

■ Billet du mois

Le cardiologue : un interniste de la prévention

“Si les choses étaient vraiment ce qu’on voulait qu’elles fussent, il s’en trouverait encore pour regretter qu’elles ne soient plus ce qu’elles étaient.”

~ Pierre Dac



F. DIÉVERT

ELSAN clinique Vilette, DUNKERQUE.

Les avancées thérapeutiques récentes concernant la prévention des événements cardiovasculaires (CV) chez les patients ayant un diabète de type 2 (DT2) ou une maladie rénale chronique (MRC) vont probablement conduire le cardiologue à étendre son champ d’action à ces deux maladies. Le chemin à parcourir, rappelant ceux des domaines de l’hypertension artérielle (HTA) et des dyslipidémies, fera-t-il des cardiologues des internistes de la prévention CV ? C’est-à-dire des spécialistes prenant en compte plusieurs paramètres au-delà des paramètres cardiaques exclusifs ?

À noter que, dans ce billet, ne seront prises en compte que des stratégies pharmacologiques et non pas des stratégies interventionnelles ou hygiéno-diététiques, comme la dénervation rénale ou l’arrêt du tabac, ou la pratique d’une activité physique régulière par exemple.

■ Historique

1. L’hypertension artérielle et le LDL

Classiquement, le rôle du cardiologue avait été cantonné à quelques grands domaines définis par l’existence d’une maladie avérée du cœur ou de ses vaisseaux : la maladie coronaire, les valvulopathies, les troubles du rythme ou de la conduction, l’insuffisance cardiaque et les cardiopathies congénitales (quoique dans ce dernier cas, les pédiatres étaient aussi concernés). Dans ces domaines, les cardiologues ont contribué, avec divers autres spécialistes, à d’importantes avancées comme la création des soins intensifs coronaires, la coronarographie, la chirurgie de pontages coronaires, la chirurgie valvulaire, le choc électrique externe, la stimulation cardiaque et le traitement de l’insuffisance cardiaque aiguë par les diurétiques notamment. Le rôle du cardiologue était alors essentiellement celui d’un thérapeute de situations dans lesquelles le cœur ou ses vaisseaux étaient malades.

Parallèlement à ces avancées ayant surtout marqué la décennie 1960-1970, il a pu être démontré que certains éléments sont des marqueurs du risque de maladies cardiaques et lorsqu’il a été démontré que la modification de ces marqueurs permet de diminuer le risque de ces maladies, ces marqueurs sont devenus des facteurs de risque. Le cardiologue s’est alors trouvé au centre de leur prise en charge. Le curseur s’est donc déplacé vers la prévention, c’est-à-dire la prise en charge de personnes

I Billet du mois

dont le cœur n'est pas malade mais dont le risque qu'elles le deviennent est élevé.

Ainsi, quand les chiffres tensionnels sont apparus comme un marqueur de risque CV dans les années 1950 et 1960, et surtout lorsqu'il a pu être démontré que la diminution de chiffres tensionnels élevés permet de diminuer le risque d'événements CV dans les années 1960-1970, le cardiologue est progressivement devenu aussi un médecin de l'hypertension artérielle. Aujourd'hui cependant, il convient de le dire, la prise en charge de l'HTA est très imparfaite, avec une majorité de patients hypertendus non contrôlés, une place du cardiologue assez souvent reléguée à celle d'un poseur de MAPA et une prise en charge largement dévolue aux généralistes. Le bilan de la consommation sodée n'est quasiment jamais fait, le traitement rarement adapté à la physiopathologie présumée de l'HTA et l'éducation thérapeutique sur ce facteur de risque reste très aléatoire. Le manque de temps des praticiens et le désinvestissement de l'industrie pharmaceutique – en particulier dans la formation médicale propre à l'HTA – faute de nouveaux traitements en sont probablement des causes parmi d'autres. Quoi qu'il en soit, dans l'esprit de beaucoup le cardiologue est aussi un spécialiste de l'HTA, même s'il justifie de reconquérir une place digne du terme de spécialiste dans l'HTA. Et, quoi qu'il en soit, le cardiologue est devenu un médecin dont l'un des objectifs thérapeutiques principaux est de diminuer la pression artérielle.

Il a ensuite fallu attendre le milieu des années 1990 pour que le cardiologue s'investisse dans la prise en charge des dyslipidémies, et encore, de façon relativement simple, c'est-à-dire en prescrivant une statine à tous les patients à risque CV élevé quel que soit leur profil lipidique. Puis entre 2015 et 2018, lorsqu'il a été démontré que d'autres traitements que les statines réduisent le risque CV d'une façon proportionnelle à la baisse du LDL-cholestérol, le cardio-

logue est devenu un médecin dont l'un des objectifs thérapeutiques principaux est de diminuer le LDL-cholestérol. Il est ainsi passé de promoteur et utilisateur des statines au rang de promoteur de la baisse du LDL, en additionnant les traitements le permettant. Ce n'est donc pas un spécialiste des lipides à proprement parler mais un spécialiste de l'abaissement du risque CV permis par l'abaissement du LDL.

Et si, avant le milieu des années 1990, force est de reconnaître que le cardiologue laissait le lipidologue guider la conduite à tenir face à ce qui était dénommé dyslipidémie, en 2022, lorsqu'un patient consulte, le cardiologue souhaite disposer du bilan lipidique de ce patient mais aussi de ses valeurs de pression artérielle.

2. Le diabète de type 2

Le milieu des années 2010 a été marqué par une évolution complémentaire des deux précédentes. Alors que le cardiologue laissait au diabétologue le soin de guider la pratique face au patient ayant un DT2, des essais thérapeutiques contrôlés, conduits en double aveugle contre placebo, ont démontré que certains des traitements du diabète – mais pas tous loin s'en faut – peuvent diminuer le risque d'événements CV majeurs chez le diabétique de type 2, et ce, *a fortiori*, indépendamment de leur effet sur la glycémie.

Il en est ainsi des agonistes des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1) qui diminuent significativement et en moyenne de 12 % le risque d'AVC (et il s'agit du seul traitement diminuant significativement le risque d'AVC chez les patients ayant un DT2), de 10 % le risque d'infarctus du myocarde, de 13 % le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de 11 % le risque de décès cardiovasculaire et de 10 % le risque de décès toutes causes. Il en est ainsi des inhibiteurs de la SGLT2 ou gliflozines, qui diminuent significativement et en moyenne de 32 % le risque d'hospitalisation pour insuffi-

sance cardiaque, de 18 % le risque de décès cardiovasculaire et de 16 % le risque de décès toutes causes. Et ce, alors que les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase de type 4 (iDPP4) n'ont aucun effet significatif sur aucun de ces critères et pour des diminutions de la glycémie similaires à celles obtenues avec les ar-GLP1 et les gliflozines.

Le cardiologue devrait donc devenir un médecin dont l'un des objectifs thérapeutiques principaux est de faire en sorte que les patients ayant un DT2 et un risque CV élevé reçoivent un ar-GLP1 et/ou une gliflozine.

3. La maladie rénale chronique

L'histoire a une suite. Il a aussi été démontré que la prescription d'une gliflozine chez un patient ayant un DT2 réduit en moyenne de 40 % le risque d'altération de la fonction rénale. Les ar-GLP1 ont également un effet bénéfique sur le pronostic rénal, mais plus modique avec une réduction en moyenne de 14 %.

Quoi qu'il en soit, cette constatation concernant les gliflozines a conduit à les évaluer contre placebo chez des patients ayant une maladie rénale chronique définie par une altération du débit de filtration glomérulaire (DFG) et une élévation du rapport albuminurie sur créatininurie (RAC), que les patients aient ou non un DT2. Là encore, succès avec, dans l'étude DAPA-CKD, une réduction de 29 % du risque de décès CV et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de 32 % du risque de décès toutes causes et de 44 % des événements rénaux majeurs, que le patient soit ou non diabétique.

Plus encore, une nouvelle molécule, la finérénone, un antagoniste sélectif et non stéroïdien des récepteurs aux minéralocorticoïdes, a été évaluée dans deux essais thérapeutiques contrôlés, conduits en double aveugle contre placebo chez des patients ayant tous un DT2 et une MRC : les études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD.

Les patients inclus dans l'étude FIGARO-DKD devaient donc avoir une néphropathie définie par une diminution importante du DFG avec une albuminurie modérée ou une diminution modérée ou pas de diminution du DFG mais avec une albuminurie élevée, c'est-à-dire un rapport RAC compris entre 30 et 300 et un DFG compris entre 25 et 90 mL/min/1,73 m² (insuffisance rénale de grade 2 à 4) ou un RAC compris entre 300 et 5 000 et un DFG au moins égal à 60 mL/min/1,73 m² (insuffisance rénale de grade 1 à 2).

Les patients inclus dans FIDELIO-DKD devaient avoir une insuffisance rénale définie par un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m², une albuminurie définie par un RAC compris entre 300 et 5 000 et une kaliémie inférieure à 4,8 mmol/L.

Les deux études évaluaient les mêmes critères : un critère CV (délai jusqu'au décès CV, ou l'infarctus du myocarde, ou l'AVC ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) et un critère rénal (délai jusqu'à l'insuffisance rénale terminale, ou jusqu'à une diminution persistante d'au moins 40 % du DFG ou décès rénal). Dans FIDELIO-DKD, le critère rénal était le critère principal et le critère CV était le critère secondaire ; dans FIGARO-DKD, c'était l'inverse.

En associant les résultats de ces deux études (résultats bénéfiques pour chacune sur leurs critères primaires) dans une méta-analyse dénommée FIDELITY, il est démontré qu'en 3 ans la finérénone diminue en moyenne et significativement de 14 % le risque d'événements CV majeurs et réduit de 23 % le risque d'événements rénaux.

Ainsi, deux traitements – une gliflozine et la finérénone – proposés à des patients ayant une maladie rénale chronique diminuent le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, quoique pour la finérénone il s'agisse de patients ayant aussi un DT2.

■ Points divergents

Il existe quelques divergences entre les domaines de l'HTA, des lipides, du diabète et de la MRC.

>>> Dans l'HTA, au vu de méta-analyses récentes, il semble que, quel que soit le traitement utilisé, le bénéfice en matière de prévention des événements CV majeurs soit directement proportionnel à la diminution de la pression artérielle. Certes, tous les traitements de l'HTA ne disposent pas du même niveau de preuve de bénéfice clinique et, de ce fait, certains sont recommandés plutôt en première intention, mais il convient de retenir que c'est la diminution de la pression artérielle qui est bénéfique.

>>> Dans le domaine des dyslipidémies, l'ensemble des données converge maintenant pour démontrer que c'est la diminution du LDL qui est bénéfique en matière de prévention du risque d'événements CV majeurs, indépendamment du traitement utilisé. Mais outre les niveaux de preuve différents dont bénéficient les divers traitements des dyslipidémies, plusieurs éléments sont à prendre en compte les concernant : leur puissance à diminuer le LDL, leur tolérance et le risque d'effets adverses majeurs qui peuvent tendre à annuler le bénéfice global de l'abaissement du LDL. Ainsi, par exemple, les fibrates, dont l'effet de baisse du LDL est faible et qui augmentent le risque de maladie veineuse thromboembolique et de pancréatite, n'apportent pas de bénéfice clinique global et ne sont pas à proposer dans le traitement des dyslipidémies. En sus, le LDL a une particularité : même s'il n'est pas élevé, il est bénéfique de le diminuer si le risque CV est élevé et il n'y a pas d'effet indésirable connu lorsqu'il est très bas, tandis que lorsque la pression artérielle est trop abaissée, le patient devient symptomatique.

>>> Dans le domaine du diabète, le bénéfice CV du traitement ne passe pas par l'effet qu'il exerce sur un cri-

tère intermédiaire, la glycémie. Il est en effet indépendant de la diminution de la glycémie. Plus qu'à un objectif glycémique, chez les patients ayant un diabète de type 2, c'est donc à l'utilisation des traitements ayant prouvé qu'ils apportaient un bénéfice clinique qu'il convient de porter une attention prioritaire, sinon exclusive. Plus encore, si ces traitements bénéfiques, à savoir les ar-GLP1 et les gliflozines, diminuent la glycémie, ils n'occasionnent pas d'hypoglycémies et peuvent donc être proposés même lorsque l'HbA1c n'est pas élevée. En d'autres termes, face à un patient diabétique de type 2, le cardiologue doit évaluer son risque CV et, s'il est élevé, lui proposer un ar-GLP1 et/ou une gliflozine, et ce d'autant que ces traitements peuvent être associés à tous les autres traitements du DT2.

>>> Dans la maladie rénale chronique, pour diminuer le risque CV, il y a dorénavant trois options thérapeutiques qui ne s'excluent nullement : un bloqueur du système rénine-angiotensine à la dose maximale tolérée, une gliflozine et/ou la finérénone, lorsque cette dernière sera disponible à la prescription. Comme les gliflozines et la finérénone ont été évaluées dans des essais thérapeutiques contrôlés contre placebo, chez des patients tous traités par des bloqueurs du système rénine-angiotensine, leur prescription n'est à envisager que si un patient reçoit déjà ce type de traitement. Il reste à savoir par quels mécanismes ces divers traitements exercent un effet de diminution des événements CV majeurs chez les patients ayant une néphropathie, que celle-ci soit définie par une altération du DFG, une augmentation du RAC ou les deux.

Pour le moment, un des principaux éléments dont on dispose (*European Heart Journal*, 2011;32:1493-1499. doi:10.1093/eurheartj/ehr017) est une analyse complémentaire des études IDNT et RENAAL ayant évalué des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 chez des patients ayant une MRC. Elle

I Billet du mois

montre que le bénéfice CV de ces traitements est proportionnel à la baisse de pression artérielle et à la diminution de l'albuminurie. Ces deux paramètres sont-ils des critères intermédiaires ou des facteurs explicatifs du bénéfice ? Nous le saurons peut-être dans les prochaines années car l'histoire des gliflozines et de la finérénone dans la MRC ne fait que commencer.

■ Points convergents

On aura compris que quelques éléments simples, comme la pression artérielle, le LDL-cholestérol, l'existence d'un diabète de type 2 et des marqueurs de maladie rénale chronique (DFG et RAC), sont des marqueurs de risque cardiovasculaire élevé, indépendants les uns des autres mais aux effets cumulatifs, sinon multiplicatifs.

Plus encore, face à chacun de ces éléments, il a été démontré qu'une stratégie thérapeutique qui lui est spécifique permet de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires majeurs et ce, avant qu'il existe une maladie cardiaque quelle qu'elle soit.

>>> Pour la pression artérielle, la stratégie thérapeutique est composée de tout traitement permettant de la diminuer,

en ayant recours en première intention aux traitements ayant le plus haut niveau de preuve de bénéfice : antagonistes calciques, bloqueurs du système rénine-angiotensine, diurétiques puis bêtabloquants.

>>> Pour le LDL, il s'agit de tout traitement permettant de le diminuer, en ayant recours en première intention aux traitements ayant le plus haut niveau de preuve de bénéfice et d'absence d'effets indésirables graves, et donc en ayant recours en première intention aux statines, à l'ézétimibe et aux anti-PCSK9.

>>> Pour le diabète, il s'agit exclusivement de deux classes thérapeutiques : les ar-GLP1 et les gliflozines.

>>> Dans la maladie rénale chronique, il s'agit de trois classes thérapeutiques : les bloqueurs du système rénine-angiotensine, les gliflozines et la finérénone.

■ Conclusion

Pour diminuer le risque cardiovasculaire de son patient, jusqu'à présent le cardiologue devait disposer d'une valeur des chiffres tensionnels et d'un bilan lipidique. Il doit dorénavant disposer de deux autres éléments : celui permettant d'affirmer qu'il y a un diabète de type 2

– et donc il doit disposer d'une glycémie ou d'une HbA1c – et celui permettant d'affirmer qu'il y a une maladie rénale chronique, et donc il doit disposer d'un débit de filtration glomérulaire et d'un rapport albuminurie sur créatininurie.

L'avenir sera-t-il marqué par la nécessité de disposer aussi d'autres paramètres tels, par exemple, la hs-CRP ou la Lp (a) ou certains facteurs psychologiques ?

Quoi qu'il en soit, en quelques décennies, le cardiologue est progressivement passé d'une approche centrée sur le muscle cardiaque et la paroi artérielle à une démarche plus globale, propre à la médecine interne puisqu'elle prend en compte des paramètres de plus en plus nombreux pour guider les stratégies de prévention du risque cardiovasculaire, tels la pression artérielle, les paramètres lipidiques et, dorénavant, la glycémie et la fonction rénale.

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