ACTUALITÉS

Risque cardiovasculaire

Risque cardiovasculaire, athérosclérose et lipides : actualités en 2011

(Congrès SFD 2011 – Genève)

→ B. VERGES

Service Endocrinologie,
Diabétologie et Maladies Métaboliques,
CHU, DIJON.

Lors du récent congrès de la SFD (Société Francophone du Diabète) qui s'est tenu du 22 au 25 mars 2011 à Genève a eu lieu un symposium sur **le risque cardiovasculaire, athérosclérose et lipides : actualités en 2011**. Nous vous en rapportons ici les grandes lignes.

Prévention cardiovasculaire chez les insuffisances rénaux

Cette première communication a été présentée par le Pr Ziad Massy du CHU d'Amiens. Celui-ci a rappelé que les patients en insuffisance rénale avaient une augmentation des atteintes cardiovasculaires qui, dans les études épidémiologiques, représentent la moitié des causes de mortalité.

Cependant, la maladie cardiovasculaire du patient en insuffisance rénale présente des particularités avec, entre autres, une augmentation marquée de la fibrose artérielle et des calcifications, qui apparaissent précocement dans le développement de l'insuffisance rénale.

Il faut noter, par ailleurs, que la relation linéaire entre le cholestérol et les maladies cardiovasculaires observée dans la population générale n'est

plus retrouvée chez l'insuffisant rénal où il a été noté une relation en U avec, pour des valeurs de cholestérol total inférieures à 5,3 mmol/L, une augmentation de la mortalité. Cependant, cette association entre cholestérol bas et mortalité cardiovasculaire semble traduire le fait que, dans ces études épidémiologiques, les insuffisants rénaux ayant un cholestérol bas sont les patients les plus gravement atteints avec inflammation et malnutrition qui peuvent être en cause dans l'hypocholestérolémie associée, sans qu'il y ait de preuves que cette hypocholestérolémie puisse jouer, par elle-même, un rôle dans l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Jusqu'à présent, dans les grandes études d'intervention évaluant des agents hypolipidémiants, les patients insuffisants rénaux étaient exclus, nous disposons donc actuellement de très peu de données.

Deux études ont été réalisées spécifiquement chez des patients dialysés : l'étude 4D et l'étude AURORA.

>>> **L'étude 4D** (*Die Deutsche Diabetes Dialyse*) a étudié l'effet de 20 mg de atorvastatine *versus* placebo chez des patients diabétiques dialysés. Le traitement par rosuvastatine a permis une diminution non significative de 8 % de l'objectif primaire (mortalité cardiovasculaire), mais, en revanche, il était observé, dans le groupe atorvastatine, une augmentation significative

des accidents vasculaires cérébraux ($p = 0,04$).

>>> Dans l'étude AURORA, réalisée chez des patients dialysés, la rosuvastatine 10 mg a été comparée au placebo. Alors que le taux de LDL-cholestérol était significativement réduit à 60 mg/dL sous rosuvastatine (contre 100 mg/dL dans le groupe témoin), il n'était observé aucune différence de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs entre les deux groupes. Il faut noter que ces deux études ont été réalisées chez des patients dialysés et que nous ne disposons jusqu'à aujourd'hui d'aucune étude ayant analysé des insuffisants rénaux avant le stade de la dialyse.

C'est pour cette raison que la récente étude SHARP (*Steady of Heart and Renal Protection*) est particulièrement intéressante. Elle a étudié 9438 patients en insuffisance rénale, dont 2/3 non dialysés et 1/3 dialysés, avec un risque cardiovasculaire considéré comme modéré ou faible. Ont été comparés des patients traités par simvastatine 20 mg + ézétimibe 10 mg *versus* des patients traités par placebo, avec un suivi moyen de 4,9 années.

Il faut noter que pendant la première année de l'étude, un bras simvastatine 20 mg en monothérapie avait été évalué dans le but de vérifier la sécurité du produit chez l'insuffisant rénal, avec au terme de cette année une randomisation soit vers le bras

simvastatine + ézétimibe, soit vers le bras placebo.

Au terme de l'essai, la différence de LDL-cholestérol entre le groupe placebo et le groupe ézétimibe + simvastatine était de 32 mg/dL. Le traitement par ézétimibe + simvastatine a permis une diminution significative ($p = 0,0022$) de 17 % des événements athérosclérotiques majeurs. Les auteurs ont également rapporté une diminution significative de 15,3 % des événements cardiovasculaires majeurs ($p = 0,002$).

L'effet positif du traitement a été observé aussi bien chez les sujets dialysés que chez les sujets non dialysés, sans différence de mortalité entre les deux groupes ni de différence en termes d'effets secondaires musculaires ou hépatiques.

L'étude SHARP apparaît donc comme une étude majeure puisque c'est la première à montrer l'efficacité d'un traitement hypolipidémiant (ici l'association ézétimibe + simvastatine) pour réduire le risque cardiovasculaire des patients en insuffisance rénale.

La triade lipidique et ses aspects thérapeutiques

Cette communication a été présentée par le Pr Michel Krempf de Nantes. En effet, si les statines ont clairement fait la preuve de leur efficacité pour réduire le risque cardiovasculaire, il n'en demeure pas moins que celui-ci reste élevé, même chez les patients sous statines.

Ce risque cardiovasculaire résiduel est, en partie, dû à l'absence de modification sous statines des anomalies lipidiques de la **triade lipidique** associant triglycérides élevés, HDL-cholestérol bas et particules LDL petites et denses. Cette triade lipi-

dique est en particulier marquée chez les patients diabétiques de type 2.

La part de ces anomalies lipidiques dans le risque cardiovasculaire résiduel est retrouvée dans de nombreuses études. Par exemple, dans l'étude 4S, le risque d'événements cardiovasculaires majeurs était de 35,9 % chez les sujets qui, en plus du LDL-cholestérol élevé, avaient un HDL-cholestérol bas et une hypertriglycémie alors qu'il n'est que de 20,9 % chez les patients ayant seulement un LDL-cholestérol élevé.

Dans l'étude TNT, où une diminution marquée du risque d'événements cardiovasculaires a été obtenue par l'atorvastatine à fortes doses, il est retrouvé, chez les patients ayant des triglycérides supérieurs à 1,5 g/L, une augmentation du risque cardiovasculaire significative, malgré un taux de LDL-cholestérol bas. De la même façon, une méta-analyse récente a clairement montré que, chez les patients sous statines, une augmentation significative du risque cardiovasculaire était observée chez ceux ayant un HDL-cholestérol bas.

Toutes ces données convergent pour souligner la part de l'hypertriglycémie et de l'hypo-HDLémie dans le risque cardiovasculaire résiduel des patients traités par statines.

Afin de corriger les anomalies de cette triade lipidique (en particulier hypertriglycémie et hypo-HDLémie), plusieurs options thérapeutiques peuvent être envisagées :

>>> **Les fibrates** ont un effet hypotriglycémiant et augmentent le HDL-cholestérol même si cette augmentation a tendance à se réduire au cours du temps. Si les données des études cliniques n'ont pas apporté la preuve forte d'un effet des fibrates pour réduire le risque cardiovasculaire, il apparaît, d'après les analyses

de sous-groupes, que les patients ayant une hypertriglycémie et un HDL-cholestérol bas tirent un bénéfice cardiovasculaire d'un traitement par fibrates.

>>> **L'acide nicotinique** représente une autre option thérapeutique. Cet agent pharmacologique réduit les triglycérides en diminuant la production de VLDL du fait d'un effet inhibiteur partiel de la CETP, il est responsable d'une augmentation d'environ 20 % du HDL-cholestérol. L'acide nicotinique s'accompagne, par ailleurs, d'une diminution du LDL-cholestérol de 15 à 20 % et d'une réduction de 25 % en moyenne de la Lp(a).

L'effet de l'acide nicotinique sur la réduction du risque cardiovasculaire est actuellement reconnu et estimé à 25 %. Cependant, l'utilisation de l'acide nicotinique est limitée par ses effets secondaires, en particulier les flushes qui dépassent 30 % en pratique clinique courante. Ces flushes sont liés à une activation par l'acide nicotinique de la prostaglandine D.

>>> Un nouvel agent thérapeutique, **le tredaptive**, associant l'acide nicotinique et le laropirant, bloquant la voie de la prostaglandine D, permet de réduire de façon significative la survenue de flushes (moins de 10 % dans les études cliniques récentes). L'arrivée de ce nouvel agent thérapeutique devrait permettre une utilisation beaucoup plus large de l'acide nicotinique.

Deux grandes études d'intervention sont actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité de l'acide nicotinique sur le risque cardiovasculaire : l'étude HPS2-THRIVE chez des sujets diabétiques testant, en association avec la simvastatine, l'effet de l'acide nicotinique associé au laropirant (*versus* placebo) et l'étude AIM-HIGH étudiant, en association avec une statine,

ACTUALITÉS

Risque cardiovasculaire

l'effet de l'acide nicotinique seul *versus* placebo. Il sera conseillé aux cliniciens de surveiller, en particulier chez les patients diabétiques, l'équilibre glycémique sous acide nicotinique dans la mesure où cet agent augmente la glycémie et est capable de produire une élévation de l'hémoglobine glyquée entre 0,1 et 0,3 %.

>>> Enfin, les **inhibiteurs de la CETP** pourront également représenter une

option thérapeutique intéressante. Si le torcetrapib a vu son développement arrêté en raison d'effets secondaires majeurs, de nouveaux inhibiteurs de la CETP sont actuellement en développement.

L'anacetrapid est un agent inhibiteur puissant de la CETP responsable d'une augmentation du HDL cholestérol de 100 % et d'une baisse du LDL-cholestérol de 20 %. Des études

récentes montrent que cet agent est dénué d'effets secondaires. Nous sommes dans l'attente d'études d'intervention afin de savoir s'il permettrait une diminution significative du risque cardiovasculaire. Le dalcetrapid est un autre inhibiteur de la CETP faible qui entraîne une augmentation du HDL-cholestérol entre 30 et 40 % et qui pourrait donc avoir un intérêt dans le traitement de la triade lipidique.

réalités CARDIOLOGIQUES Dieu se rit des hommes qui se plaignent des conséquences dont ils chérissent les causes
Bossuet

[Accueil](#) | [Dossiers](#) | [Articles](#) | [Revue de presse](#) | [Formation](#) | [Recommandations](#) | [Congrès](#) | [Passerelles](#)

Dans cette rubrique, nous vous proposons un choix d'articles dans d'autres spécialités :

Rhumatologie, Dermatologie, Pédiatrie,
Gynécologie, Nutrition et diabétologie.

pour un regard plus large sur la médecine d'aujourd'hui.

Passerelles

réalités CARDIOLOGIQUES Dieu se rit des hommes qui se plaignent des conséquences dont ils chérissent les causes
Bossuet

[Accueil](#) | [Dossiers](#) | [Articles](#) | [Revue de presse](#) | [Formation](#) | [Recommandations](#) | [Congrès](#) | [Passerelles](#)

Enquête de satisfaction

Nous voudrions profiter de la refonte totale du site de Réalités Cardiologiques pour vous demander de nous aider à améliorer la Revue pour qu'elle soit encore plus proche de vos... Réalités

Participez à l'enquête de satisfaction et gagnez un des lots mis en jeu (1 Ipad 32 GB, 1 TV LCD LG, 1 Appareil photo numérique : Sony Cybershot, 1 GPS TomTom, 1 Ipod Nano).

Inscription gratuite

L'accès à l'enquête de satisfaction nécessite une inscription premium totalement gratuite.

Enquête