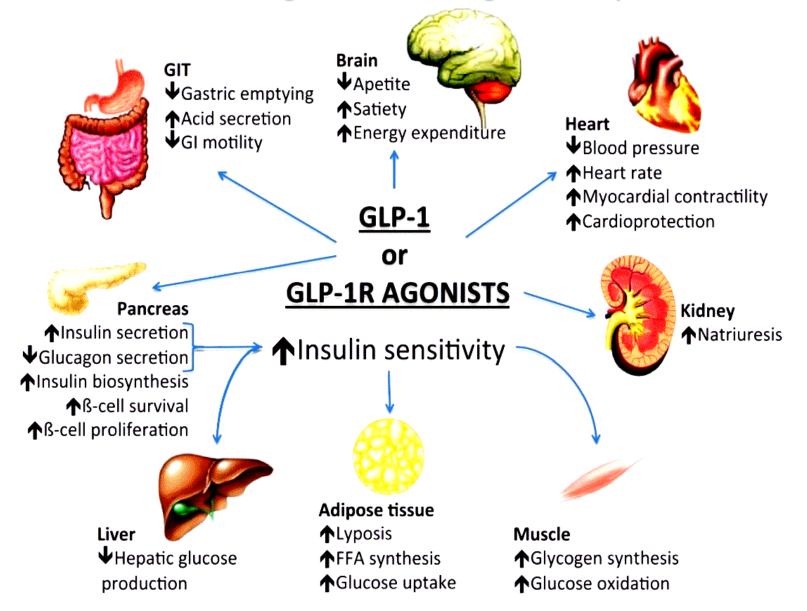
Les Inhibiteurs SGLT2 (Métabolisme Rénal du Glucose) (Étude EMPAREG : Empaglifozine : 2018)

Diminution des événements cardio vasculaires

### Effets (nombreux) du Glucagon Like Peptid 1

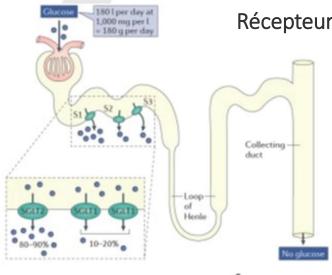


### Effets des agonistes du Glucagon Like Peptid 1



D'après SARAIVA et al : Cardiovascular Diabetololy : 2014 - 13 142.1

#### Rein et Glucose



Excreted

Threshold

11.1

titration curve Plasma glucose (mmol/l) Récepteurs Sodium - Glucose Cotransporter - 2 (SGLT2)

Phcap=65 mmHg BFG=180 ml/mn

Inhibition de SGLT2

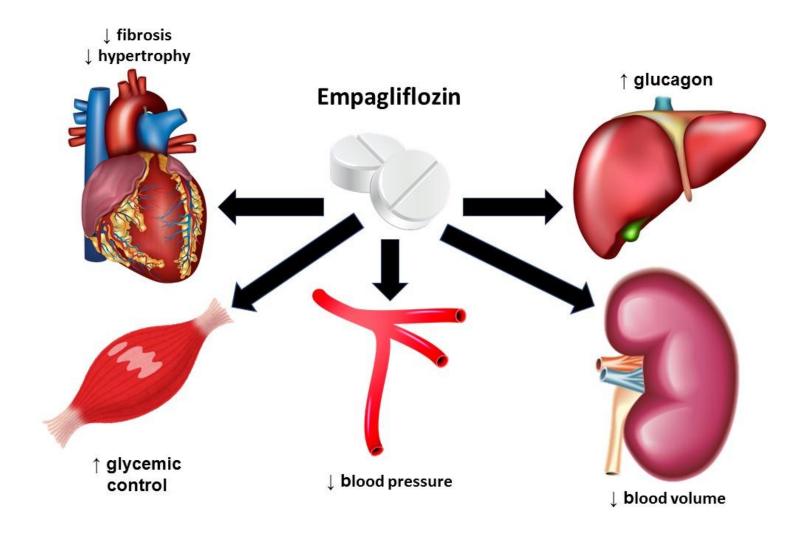
Augmenta<mark>tio</mark>n du NaCl dans Ma<mark>cu</mark>la densa





40 à 60 g de glucose éliminés

### Une patiente à Risque Cardio-Vasculaire élevé Effets des Inhibiteurs de SGLT 2 (Glifozines)

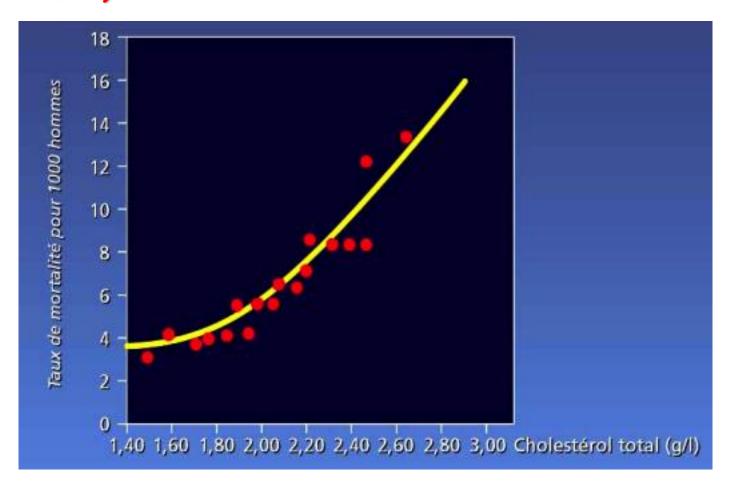


```
Mme C... 71 ans,
Pas d'antécédent familial.
Poids: 88 kg, Taille: 168 cm,
PA: 170 - 92 mm Hg.
Glycémie à jeûn: 1,87 g/l,
Microalbuminurie: 38 mg/24 h,
C. HDL: 0,45 g/l,
TG: 2,78 g/l,
C. LDL: 1,66 g/l.
```

Quel traitement? quels objectifs à atteindre?

### Comprendre : Les Dyslipidémies

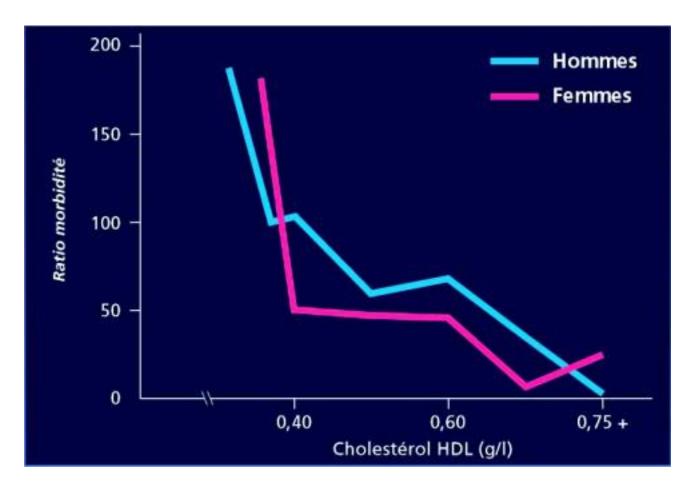
Corrélation entre taux de Cholestérol Total et mortalité coronarienne : (Étude MRFIT)



D'après LAROSA J.C. Circulation: 1990; 81:5.

### Comprendre : Les Dyslipidémies

Relation entre Cholestérol HDL et risque de maladie coronarienne : (Étude de FRAMINGHAM)



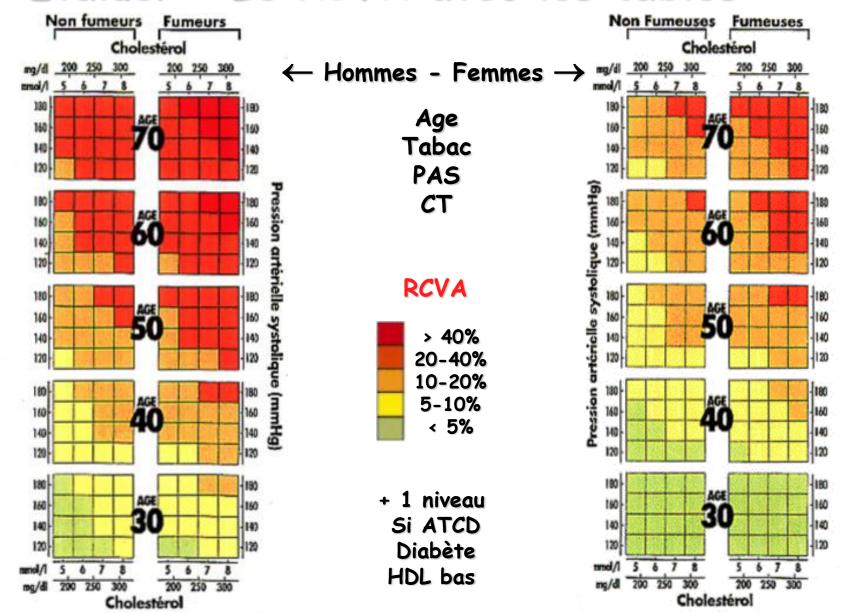
D'après CASTELLI W.P. Can J of Cardiol.: 1988; 4: 5A-10A.

# Évaluer : Compter les FDR !

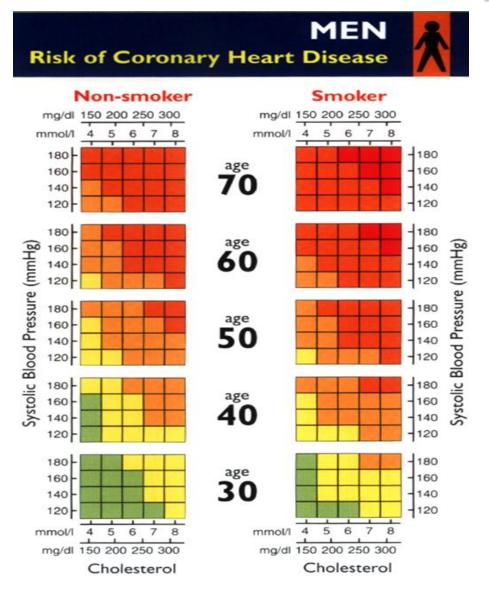
Facteurs de Risques (FDR) à prendre en compte en cas d'élévation du Cholestérol LDL : AFSSAPS 2005

- Homme de 50 ans ou plus Femme de 60 ans ou plus
- Antécédents familiaux: Infarctus ou mort subite chez un parent avant 55 ans chez les hommes avant 65 ans chez les femmes
- Tabagisme
- Hypertension artérielle
- 🚹 Diabète
- Cholestérol HDL < 0,40 g/l
- Si Cholestérol HDL ≥ 0,60 g/l : Soustraire "1 risque"au total.

## Évaluer : Le RCVA avec les tables



# Évaluer : Le RCVA en pratique

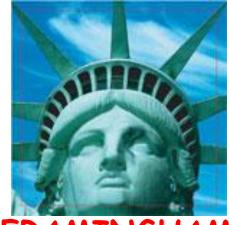




### RISQUE ÉLEVÉ ?

RCVA à 10 ANS >= 20 %

### LE CALCUL DU RISQUE CV



FRAMINGHAM























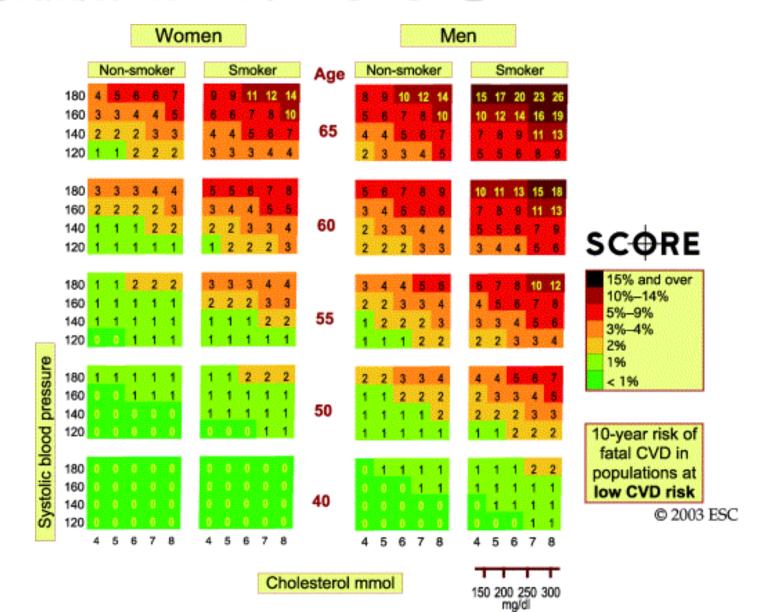








### Évaluer le RCV : SCORE



### Comprendre : Le "sur risque" du Diabétique

"Facteurs de Risque" à prendre en compte chez le patient diabétique : AFSSAPS 2005

### DIABETE DE TYPE 2 À HAUT RISQUE :

Atteinte rénale

Ou au moins 2 des facteurs de risque suivants :

- Âge
- Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce
- Tabagisme
- Hypertension Artérielle
- Cholestérol HDL < 0,4 g/l
- Microalbuminurie ( > 30 mg/24h).

### Traitement:

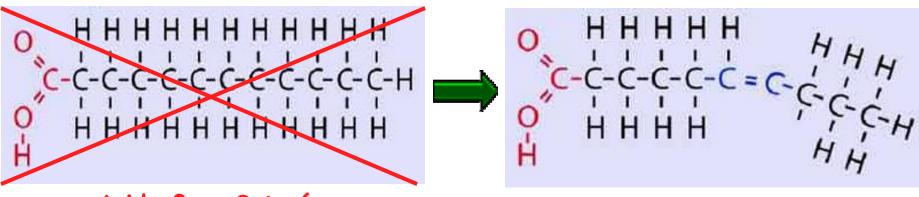
- Antidiabétique Oral : GLUCOPHAGE 1000 @. .
- Pour la dyslipidémie : Mesures hygiéno-diététiques durant 3 mois...

### Agir : Sur l'Hypercholestérolémie

PAR LA DIÉTÉTIQUE

Nutrition: Cholestérol ingéré < 300 mg/j voire 200 mg/j (NCEP-ATP III)

Lipides = 30 % de la ration (Protéines 20 % - Glucides 50 %)



Acide Gras Saturé

Acide Gras Insaturé

Diététique : Oeufs

Viande rouge

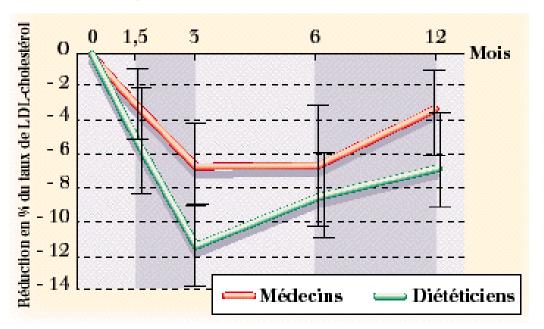
Fromages Beurre...



Poisson gras 3 X / semaine Laitages maigres Huiles végétales Margarine...

### Agir : Sur l'Hypercholestérolémie

DIÉTÉTIQUE : Résultats obtenus en % de réduction du Cholestérol LDL



Effet maximal à 3 mois

Plus efficace si Diététicien!

Pas de différence significative entre les 2 groupes à un an.

D'après : Am J Med : 2000 ; 109 : 553.

Réduction possible MAXIMALE: - 10 %

### Agir : Sur l'Hypercholestérolémie

Remarque (importante) sur les margarines et autres "anti-cholestérol"...

PROACTIV ®

LDL: - 10 % (15 maximum)

Si consommation de 30 g/j !!!





- 3 YAOURS PAR JOUR TOUS LES JOURS! DANACOL @
- 1 DOSE de PROACTIV ® par jour ou de DANACOL ®

Questions non-résolues :

Effets sur les maladies cardio-vaculaires?

Inocuité au long cours ??? Cf : phytostérolémie...

Phytostérols dans des plaques d'endartériectomie carotidienne...!!!

D'après MIETTINEN et al : J Am Coll Cardiol 2005 ; 45 : 1794-1801.

### Agir : Sur l'Hypercholestérolémie

En pratique : Teneur en cholestérol de quelques aliments

Type d'aliments	Cholestérol (mg/100g)
Cervelle	1800
Rognons	400
Abats	200 à 400
Beurre	250
Œuf	200 à 250 mg par jaune
Crustacés	150 à 200
Fromages	100 à 150
Crème	100 à 125
Viandes	65 à 100
Poissons	60 à 90

### Traitement:

- Antidiabétique Oral : metformine.

Mesures hygiéno-diététiques durant 3 mois

Puis: - Exploration d'une Anomalie Lipidique

- Enzymologie : ASAT, ALAT,  $\gamma$  GT, CPK.

### Objectifs:

C. LDL < 1,0 g/l ; C. HDL > 0,4 g/l.

En cas d'échec:

une statine de première intention est indiquée soit pravastatine ou simvastatine 40 mg/j.

Traitement : Les Statines chez le patient diabétique :

- AMM pour Simvastatine : résultats de HPS : ZOCOR @ 40.
- AMM pour Atorvastatine : résultats de CARDS : TAHOR @ 10.

"Chez le diabétique..., ce n'est pas automatique!"

Faisons d'abord l'EAL pour prescrire en toute "légalité" si le C. LDL est > 1g/l.

### Traitement:

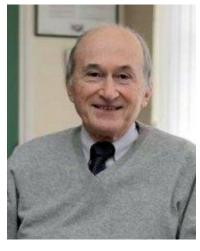
- Antidiabétique Oral : metformine.
- Hypolipémiant : Statine ou Fibrate ?



UN EVEN MENT!

### Les Statines :

« Les statines ne servent à rien chez, 90 % de ceux à qui on les donne ». « Le cholestérol n'est pas si dangereux ! » .



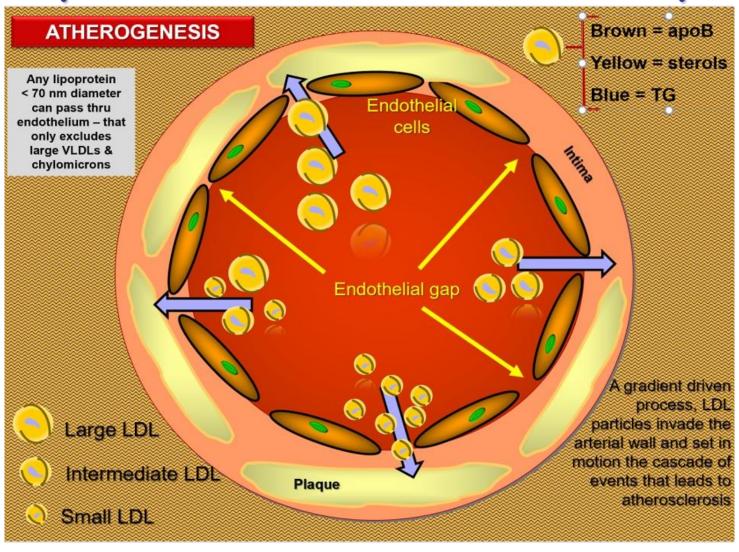
Pr Joël MENARD Cardiologue Ancien Directeur Général de la Santé PARIS

« C'est honteux de dire ça! C'est une méconnaissance complète de la pratique médicale et de la littérature scientifique ».

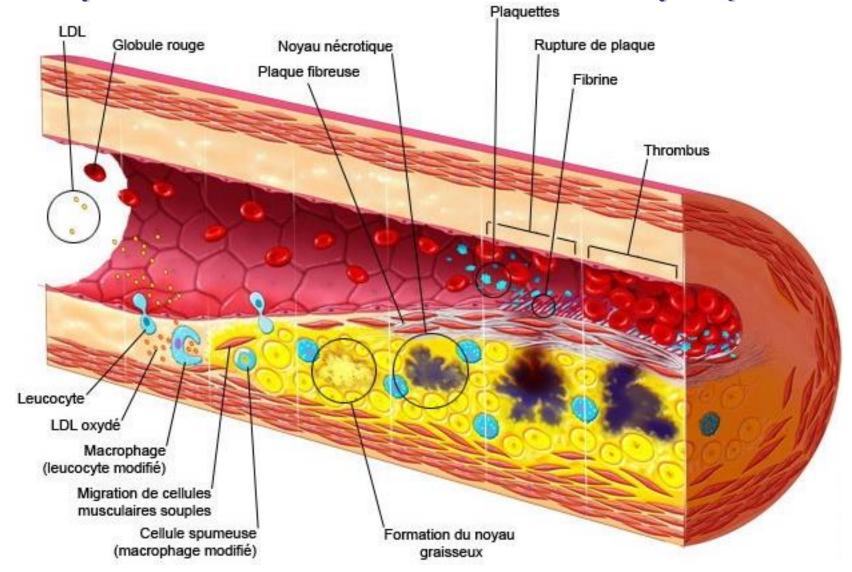
« Les statines permettent d'abaisser le taux sanguin de cholestérol, responsable, au-delà d'un certain seuil, de maladies cardio-vasculaires graves ».

« Toutes les méta-analyses publiées depuis 2004 montrent que le rapport bénéfice-risque est très positif, seul le prix élevé de ces médicaments pose problème ...».

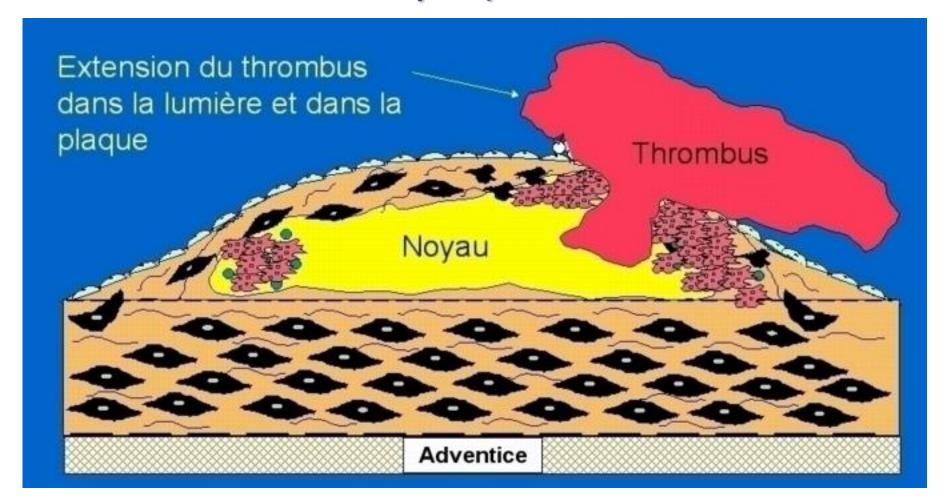
### Comprendre: La formation de la plaque



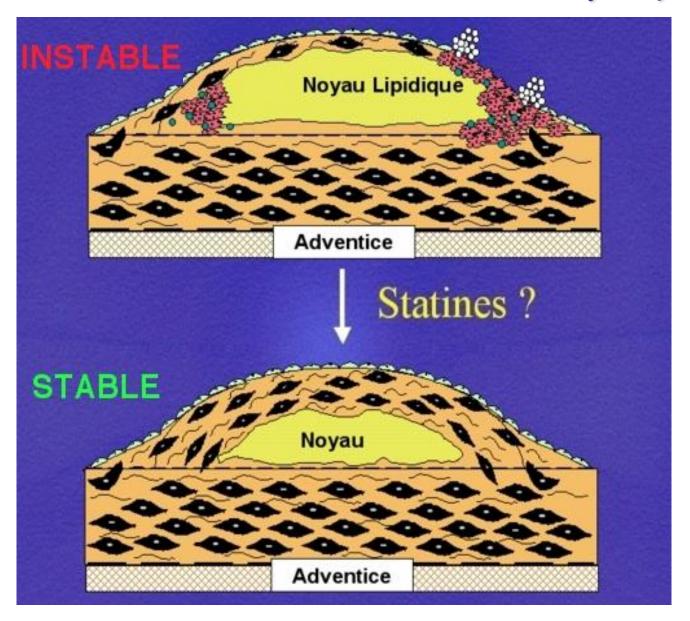
### Comprendre : L'évolution de la plaque



# Évolution de la plaque instable



### Comprendre : Stabilisation de la plaque



### Comprendre : Pour celles qui ne veulent pas de statine ...

Hépatite aiguë

# Complément alimentaire : la levure de riz rouge peut être toxique pour le foie

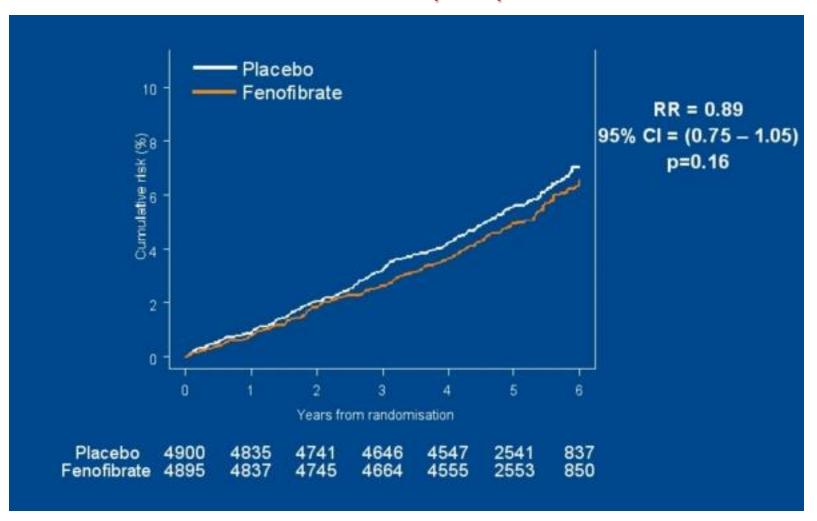
Une femme de 64 ans a développé une hépatite aiguë après avoir consommé ce complément alimentaire pendant six semaines.



... et qui en prennent quand même!

### Fénofibrate et Diabète: FIELD

Effet du fénofibrate sur le critère principal : IDM fatals et non fatals



### Agir : Sur les Dyslipidémies

- En cas d'élévation du LDL, et dans le cas général pour le patient à risque, la classe thérapeutique MAJEURE pour la prévention Cardio-Vasculaire est représentée par les STATINES.
- Pour certaines dyslipidémies, comme celle du Syndrome Métabolique et du diabète, les FIBRATES, qui réduisent le LDL de manière moins importante, se montrent plus efficaces pour augmenter le HDL.
- Comme souvent les patients cumulent les anomalies la logique serait une ASSOCIATION qui est actuellement "déconseillée".
- · De nouvelles molécules sont en cours de développement...

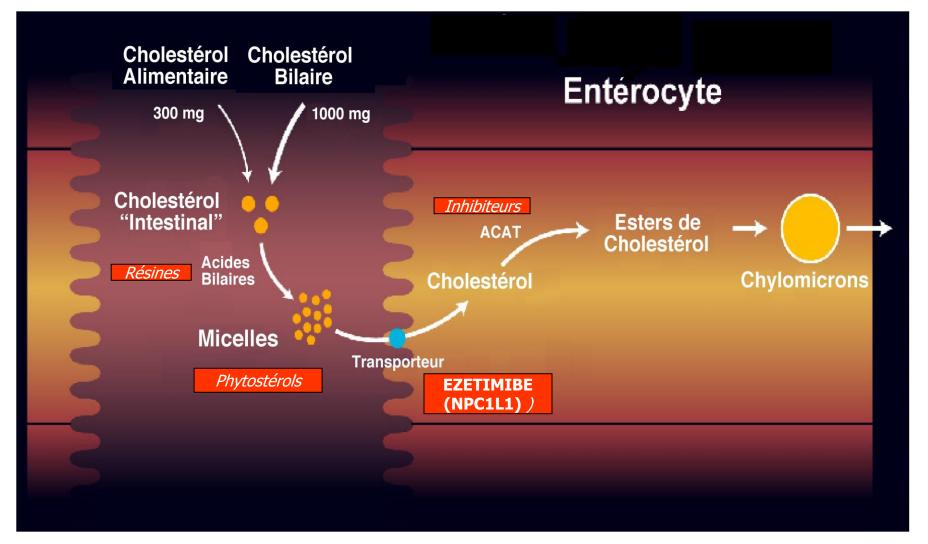
### Traitement:

- Antidiabétique Oral : GLUCOPHAGE 1000 @.
- Hypolipémiant : ZOCOR 40 @

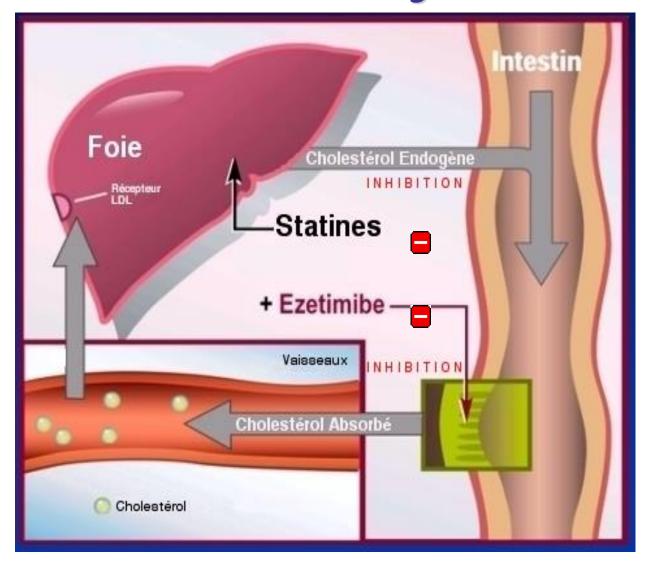
Si insuffisant : LDL > 1,3 g/l

+ ezetimibe : EZETROL @

## Comprendre : Absorption du Cholestérol

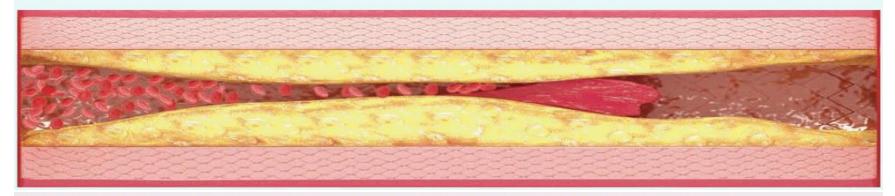


#### De la double origine ...



... à la double inhibition.

### CONSENSUS RELATIF À LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES DE L'ADULTE



GROUPE DE TRAVAIL COMMISSIONNÉ PAR LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE (SFE), LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DU DIABÈTE (SFD), LA NOUVELLE SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ATHÉROSCLÉROSE (NSFA)

#### **GROUPE DE TRAVAIL**

Sophie Béliard : service de nutrition, maladies métaboliques, endocrinologie, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, CHU hôpital de la Conception, 13009 Marseille. Fabrice Bonnet : service d'endocrinologie-diabétologie. CHU de Rennes, université de Rennes-1. Inserm U1018. Rennes.

Béatrice Bouhanick : service d'HTA et thérapeutique, CHU Rangueil, pôle CVM, université de Toulouse-3, 31059 Toulouse.

Sybil Charrière : fédération d'endocrinologie, groupe hospitalier Est, Hospices civils de Lyon, université de Lyon 1, Inserm UMR 1060 CarMeN, 69003 Lyon.

Bertrand Cariou : clinique d'endocrinologie, Institut du thorax, CHU de Nantes, Inserm UMR 1087, université de Nantes, 44000 Nantes.

Vincent Durlach : pôle thoracique cardio-vasculaire et neurologique, hôpital Robert-Debré, 51092 Reims

Philippe Moulin : fédération d'endocrinologie, groupe hospitalier Est, Hospices civils de Lyon, Université de Lyon-1, Inserm UMR 1060 CarMeN, 69003 Lyon.

René Valéro : service de nutrition, maladies métaboliques, endocrinologie, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, CHU hôpital de la Conception, 13009 Marseille. Bruno Vergès : service endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, CHU de Dijon, université de Bourgogne Franche-Comté, Inserm LNC UMR866, 21000 Dijon.

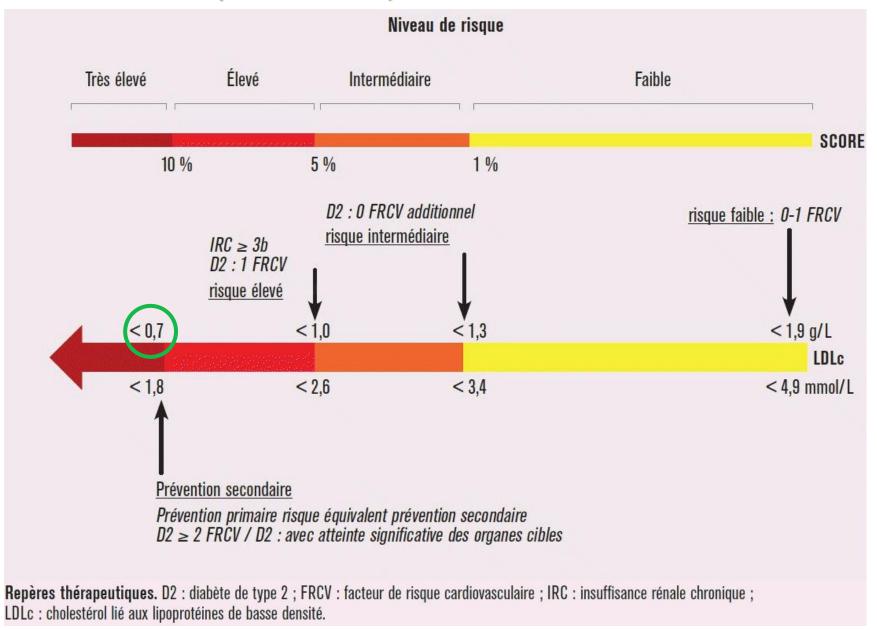
#### **GROUPE DE RELECTURE**

Franck Boccara, Paris, Nouvelle Société française d'athérosclérose. Michel Farnier, Dijon, Nouvelle Société française d'athérosclérose. Bruno Feve, Paris, Société française d'endocrinologie. Pierre Gourdy, Toulouse, Société française d'endocrinologie. Bruno Guerci, Nancy, Société francophone du diabète. Michel Krempf, Nantes, Société francophone du diabète.

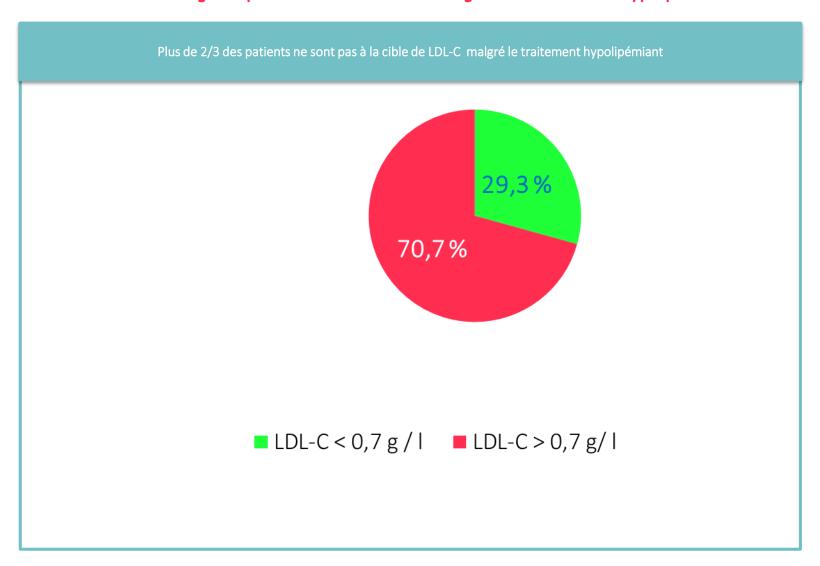








En France, les patients en prévention secondaire cardio-vasculaire n'atteignent pas leur cible de LDL-C malgré les traitements hypolipémiants

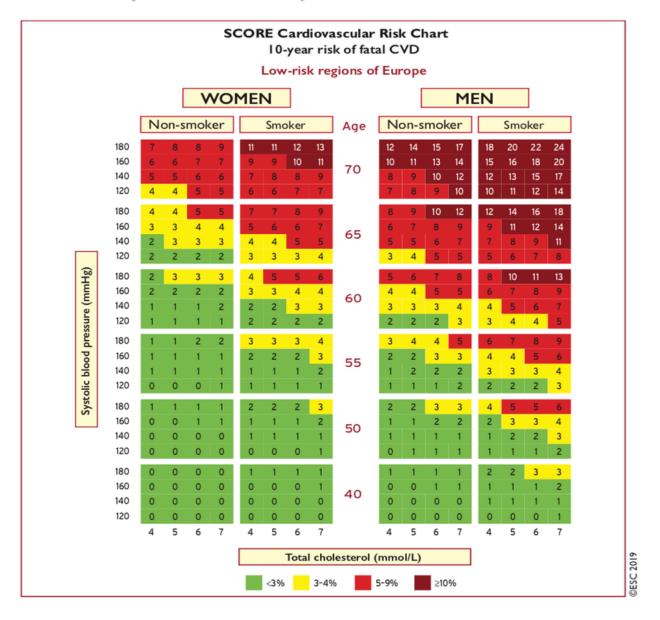


D'après: Poor achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in French patients with stable coronary heart disease. DYSIS II CHD study. Archives of Cardiovascular Disease (2016) 8, 1-22.



# ABROGEES EN SEPTEMBRE 2018

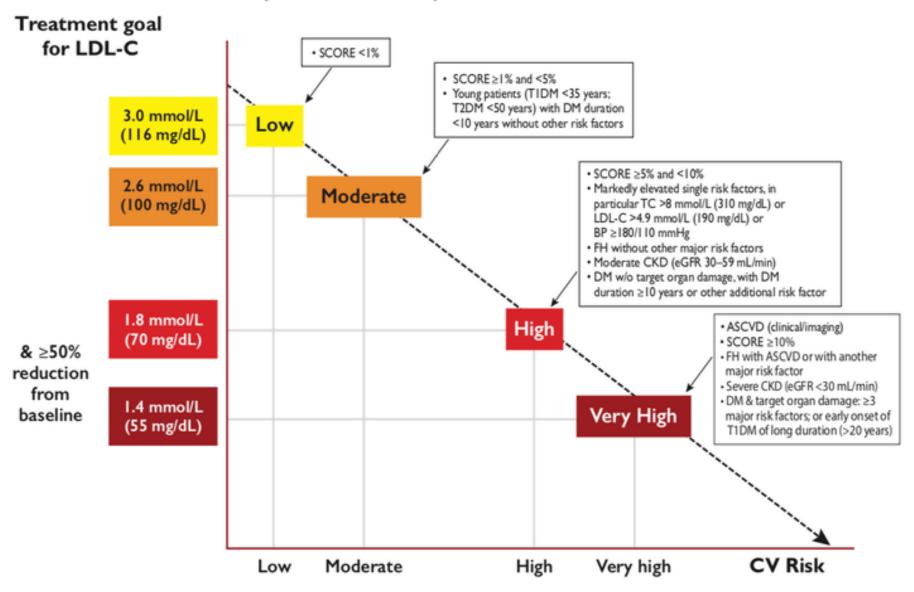
« Conflits d'intérêt des Auteurs »



#### Le Calcul du SCORE

Très haut risque CV  Haut risque CV	Prévention secondaire Diabète avec atteinte d'organe ou >3 FDRCV ou diabète de type 1 (DT1) >20 ans Insuffisance rénale sévère DFG<30mL/min SCORE> 10% Hypercholestérolémie familiale avec maladie cardiovasculaire ou un autre FDRCV Un FDRCV majeur: PA>180/110; TG>3.1g/L ou LDLc>1.9g/l Hypercholestérolémie familiale sans autre FDRCV Diabète sans atteinte d'organe, avec durée >10 ans ou avec autres FDRCV Insuffisance rénale modérée avec 30 <dfg<59ml 5%<score<10%<="" min="" th=""></dfg<59ml>
Risque CV modéré	Patients jeunes (DT1<35 ans ; DT2<50 ans avec durée du diabète<10 ans sans autre FDRCV 1% <score< 5%<="" td=""></score<>
Bas risque CV	SCORE<1%

#### Les Niveaux de Risque



ESC / EAS : Guidelines for the management of dyslipidaemias : Eur Heart J : 2019.

Les Objectifs de C. LDL

### Agir: Les nouveaux traitements

#### DIMINUER ENCORE PLUS LE LDL!

LES ANTICORPS ANTI - PCSK9 : nouveau traitement de choc du LDL

PCSK9 (serum proprotein convertase subtilisin / kexin 9) enzyme qui se lie au récepteur du cholestérol LDL et facilite sa dégradation.

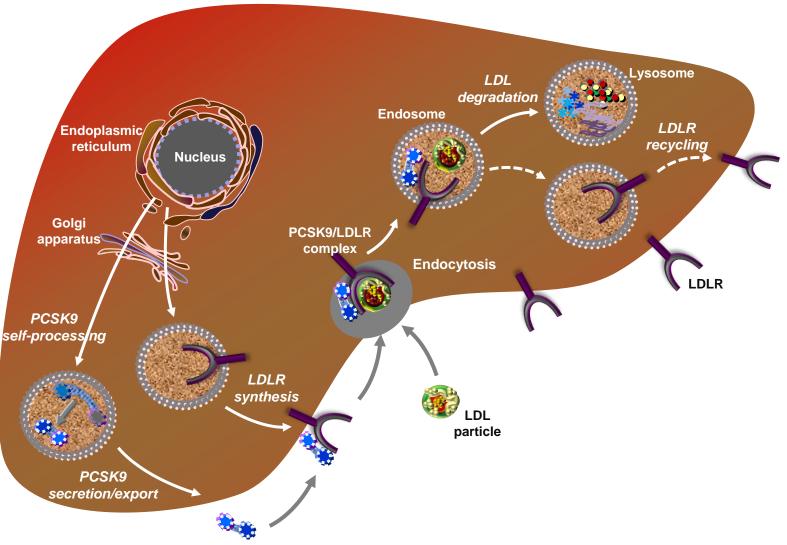
**AMGEN**: AMG 145 evolocumab

REPATHA®

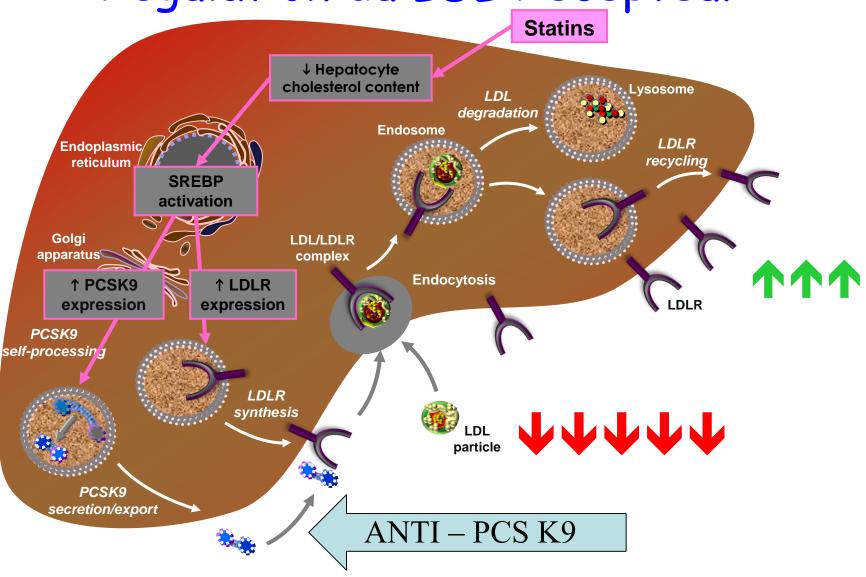
**SANOFI / REGENERON**: REGN 727 alirocumab

PRALUENT ®

### Une patiente à Risque Cardio-Vasculaire élevé Régulation du LDL Récepteur



Une patiente à Risque Cardio-Vasculaire élevé Régulation du LDL Récepteur



# Mais où est le problème?



15000 \$ / an

# Une petite contrainte?









1 injection sous-cutanée tous les 15 jours



COMMUNIQUE DE PRESSE Paris, le 17 mars 2017

# Une biothérapie anti-cholestérol réduit le risque d'événements cardiovasculaires, première cause de mortalité dans le monde

Réduction significative de 20% du risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

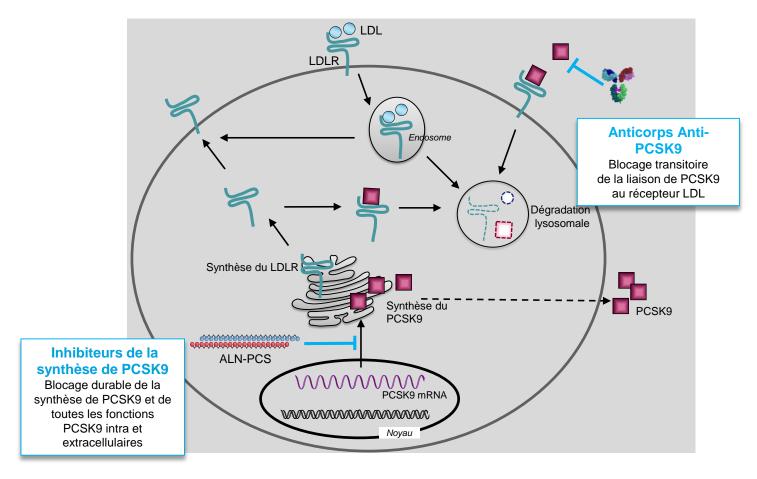
Risques réduits de 27% pour l'infarctus du myocarde, 21% pour l'accident vasculaire cérébral et 22% pour le recours à la revascularisation coronaire.

Ces résultats concernent des patients à haut risque cardiovasculaire ayant déjà eu un événement cardiovasculaire et traités par la biothérapie d'Amgen associée à une statine à dose optimale.

D'après : FOURIER : Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk.

American College of Cardiology Congress: Washington DC: 03/17/2017.

# Inhibition thérapeutique de PCSK9



#### **Inclisiran**

(micro-ARN anti sens)

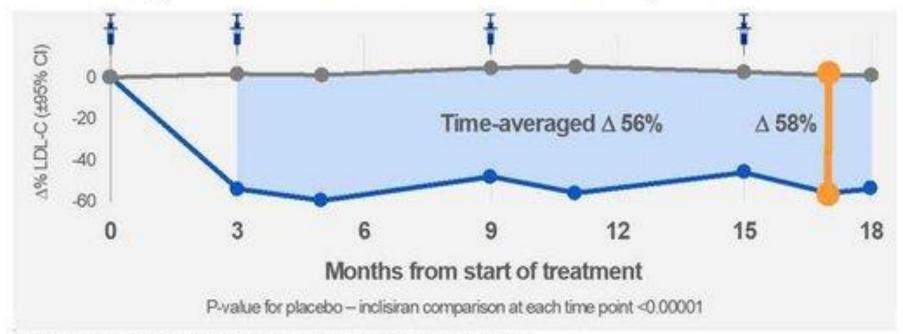
### Premiers résultats de l'inclisiran

ORION-10: Efficacy

Durable and potent with consistent effect over 18 months



#### Percent change in LDL-C over time – observed values in ITT patients



All 95% confidence intervals are less than ± 2% and therefore are not visible outside data points.

D'après : ORION 10 : Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular

Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol.

American Heart Association Congress: Philadelphia: 11/17/2019.

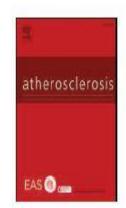
Atherosclerosis 292 (2020) 231-233



Contents lists available at ScienceDirect

#### Atherosclerosis

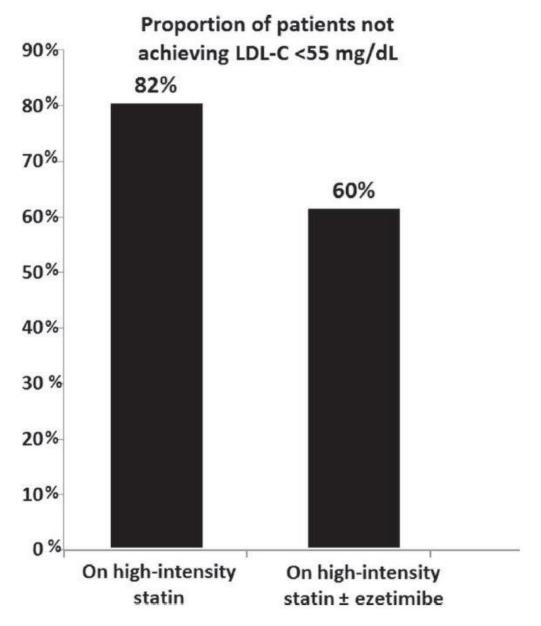
journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis



#### Correspondence

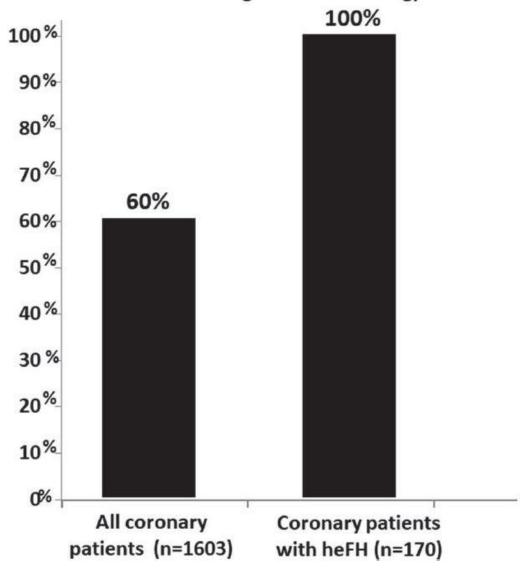
The changing landscape of lipid-lowering therapy after the new ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Launching the era of triple hypolipidaemic therapy in very high risk patients





D'après RALLIDIS L. S. et al. : Atherosclerosis 292 (2020) 231-233.

Proportion of patients "requiring" addition of PCSK9i aiming at LDL-C <55 mg/dL



D'après RALLIDIS L. S. et al.: Atherosclerosis 292 (2020) 231-233.

#### COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Avis 17 juillet 2019

Date d'examen par la Commission : 15 mai 2019

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 juin 2019 a fait l'objet d'une audition le 17 juillet 2019.

#### alirocumab

PRALUENT 75 mg, solution injectable

Indication concernée

Chez les patients adultes avec un antécédent de syndrome coronarien aigu récent afin de réduire le risque cardiovasculaire lié à un taux de LDL-c ne pouvant être contrôlés malgré un traitement hypolipémiant optimisé par une statine à dose maximale tolérée associée à l'ézétimibe.

#### Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

#### Recommandations

La Commission souhaite le maintien du statut de médicament d'exception pour PRALUENT.

Elle alerte sur le risque de mésusage chez les populations non éligibles à la prise en charge, incluant notamment :

- les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contreindiquées,
- les patients avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie autre qu'un antécédent de SCA récent,
- les patients ne recevant pas un traitement optimisé par au moins une statine à la dose maximale tolérée.

La Commission portera une attention particulière sur les conditions réelles d'utilisation de PRALUENT lors de ses prochaines évaluations.

#### Avec un ASMR V!...

Les Bases de la Prévention Cardio-Vasculaire

Les Trithérapies anti-cholestérol

Faisons déjà des bithérapies :

Ezetimibe 10 mg +

Simvastatine 20, 40 mg: INEGY (MSD)

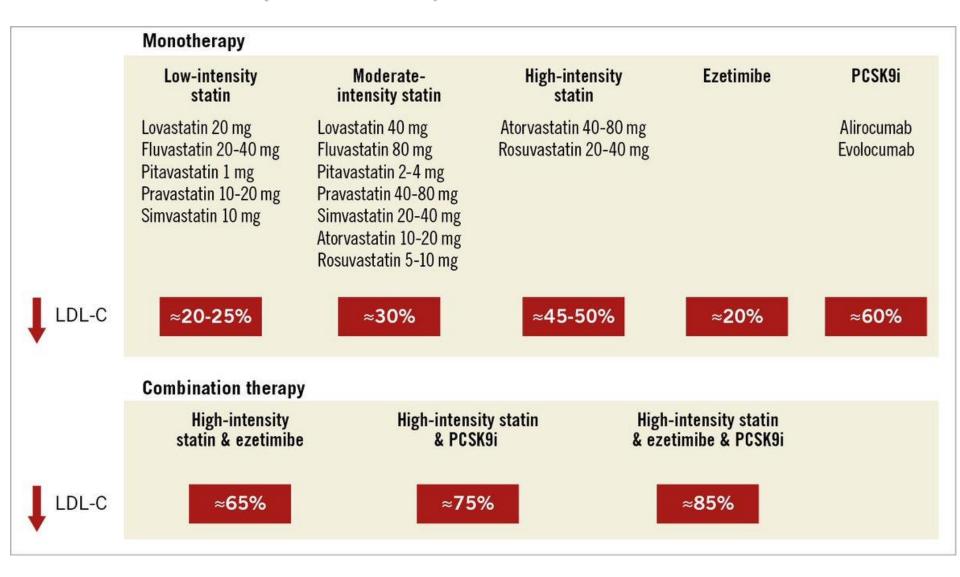
Atorvastatine 10, 20, 40, 80 mg: LIPTRUZET ® (MSD)

Rosuvastatine 10, 20 mg: LIPOROSA ® (SERVIER)

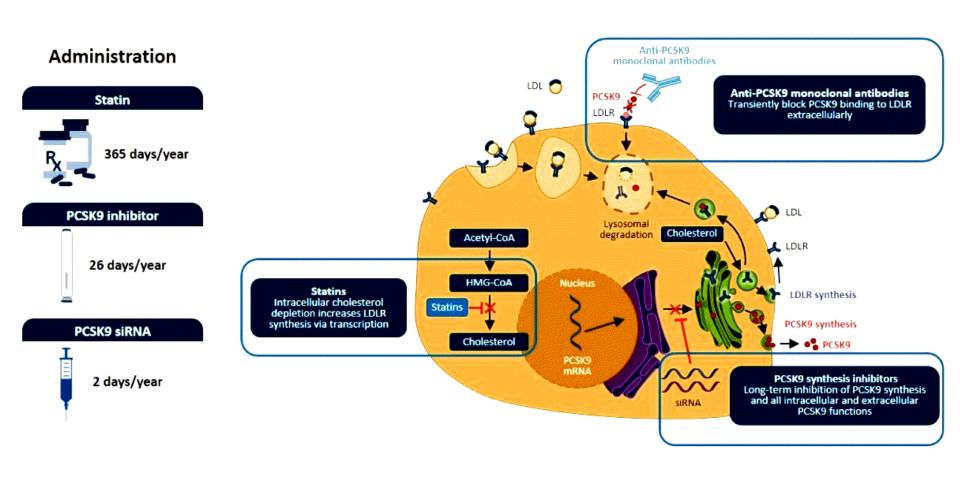
TWICOR (MYLAN)

SUVREZA ® (SANOFI)

Et en désespoir de cause : CRESTOR ® 20 X 2 + EZETROL®

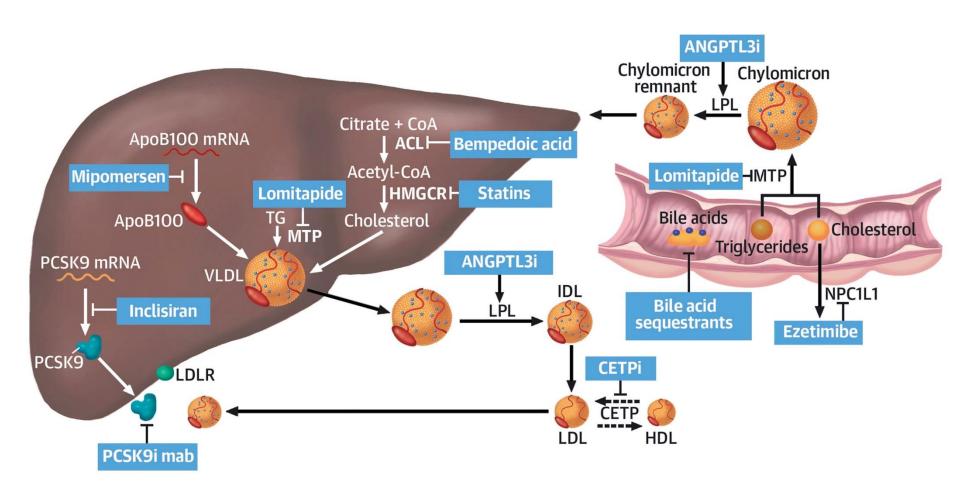


#### Objectifs de LDL : Les moyens de les atteindre



D'après : NORDESTEGAARD B. et al : Nat Rev Cardiol : 2018; 15 : 261 - 272.

Les approches thérapeutiques de réduction du C. LDL



D'après : NURMOHAMED N.S. et al : J Am Coll Cardiol. : 2021; 77 (12) : 1594 - 1575.

Les diverses thérapeutiques hypolipémiantes

# Cas Clinique

#### Traitement:

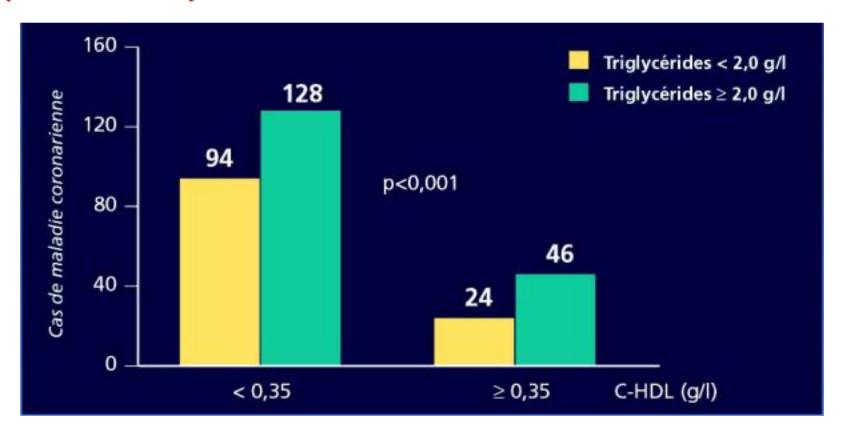
- Antidiabétique Oral : metformine.
- Hypolipémiant : HDL légèrement ↓ (0,45 g/l) donc Statine

ZOCOR 40 @ ou CRESTOR @ 10

Et les TG à 2,78 g/l?

## Que faire avec les Triglycérides?

L'élévation des triglycérides est-elle un Facteur de Risque indépendant ? (Étude PROCAM)



D'après ASSMANN G. : Am J Cardiol : 1992 ; 70 : 733-737.

## Le risque lié aux Triglycérides

Les hypertriglycéridémies sont considérées comme "non athérogènes".

L'élévation pose problème dans 2 situations :

- TG > 4 g/l : Risque de PANCRÉATITE AIGUE (Risque très important si > 10 g/l).
- Cholestérol HDL < 0,40 g/l : Élévation du Risque Cardio-Vasculaire.

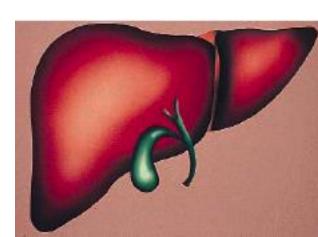
La valeur souhaitable est < 2 g/l.

La cause majeure d'élévation reste la consommation d'ALCOOL...!



« 2 verres, c'est bon pour les artères... »

(Soit 20 g d'alcool/jour)





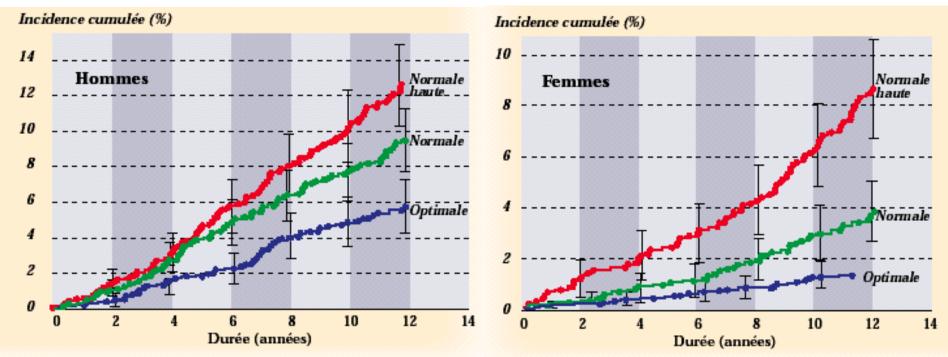
# Cas Clinique

```
Mme C... 71 ans,
Pas d'antécédent familial.
Poids: 88 kg, Taille: 168 cm,
PA: 170 - 85 mm Hg.
Glycémie à jeûn: 1,87 g/l,
Microalbuminurie: 38 mg/24 h,
C. HDL: 0,45 g/l,
TG: 2,78 g/l,
C. LDL: 1,66 g/l.
```

Quel traitement? quels objectifs à atteindre?

### Comprendre : La Pression Artérielle

Incidence cumulée des accidents cardio-vasculaires chez des sujets sans HTA connue, selon le niveau tensionnel initial



PA Normale Haute = PAS : 130 à 139 - PAD : 85 à 89 mm Hg

PA Normale = PAS : 120 à 129 - PAD : 80 à 84 mm Hg

PA Optimale = PAS : < 120 - PAD : < 80 mm Hg

# Critères de normalité de la PA en fonction des différentes mesures

· CONSULTATION: 140 / 90 mm Hg

• MAPA SUR 24 H : 125-130 / 80 mm Hg

• MAPA DE JOUR : 130-135 / 85 mm Hg

MAPA DE NUIT : 120 / 70 mm Hg

• AUTOMESURE : 130-135 / 85 mm Hg

### Facteurs de Risque et HTA:

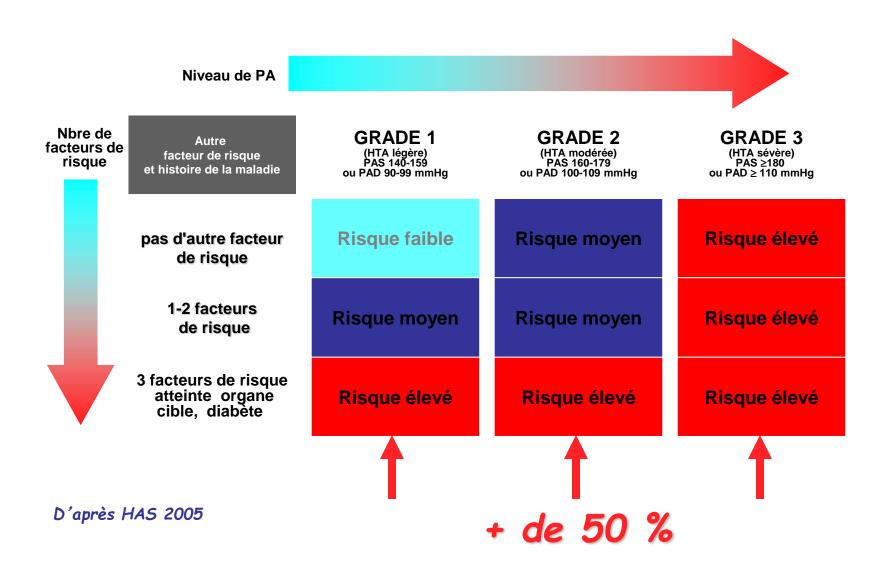
Facteurs de Risque à prendre en compte en cas d'élévation de la Pression Artérielle : HAS 2005

- "Obésité abdominale" ou "androïde" En plus des 6 autres !!!
   Périmètre abdominal = Tour de Taille :
  - Homme > 102 cm
  - Femme > 88 cm ou obésité (IMC ≥ 30 kg/m²)
- Sédentarité : (absence d'activité physique régulière, soit environ 30 minutes, 3 fois/ semaine)
- · Consommation excessive d'alcool:

Homme: > 3 verres de vin/j

Femme : > 2 verres de vin/j.

# Évaluer : PA - FDR et Niveau de Risque



### Agir : Sur l'Hypertension Artérielle

Prise en charge thérapeutique de l'HTA en fonction du niveau de risque : JNC VII

PA / GROUPES	GROUPE A FDR - AOC -	GROUPE B 1 FDR (sauf Diabète) AOC ±	GROUPE C AOC + et/ou Diabète FDR ±
Normale Haute	Modifications MODE DE VIE	Modifications MODE DE VIE	MÉDICAMENT
Grade 1	Modifications  MODE DE VIE  durant 12 mois	Modifications  MODE DE VIE  durant 6 mois	MÉDICAMENT
Grades 2 et 3	MÉDICAMENT	MÉDICAMENT	MÉDICAMENT

## Agir : Sur l'Hypertension Artérielle

Les Règles "Hygiéno-Diététiques"

#### "MODIFICATIONS DU MODE VIE" :

- Arrêt du tabac.
- Réduction de la consommation d'alcool :
   (2 verres de vin par jour...).
  - Réduction de la consommation de sel :
     3 g/j au lieu de 9 g/j .
  - Réduction du poids :
     Peut normaliser une PA "Normale Haute" .
  - Activité physique régulière :
     1/2 h de marche quotidienne.

# Agir : Sur l'Hypertension Artérielle

#### Teneur en sodium de quelques aliments

CATÉGORIES		Sodium mg/100g	(g de Chlorure de sodium)
VIANDE	Jambon fumé	2100	(5,25)
	Saucisse	1000	(2,50)
POISSON	Sardines à l'huile	760	(1,90)
	Thon (conserve)	360	(0,90)
	Homard frais	300	(0,75)
	12 huitres	200	(0,50)
FARINEUX ©	Pain blanc	500	(1,25)
	Biscotte	280 à 400	(0,70 à 1,00)
LÉGUMES COMPANY	Choucroute Haricots verts (conserve) Haricots blancs (conserve) Petits pois (conserve)	650 410 310 270	(1,60) (1,00) (0,80) (0,70)
MATIÈRES GRASSES	Margarine	270 à 300	(0,70 à 0,75)
	Beurre	200	(0,50)
FROMAGES, LAITAGES, CEUFS	Gruyère	420	(1,00)
	Camembert	340	(0,85)
PRODUITS SUCRÉS	Biscuit sec	300	(0,75)
	Pain d'épice	200	(0,50)
BOISSONS (mg/1000 g)	Eau de Vichy	1540 à 1728	(3,85 à 4,30)

# Agir : Sur l'Hypertension Artérielle



## Agir : Sur l'Hypertension Artérielle

Le Traitement anti-hypertenseur

#### PATIENT À HAUT RISQUE :

• IEC et INHIBITEURS ANGIOTENSINE II ou sartans

Peuvent être plus efficaces que les bêta-bloquants sur la survenue des événements cliniques (Prévention I).

```
(Étude LIFE : Losartan vs Atenolol
Lancet : 2002 ; 359 : 995 - 1003.)
```

#### Ont des effets "protecteurs" sur les organes cibles :

- Cœur et cerveau : IDM, AVC, décès.

```
(Étude HOPE : Ramipril vs Placebo
N Engl J Med : 2000 ; 342 : 145 - 153.)
```

- Rein : néphroprotection en particulier chez le diabétique.

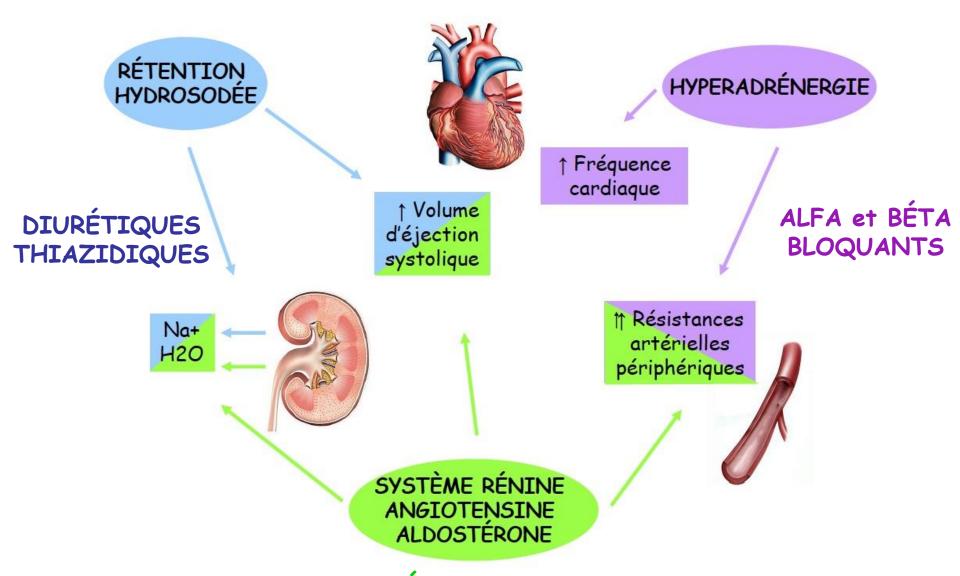
```
(Étude IDNT : Irbesartan vs Amlodipine vs Placebo
N Engl J Med : 2001 ; 345 : 851 - 860.)
```

# Cas Clinique

#### Traitement:

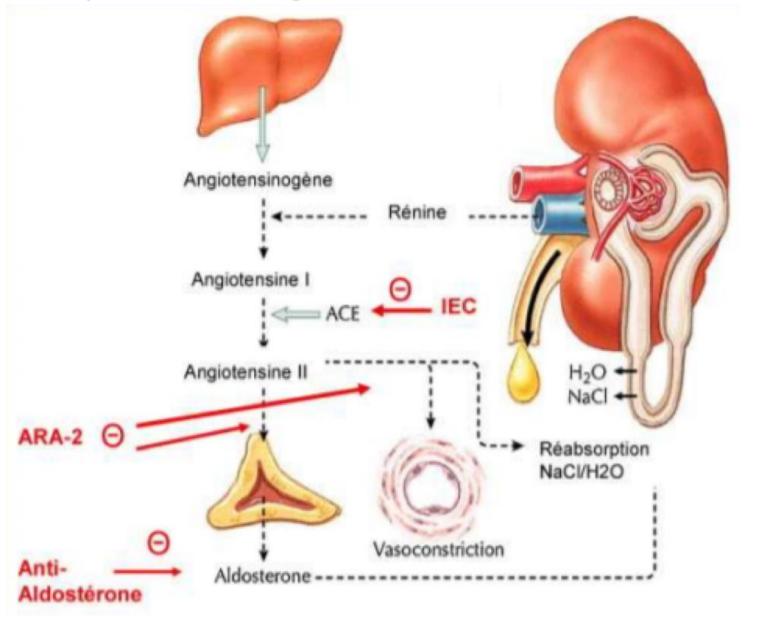
- Antidiabétique Oral : GLUCOPHAGE 1000 @.
- Hypolipémiant : ZOCOR 40 ®.
- Antihypertenseur :
   présence de microalbuminurie (30 à 300 mg/24h)
   Donc Inhbiteur SRAA :
  - Diabète de type 1 = IEC
  - Diabète de type 2 = Sartan.

#### Mécanismes et traitements dans l'HTA



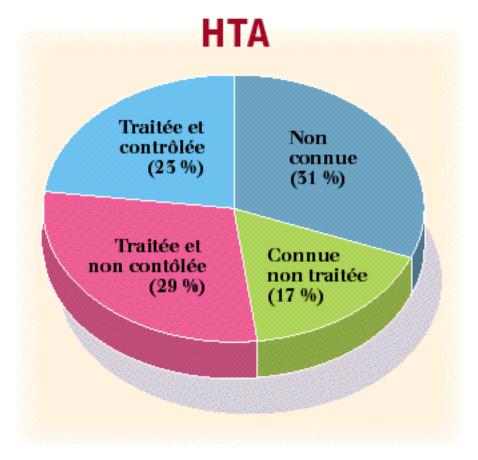
IEC et INHIBITEURS des RÉCEPTEURS ANGIOTENSINE II ou sartans

#### Rôle du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRA) dans l'HTA



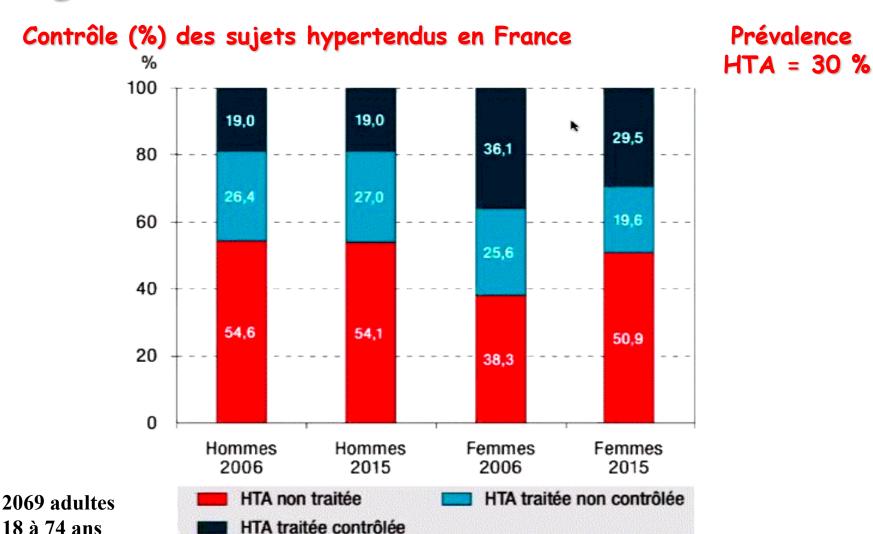
## Agir : Améliorer le contrôle de l'HTA...

Détection et contrôle (%) des sujets hypertendus



D'après N Engl J Med : 2001 ; 345 : 479 - 480.

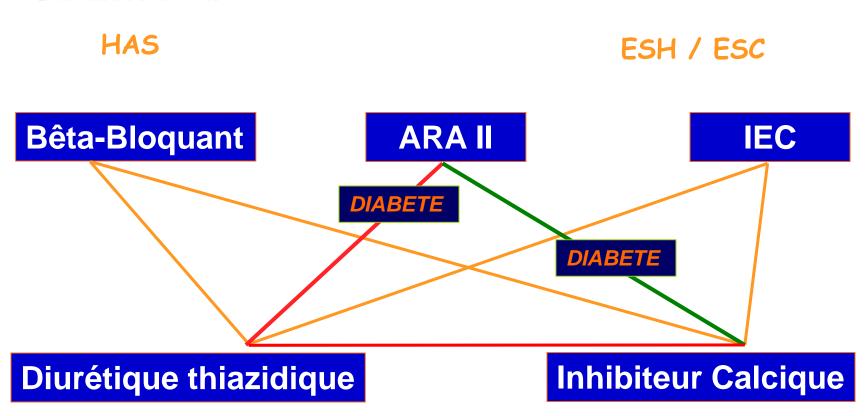
### Agir : Améliorer le contrôle de l'HTA...



D'après : Étude ESTEBAN : Santé Publique France :

### Agir : Sur l'Hypertension Artérielle

Les associations :



Toute trithérapie antihypertensive doit comprendre un diurétique thiazidique

# Agir : Sur l'Hypertension Artérielle

Le Traitement anti-hypertenseur

```
PATIENT À HAUT RISQUE :
```

Nécessité d'une polythérapie

- Objectifs de PA plus bas...! < 130 80 mm Hg?
- Privilégier les associations synergiques :

```
β - + Inhibiteur Calcique

IEC ou sartans + Diurétique

IEC ou sartans + Inhibiteur Calcique
```

# Cas Clinique

#### Traitement:

- Antidiabétique Oral : GLUCOPHAGE 1000 @.
- Hypolipémiant : ZOCOR 40 ®.
- Antihypertenseur : Valsartan : TAREG 80 @ .

Si insuffisant : PA > 140 - 90 mm Hg + Amlodipine : EXFORGE @ 5 / 80 mg

# Cas Clinique

#### Traitement:

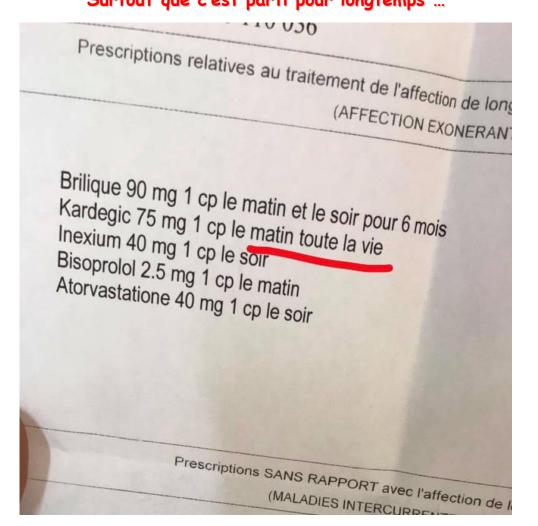
- Antidiabétique Oral : GLUCOPHAGE 1000 @.
- Hypolipémiant : ZOCOR 40 @.
- Antihypertenseur: TAREG 80 @ .
- Antiagrégant : Aspirine à petite dose ?.

### Objectifs:

- $HbA_{1c}$  < 7 %.
- C. LDL < 1,0 g/l ; C. HDL > 0,4 g/l.
- PA < 140 90 mm Hg.
- Protéinurie < 0,5 g/24H.

# Intérêt du Traitement Antiagrégant?

Surtout que c'est parti pour longtemps ...



### Intérêt du Traitement Antiagrégant?

- En Prévention Secondaire : OUI
- En prévention Primaire : NON!
- Même chez le diabétique : Echec de l'étude d'intervention
- Mais prescription était systématique!.
  - Et le coût majoré par les IPP

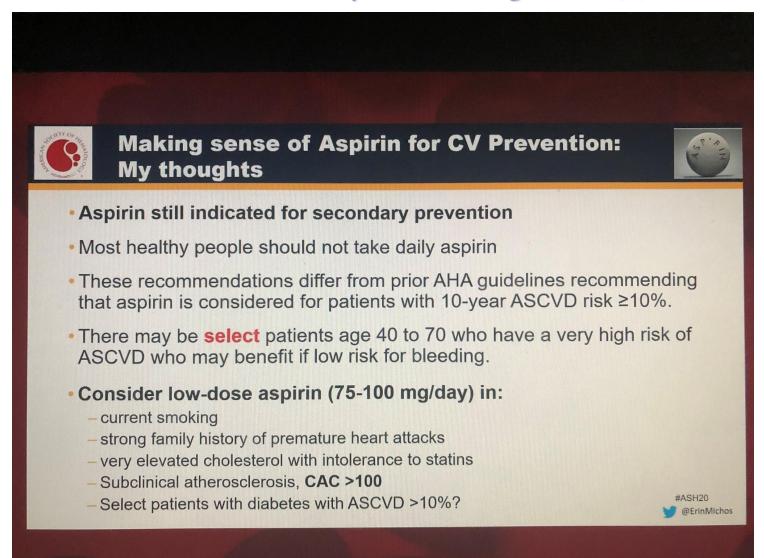
### Intérêt du Traitement Antiagrégant?

Métaanalyse : JAMA 2019

« L'aspirine en prévention primaire réduit bien le risque d'événement cardiovasculaire mais le risque d'hémorragie sévère est pratiquement autant augmenté Elle permet de conclure définitivement à une balance bénéfice-risque mitigée ».

Donc il ne faut prescrire que chez les patients qui ont déjà des (petites) lésions = Primaire à haut risque

#### Indications de l'aspirine au long cours (?)



#### Mais attention à ne pas en faire trop?

# Dual Antiplatet Therapy Versus Aspirin in Minor Stroke or TIA

Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials



4 trials, 21,459 patients with minor stroke or high-risk TIA

#### Aspirin + P2Y12i



N = 10,737

#### Aspirin + Placebo



N = 10,722

**Recurrent Stroke (N)** 

626

827

RR 0.76; 95% CI, 0.68-0.83; P < 0.001

**Major Bleed (N)** 

71

29

RR 2.2; 95% CI, 1.14-4.34; P =0.02

In minor stroke or high-risk TIA, short term DAPT reduced the risk of recurrent stroke at the expense of a higher risk of major bleeds

### **Conclusions**

PATIENT DIABÉTIQUE = HAUT RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

PRISE EN CHARGE DE L'ENSEMBLE DES FACTEURS DE RISQUE

NÉCESSITÉ D'UNE "POLYCHIMIOTHÉRAPIE"

INTÉRET DES ASSOCIATIONS FIXES

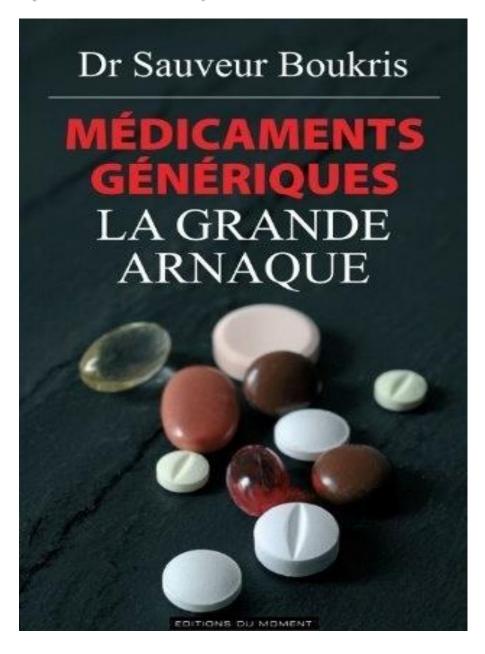
Diabète: Metformine + Sitagliptine: JANUMET ®

Lipides: Simvastatine + Ezetimibe: INEGY ®

HTA: Valsartan + Amlodipine: EXFORGE ®

Plaquettes: Aspirine + Clopidogrel: DUOPLAVIN ®

Concept d'Éducation Thérapeutique





Programme É ducationnel pour une 6 estion A mé liorée des 5 ujets à Risque Cardio-Vasculaire É levé

Vous avez une maladie Cardio-Vasculaire et

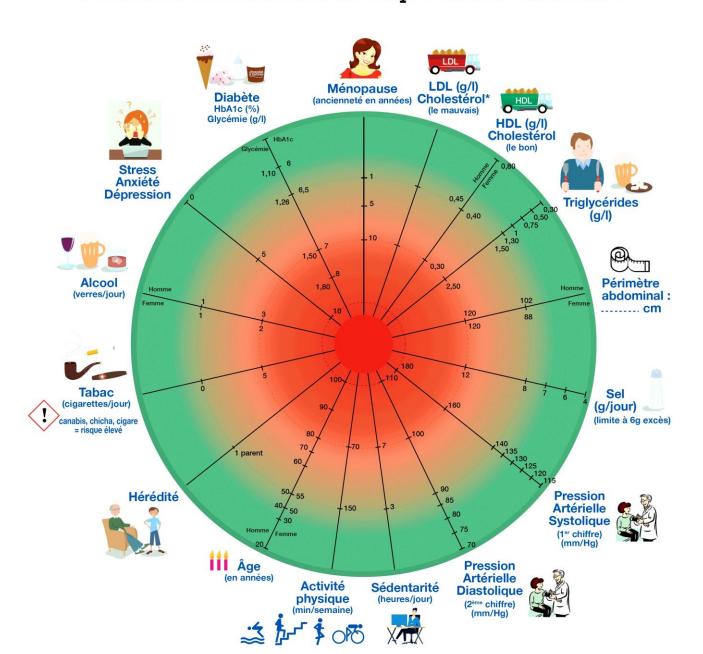
Vous avez 2 Facteurs de Risque parmi les 4 suivants :

Hypercholestérolémie
 Hypertension artérielle
 Diabète
 Tabagisme

#### RENSEIGNEZ VOUS!!!

Pour améliorer votre qualité de vie.

# Une patiente à Risque Cardio-Vasculaire élevé J'identifie mes facteurs de risque cardio-vasculaire



# Cas Clinique

# Madame C. vous remercie pour le temps que vous lui avez consacré



