

Facteurs de risque cardiovasculaire

# Interventions multifactorielles

Le symposium satellite parrainé par Pro Farma AG (Recordati Group) dans le cadre de l'Assemblée générale de la SSMIG était consacré à l'évaluation du risque cardiovasculaire, au traitement de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension et à sa mise en œuvre dans la pratique clinique.

## Abaissement du cholestérol en prévention primaire – chez quels patients?

Le Dr méd. David Nanchen, Lausanne, a présenté les différentes recommandations thérapeutiques concernant l'évaluation et la prise en



Dr D. Nanchen

charge du risque cardiovasculaire. Il s'agit des recommandations de la GCLA 2014 et 2015, de l'EAS/ESC (Eur Heart J, août 2016), ainsi que des directives de l'USPSTF (JAMA, novembre 2016). La GCLA détermine le risque absolu sur 10 ans de subir un événement coronarien fatal ou non fatal en se basant sur 7 facteurs de risque (âge, antécédents familiaux, tabagisme, pression artérielle, HDL cholestérol, LDL cholestérol et triglycérides). Un risque inférieur à 10% est classé comme faible, un risque compris entre 10 et 20% comme intermédiaire et un risque supérieur à 20% comme élevé. Les valeurs cibles d'un traitement abaissant le LDL-C sont définies en fonction du risque. Patients présentant un risque très élevé: cible de LDL-C < 1,8 mmol/l ou abaissement d'au moins 50%; patients présentant un risque élevé: cible de LDL-C < 2,6 mmol/l ou abaissement d'au moins 50%; patients présentant un risque intermédiaire: cible de LDL-C < 3,0 mmol/l; patients présentant un risque faible: modifications du mode de vie.

Et si le cholestérol ne représentait aucun danger? Le conférencier a repris les déclarations du Dr méd. Imoberdorf de Winterthour: «Le cholestérol a longtemps été considéré comme néfaste, mais aujourd'hui ces craintes se dissipent, car cette substance remplit des fonctions essentielles dans notre organisme». Les partisans de cette thèse se gardent cependant de définir le taux de cholestérol favorable à la santé. De telles formulations simplistes, relayées par les médias, ont un impact sur les patients et les médecins et conduisent à un recul de la consommation de statines et à une augmentation du score de risque d'événements cardiovasculaires. Ainsi, en Grande-Bretagne, suite à une couverture médiatique erronée, 218 971 patients ont interrompu la prise de statines (Matthews A et al, BMJ. 2016; 353: i3283. doi: 10.1136/bmj.i3283.)

## Statines et progression des plaques athérosclérotiques

Les statines se sont avérées très efficaces dans un grand nombre d'études interventionnelles, aussi bien en termes d'abaissement du LDL cholestérol, que de la diminution parallèle et proportionnelle d'événements cardiovasculaires. Le bénéfice d'un tel traitement dépend du risque cardiovasculaire; plus le risque est élevé, plus le bénéfice est grand. Il ressort toutefois aussi de l'analyse de ces études que les plaques athérosclérotiques ne cessent de progresser qu'à partir d'un taux de LDL-C inférieur à 1,8 mmol/l. Comme l'a expliqué le conférencier, l'utilité de l'abaissement du LDL-C dépend aussi de

la durée du traitement. Le bénéfice est maximal en présence d'un taux de LDL-C «génétiquement» bas et qui le reste tout au long de la vie.

Actuellement, on dispose des statines (depuis 1980), de l'ézétimibe (depuis 2001) et des inhibiteurs de PCSK9 (depuis 2016) pour abaisser le LDL-C. Les statines abaissent le LDL-C de 50% (pour un coût annuel de 280 CHF), l'ézétimibe de 20% (coût annuel: 675 CHF) et les inhibiteurs de PCSK9 de 60% (coût annuel 10000 CHF? – Le prix en Suisse n'était pas encore fixé lors de l'impression de cet article).

## Statines: Efficacité et sécurité

Compte tenu de son profil métabolique unique en son genre, la pitavastatine (Livazo®) induit un abaissement efficace du LDL-C et ce, à de plus faibles doses comparativement à d'autres statines (1 mg/jour à 4 mg/jour).

Lors du suivi sur 20 ans de l'étude WOSCOP sur la pravastatine, les statines se sont révélées être des médicaments très sûrs (Ford I et al. Circulation. 2016;133:1073-80).

## Intolérance aux statines et apparition d'un diabète sucré

Le traitement par statines, en particulier les statines hautement dosées, est associé à une augmentation des nouveaux cas de diabète (Sattar N et al, Lancet 2010). La pitavastatine (Livazo®) n'a pas eu un tel effet à ce jour. Il s'agit de la seule statine ayant fait l'objet d'une étude clinique utilisant le diabète comme critère d'évaluation (J-PREDICT). A l'issue de cette étude, les auteurs ont même constaté une réduction du risque de 18% par rapport aux seules modifications du style de vie.

Les myalgies constituent un effet indésirable fréquent des statines, mais elles peuvent aussi n'être que de nature transitoire, comme l'a montré l'étude GAUSS-3. Ainsi, dans le cadre d'une approche croisée, 60% des patients ont supporté l'atorvastatine après une reprise du traitement par cette dernière. En cas d'intolérance aux statines, le conférencier a formulé les recommandations suivantes:

Prévoir suffisamment de temps, déterminer et tenir compte de l'utilité des statines au regard d'événements cardiovasculaires et s'assurer qu'aucun organe ne soit impliqué, y compris en présence de douleurs. Les statines fortement dosées (atorvastatine 40 mg ou rosuvastatine 20 mg ou plus) peuvent représenter un facteur de risque qu'il convient d'exclure. On privilégiera plutôt les statines faiblement dosées telles que la pitavastatine 1 mg et la rosuvastatine 5 mg.

En outre, il faut veiller à éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses liées à la polymédication (p. ex. prise concomitante de gemfibrozil, de macrolides, de fongicides, d'inhibiteurs de la protéase, de médicaments immunosuppresseurs). La pitavastatine, la rosuvastatine et la pravastatine sont recommandées dans cette situation, car elles ne sont pas métabolisées – ou seulement de manière minime – par le cytochrome P450.

## Conclusion

- L'utilité d'un traitement hypolipémiant dépend:
  - du risque cardiovasculaire
  - de l'abaissement du LDL-C et des valeurs initiales
  - de la durée du traitement
- Le statut de remède de 1<sup>er</sup> choix des statines leur est accordé sur la base de leur profil d'efficacité et de sécurité d'emploi
- La pitavastatine est très bien tolérée, agit très efficacement à petites doses et présente très peu d'interactions du fait de sa faible dépendance au CYP

## Dose quotidienne de diverses statines

	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Pravastatine	15%	20%	24%	29%
Simvastatine	23%	27%	32%	37%
Atorvastatine	31%	37%	42%	49%
Rosuvastatine	38%	43%	48%	53%
Pitavastatine		1 mg 37%	2 mg 42%	4 mg 49%

Tab. 1: Efficacité des statines

## Le point des connaissances sur l'hypertension

La prévalence de l'hypertension chez les moins de 65 ans est de 70%, soit très élevée. Selon le

Prof. Dr méd. Georg Noll, Zurich, aussi bien l'hypertension systolique que diastolique sont corrélées au risque cardiovasculaire et cérébrovasculaire, quelle que soit la tranche d'âge. Il n'en a pas toujours été ainsi; le conférencier cite un article du Prof. John May publié en 1931 dans le *British Medical Journal*: «Le plus gros danger pour une personne hypertendue, c'est que l'on dépiste son hypertension, car alors il y aura à coup sûr un idiot qui cherchera à abaisser sa pression artérielle».

La première mesure pour abaisser la pression artérielle consiste à modifier les habitudes de vie. Ainsi, il est judicieux d'éviter le tabac ou l'exposition au tabac, de modérer sa consommation d'alcool, d'adopter une alimentation saine – autrement dit pauvre en sel ou sans sel (réduire la consommation de sodium à 100 mmol/jour, soit 2,3 g de Na), avec beaucoup de fruits, de légumes, de fibres, de produits à base de céréales complètes, du poisson au moins deux fois par semaine –, de réduire les graisses, notamment les graisses saturées, et de pratiquer une activité physique. Au cours de l'étude PURE, une consommation quotidienne de sel com-



Prof. G. Noll

prise entre 3 et 6 g a été associée à un risque plus faible de décès et d'événements cardiovasculaires comparativement à un apport plus restreint ou plus important de sel (O'Donnell et al NEJM 2014; 371: 612-23). En Suisse, la consommation moyenne de sel s'élève à 10g/jour chez les hommes et à 7g/jour chez les femmes.

### Traitement médicamenteux de l'hypertension

Les antihypertenseurs de 1<sup>er</sup> choix pour le traitement initial sont les inhibiteurs du SRA, les antagonistes calciques, les diurétiques et, de manière alternative, les bêtabloquants. Lors de PAS comprise entre 140 et 159mmHg et/ou de PAD comprise entre 90 et 99mmHg et en l'absence d'atteinte des organes vitaux et de comorbidités, la Société Suisse d'Hypertension préconise une monothérapie. En cas d'atteinte des organes vitaux et de comorbidités, il convient de recourir à une monothérapie ou à une association médicamenteuse. Si la PAS est >160mmHg et/ou la PAD est >100mmHg et qu'aucun organe vital n'est endommagé, il est recommandé d'administrer une monothérapie ou une association médicamenteuse; on aura recours à une association médicamenteuse en cas d'atteinte des organes vitaux ou de comorbidités. Au cours de l'étude ASCOT, l'association inhibiteur de l'ECA + antagoniste calcique s'est révélée supérieure à l'association bêtabloquant + diurétique, tandis qu'au cours de l'étude ACCOMPLISH, l'association inhibiteur de l'ECA + antagoniste calcique s'est montrée supérieure à l'association inhibiteur de l'ECA + diurétique. Il existe plusieurs associations du type antagoniste calcique + inhibiteur du SRA: vérapamil/trandolapril, amlodipine/péridopril + valsartan ou olméstartan ou telmisartan et lécanidipine/énalapril (Zanipress®). La lécanidipine (Zanidip®) a fait preuve de supériorité sur l'hydrochlorothiazide comme médicament d'appoint de l'énalapril (Agrawal R, J Hypertension 2006), sachant que l'énalapril est l'inhibiteur de l'ECA le mieux documenté, invaincu à ce jour dans les études cliniques. Moins de changements neurométaboliques en rapport avec une hypertension liée au surpoids ont été observés sous l'association énalapril/lécanidipine. Chez les patients hypertendus présentant un syndrome métabolique, la lécanidipine a entraîné moins d'œdèmes, de tuméfactions, de rougeurs et de céphalées que l'association amlodipine/nifédipine, tout en se montrant aussi efficace en termes d'abaissement tensionnel. Par ailleurs, globalement, les antagonistes calciques ont été associés à une moindre variabilité tensionnelle comparativement aux autres classes d'antihypertenseurs.

Enfin, le conférencier a également évoqué l'étude SPRINT, laquelle compare une réduction intensive de la pression artérielle avec un traitement standard. Il ressort de cette étude – qui a exclu le diabète sucré et l'AVC – qu'une diminution intensive de la pression artérielle (121,4/68,7 mmHg) réduit de 27% le risque de mortalité par rapport au traitement standard (136,2/76,3 mmHg). Comme l'a souligné le conférencier, la particularité de l'étude SPRINT réside dans la méthode de mesure de la pression artérielle, laquelle ne correspond pas aux conditions dans la pratique clinique: Les patients ont d'abord patienté seuls et au calme. Après 5 minutes, leur pression artérielle a été mesurée au moyen du tensiomètre automatique OMRON 907 XL. La moyenne a été calculée à partir de trois mesures consécutives, respectant un intervalle d'une minute.

L'abaissement de 6/3mmHg de la pression artérielle induit par l'association candésartan + hydrochlorothiazide dans l'étude HOPE-3 (Lonn EM et al NEJM 2016;374:2009- 20) ne s'est pas accompa-

Critère d'évaluation	Réduction absolue du risque	Number Needed To Treat (NNT)
Critère d'évaluation principal	-1.8%	57
Insuffisance cardiaque	-0.8%	125
Mortalité cardiovasculaire	-0.6%	167
Mortalité totale	-1.2%	83
	Augmentation absolue du risque	Number Needed To Harm (NNH)
Hypotension	+1.0%	100
Syncope	+0.6%	167
Anomalies des électrolytes	+0.8%	125
Insuffisance rénale aiguë	+1.6%+	62

Tab. 2: Critères d'évaluation de l'étude SPRINT

gné d'un moindre taux d'événements cardiovasculaires graves par rapport au groupe sous placebo chez les patients présentant un risque intermédiaire et non atteints de maladie cardiovasculaire.

Pour finir, le conférencier s'est penché sur le problème de l'hypertension résistante et a recommandé d'envisager le recours à d'autres diurétiques, alpha- ou bêtabloquants et aux conseils d'un spécialiste. L'étude PATHWAY-2 (Williams B et al. Lancet 2015; 386: 2059-68) a démontré que la spironolactone était le médicament d'appoint le plus efficace dans la prise en charge de l'hypertension résistante au traitement.

### Un cas clinique particulier

Le Dr méd. Franco Muggli, Vezia, a décrit le cas d'un chimiste âgé de 47 ans, directeur d'une entreprise pharmaceutique (donc soumis à un stress important), sans antécédents particuliers (ou bégnins) et qui se faisait du souci pour sa santé. Ce patient est venu le consulter la première fois en 1992. Père (71 ans) en bonne santé, mère (69 ans) atteinte d'hypertension et d'hyperlipidémie. Un oncle maternel a subi un infarctus du myocarde à 40 ans, côté paternel: maladie coronarienne à plus de 70 ans. Cholestérol total du patient: 5,9mmol/l, HDL-C: 1,3mmol/l, LDL-C: 3,8mmol/l, triglycérides: 1,7mmol/l. Pression artérielle: 138/88 mmHg. Le conférencier s'est référé aux différents scores de risque disponibles sur Internet. Le calcul du score de risque de la GSLA n'a donné qu'un risque faible de 2,1% pour le patient. Le score de l'ESC confirme également que tout va pour le mieux (risque faible). Deux ans plus tard, avec l'aide du calculateur JBS3, l'âge cardiaque



Dr F. Muggli

du patient est estimé à environ 48 ans tandis qu'il est établi qu'il devrait vivre en moyenne jusqu'à 79 ans sans subir d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Après des examens en 2001 et 2008 qui ont mis en évidence des valeurs tensionnelles normales et une légère hausse du LDL-C (4,0mmol/l), le patient se plaint en juin 2009 de douleurs thoraciques atypiques, ECG borderline. Du bisoprolol et de l'Aspirine lui sont prescrits. La scintigraphie est négative pour une ischémie induite pharmacologiquement; arrêt de la prise de bisoprolol, Aspirine maintenue à la demande du patient. Le cholestérol total s'élève alors à 6,5mmol/l et le LDL-C à 4,4mmol/l. En décembre 2014, le Docteur Muggli revoit le patient, entre-temps âgé de 69 ans. La pression artérielle est désormais montée à 148/92 mmHg et le LDL-C à 4,9mmol/l. En janvier 2015, le risque cardiovasculaire à 10 ans est de 16,8% (risque intermédiaire). Le patient veut continuer sans médicament. En janvier 2016, aucune des valeurs tensionnelles n'est normale. A deux reprises, le tensiomètre affiche 160/100 mmHg. Le cholestérol total s'est à présent hissé à 7,2mmol/l et le LDL-C à 5,0mmol/l. Un traitement médicamenteux s'impose. Il consiste en 10mg de lécanidipine (Zanidip®), 1 mg de pitavastatine (Livazo®) et 100mg d'Aspirine. En mai, on relève un LDL-C de 2,6mmol/l; le traitement est efficace et très bien toléré. Le 14 août 2016, le patient se plaint de brûlures modérées dans la poitrine et d'une pression au niveau du cou. Il a un peu le souffle court (il présentait des troubles similaires 48 heures auparavant) et un taux de troponine cardiaque légèrement accru. Le patient subit un infarctus du myocarde aigu (NSTEMI), il présente une maladie coronarienne touchant 2 vaisseaux. IVA et RD: lésions en chapelet critiques, CX: sténoses 70-90%, CD: sténose proximale 50%.

Un triple PAC est réalisé et le patient reçoit un traitement composé de Zanidip® 10mg ½x1, de Concor® 2,5mg 1x1 et de Livazo® 2mg 1x1. Cela contribue au contrôle adéquat des valeurs tensionnelles (126/75 mmHg – 144/91 mmHg) et lipidiques (LDL-C de 2,2mmol/l).

### Conclusion du conférencier

The lower the better? The earlier the better!

### Conclusion

- Le traitement de l'hypertension contribue à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires
- Une association médicamenteuse est souvent nécessaire pour atteindre les valeurs cibles (<140/90 mmHg, <150/90mmHg chez les plus âgés)
- L'association d'antagonistes calciques à des inhibiteurs du SRA semble judicieuse
- La lécanidipine présente un profil de sécurité d'emploi favorable et peut être associée à l'énalapril, un inhibiteur de l'ECA éprouvé, pour un effet antihypertenseur encore plus puissant
- Lors d'hypertension résistante, il est souvent utile de prescrire un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde (ARM)

### MENTIONS LÉGALES

Rapport: Prof. Dr Dr h.c. Walter F. Riesen

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Source: symposium satellite organisé par Pro Farma AG (Recordati Group) dans le cadre de l'Assemblée annuelle de la SSMIG, le 4 mai 2017 à Ecublens/Lausanne

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach