

# Update en 2024: prévention cardiovasculaire et controverses

Prof. N. Rodondi, Médecin-Chef de la Policlinique & Directeur du BIHAM

 **INSELSPITAL**  
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Clinique Universitaire et Policlinique  
de Médecine Interne Générale  
Hôpital de l'Île, Université de Berne

Institut bernois de médecine de  
famille (BIHAM)  
Université de Berne



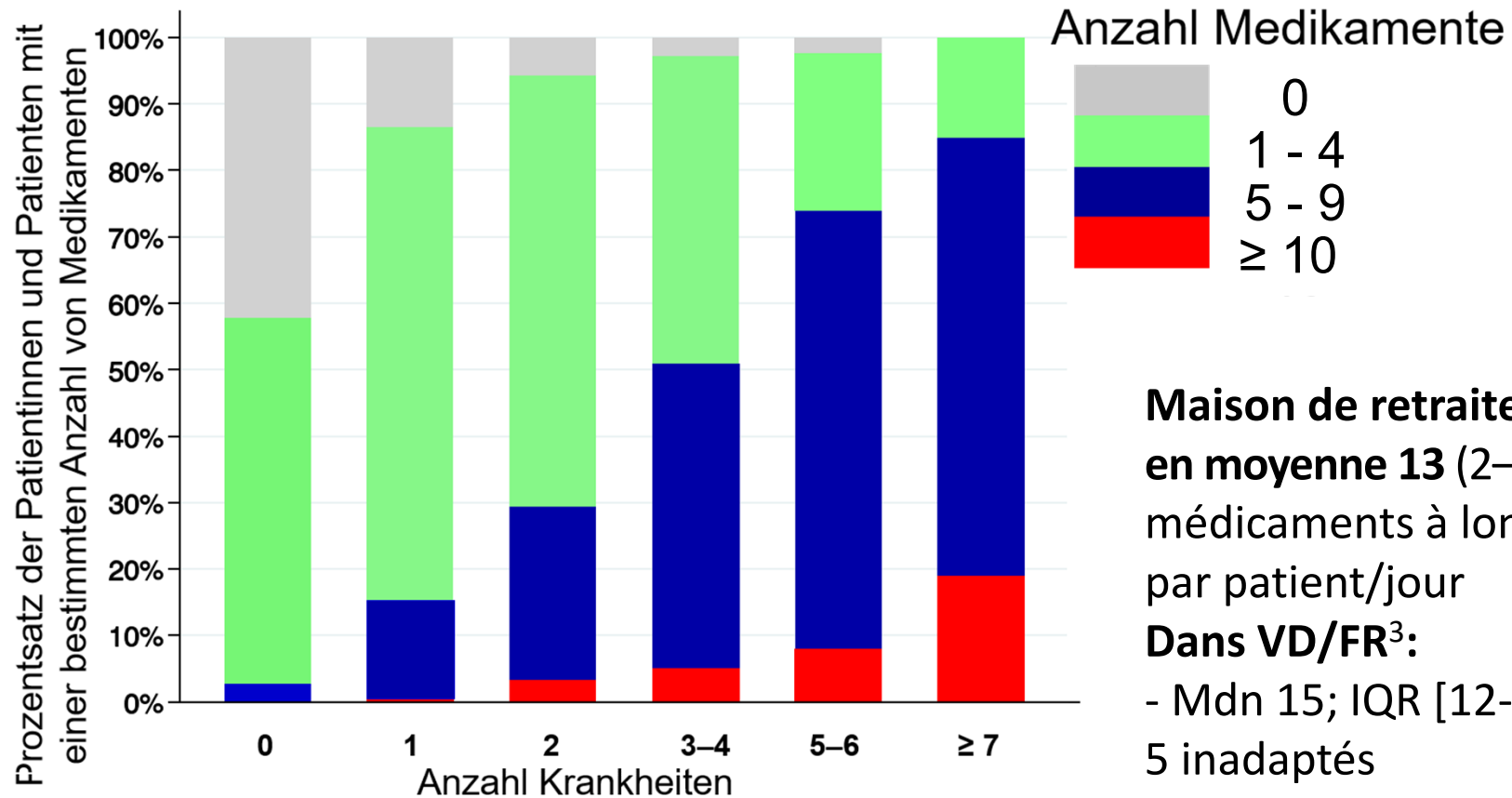
Congrès JHaS 2024, Forum Fribourg, 19.04.2024

## Plan:

- Multimorbidité & données sur les traitements
- Traitement des dyslipidémies:
  - Jusqu'à quel âge ?
  - Quelles recommandations appliquer pour le traitement des dyslipidémies ?
  - Nouveaux traitements des dyslipidémies ?
- Nouvelles cibles pour l'hypertension
- Nouveaux traitements et objectifs pour le diabète
- Rôle des médecins généralistes pour les patients multimorbides

# Multimorbidité et polypharmacie

1000 patients ambulatoires (40-70 ans)<sup>1</sup>



**Maison de retraite, JU<sup>2</sup>:**  
**en moyenne 13 (2-27)**  
 médicaments à long terme  
 par patient/jour  
**Dans VD/FR<sup>3</sup>:**  
 - Mdn 15; IQR [12-19] et  
 5 inadaptés

<sup>1</sup> Aubert C & Rodondi N, *Eur J Intern Med* 2016 ; <sup>2</sup> Brulhart MI, *Int J Clin Pharm* 2011;

<sup>3</sup> Cateau D et int., Niquille A, *BMC Geriatrics* 2021

## Abaissement des valeurs seuils

- Abaissement fréquent des seuils de définition des maladies ou des facteurs de risque (cholestérol, TSH, ferritine, ...)
  - p.ex. LDL < 1,4 ml/L en prévention secondaire
    - Recommandé pour un grand groupe de patients (diabète, IRC, ...)
- Doit-on suivre ces recommandations?
  - ↑ les patients à traiter
  - Est-ce approprié?
- Ces directives sont-elles aussi valables pour les patients multimorbides?

# Les lacunes importantes dans les données favorisent la surmédicalisation des patients multimorbides<sup>1</sup>

- Les patients multimorbides (60% des  $\geq 65$  ans) ne sont pas suffisamment étudiés<sup>2</sup>:
  - 63% des études excluent les patients atteints de multimorbidité ( $\geq 2$  maladies)
  - Seules 2% les ont explicitement inclus
- Les recommandations («Guidelines») s'appliquent surtout aux patients souffrant d'une seule maladie

<sup>1</sup> Rodondi N & Héritier F, *Rev Med Suisse* 2014; <sup>2</sup> Jadad AR et al., *JAMA* 2011

- SF ♀ 76 ans
- Anamnèse familiale sans particularité
- Syndrome métabolique, IMC 31, hypertension artérielle, prédiabète, hypercholestérolémie
- Médicaments: Meto-Zerok, Co-Lisinopril
- Laboratoire: Chol 6.79, HDL 1.45, LDL 4.69, TG 1.43, Gl 6.4, HbA1c 6.2
- Que proposez-vous?
- AGLA 11.3%, mais validé jusqu'à 65 ans
- Traiter jusqu'à quel âge?

Fall von Dr J Revaz, Berner Hausärztin

## Effets secondaires des statines

- Effets secondaires musculaires<sup>1,2</sup>
  - Myalgies: douleurs musculaires sans augmentation CK
  - Myopathie légère: CK 1-4 fois ↗
  - Myopathie sévère: CK 4-10 fois ↗
  - Myosite: avec faiblesse musculaire et élévation CK > 10x
  - Rhabdomyolyse: avec élévation de la CK > 40X & insuffisance rénale ± myoglobinurie
- Fréquence<sup>3</sup>:
  - < 5% dans les essais cliniques randomisés
  - 5-20% des patients dans la pratique clinique
- Augmentation des enzymes hépatiques - hépatite

<sup>1</sup> Brosteaux C & Rodondi N, *RMS* 2010; <sup>2</sup> Stroes ES et al., *EHJ* 2015; <sup>3</sup> Maningat P, *NEJM* 2011

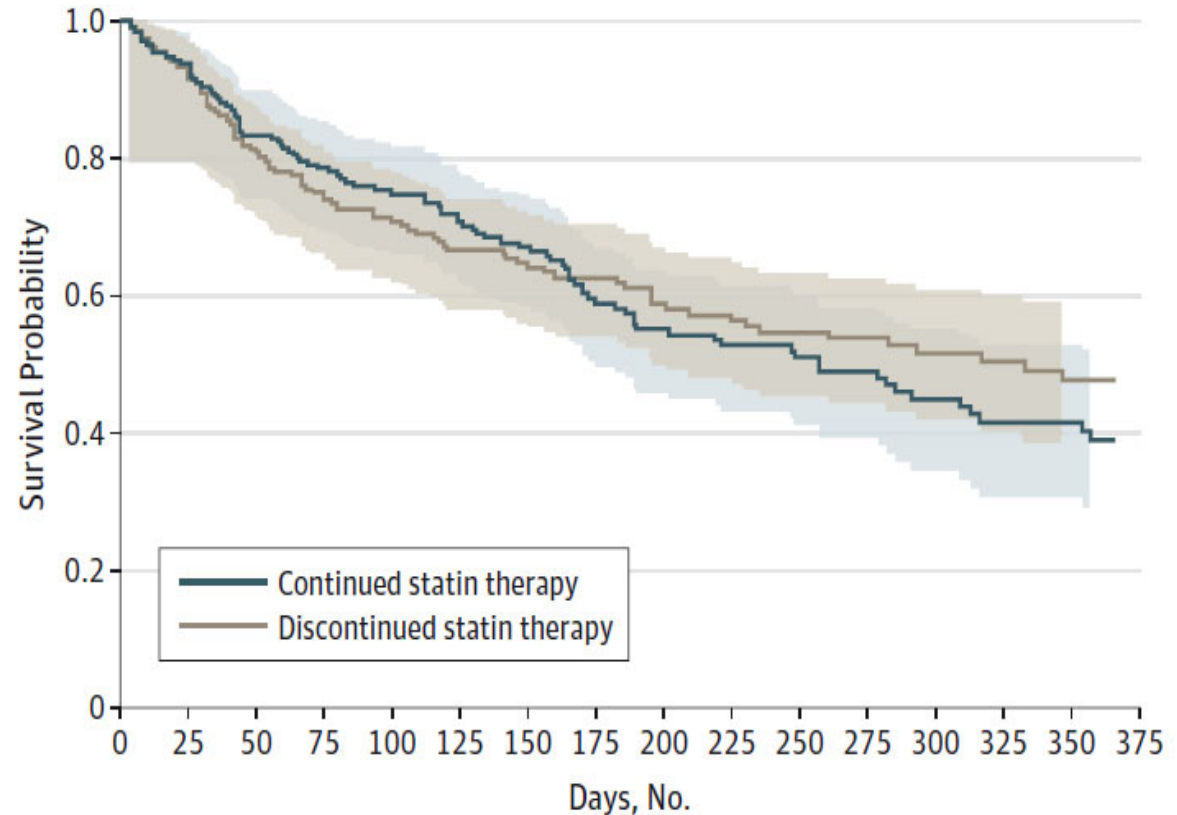
## Facteurs de risque d'effets secondaires

- Dose élevée
- **Âge avancé** (insuffisance rénale, insuffisance hépatique,...)
- Maladies chroniques
- Surtout pendant les 3 premiers mois de traitement
- Co-médication avec:
  - Inhibiteurs du CYP450 3A4
  - Autres hypolipémifiants (niacine, fibrates)



# Possible d'arrêter les statines? Un essai contrôlé randomisé (ECR)

- Critères d'inclusion:
  - Espérance de vie <1 an
  - Traitement par statine en prévention primaire et secondaire
  - Dégradation récente de l'état fonctionnel
- Exclusion: pas d'événement cardiovasculaire récent
- Résultats: décès dans les 60 jours



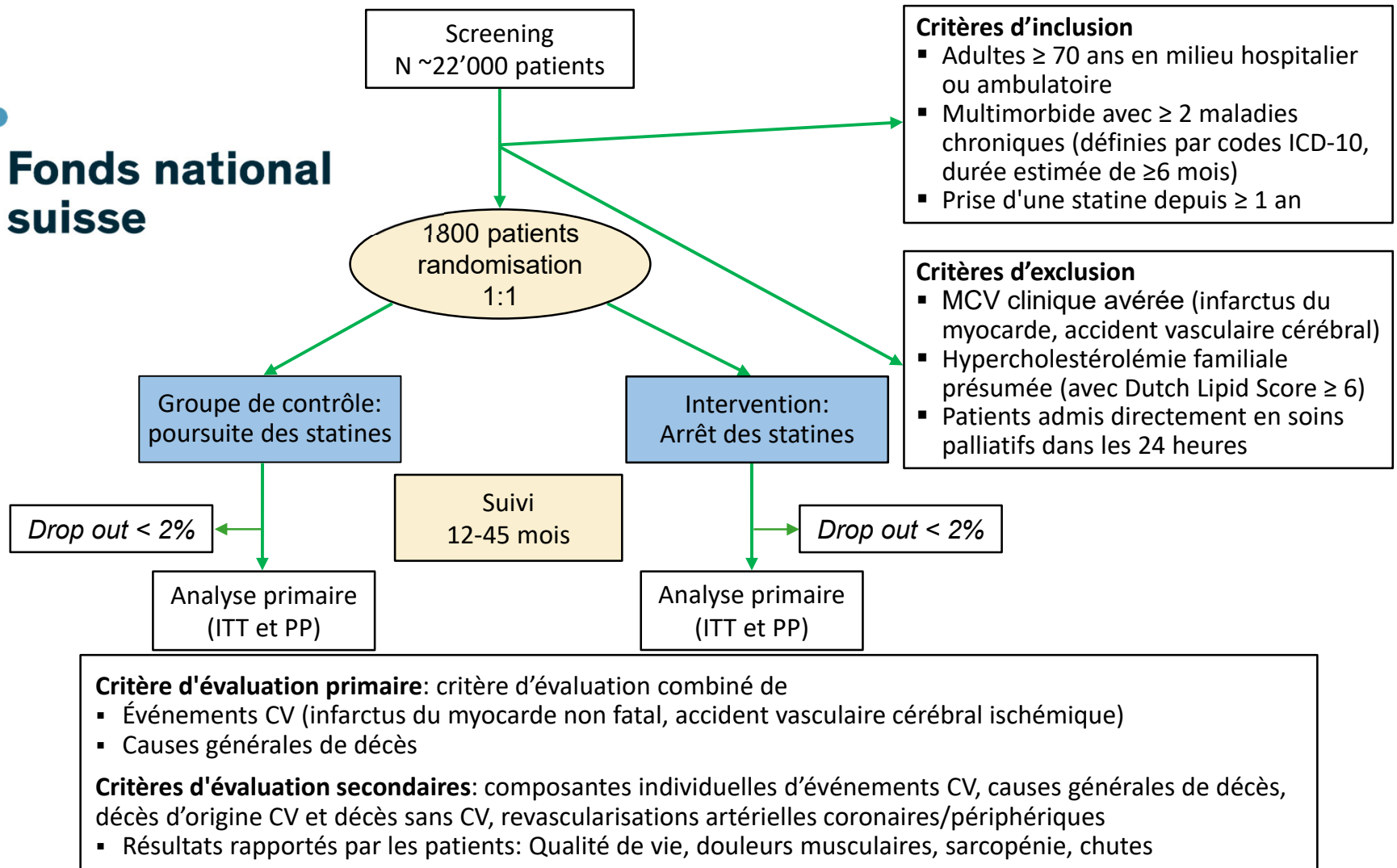
**Meilleure qualité de vie globale** lors d'arrêt du traitement par statines (score moyen QOL McGill, 7,11 vs 6,85 ; P = 0,04)

Kutner JS et al., *Jama Intern Med*, 2015

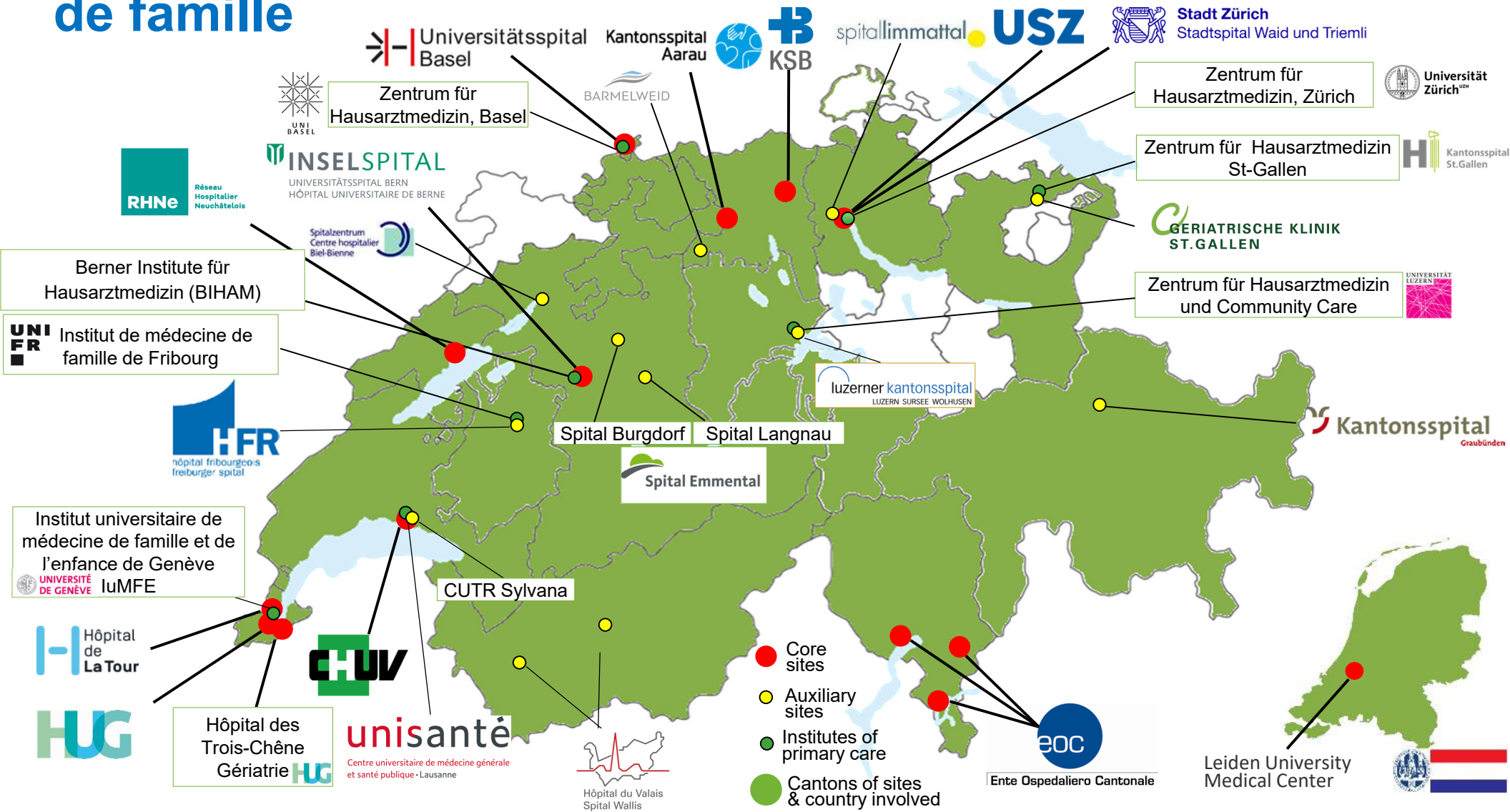
# STREAM ICT: RCT sur l'arrêt des statines chez les patients âgés



**Fonds national suisse**



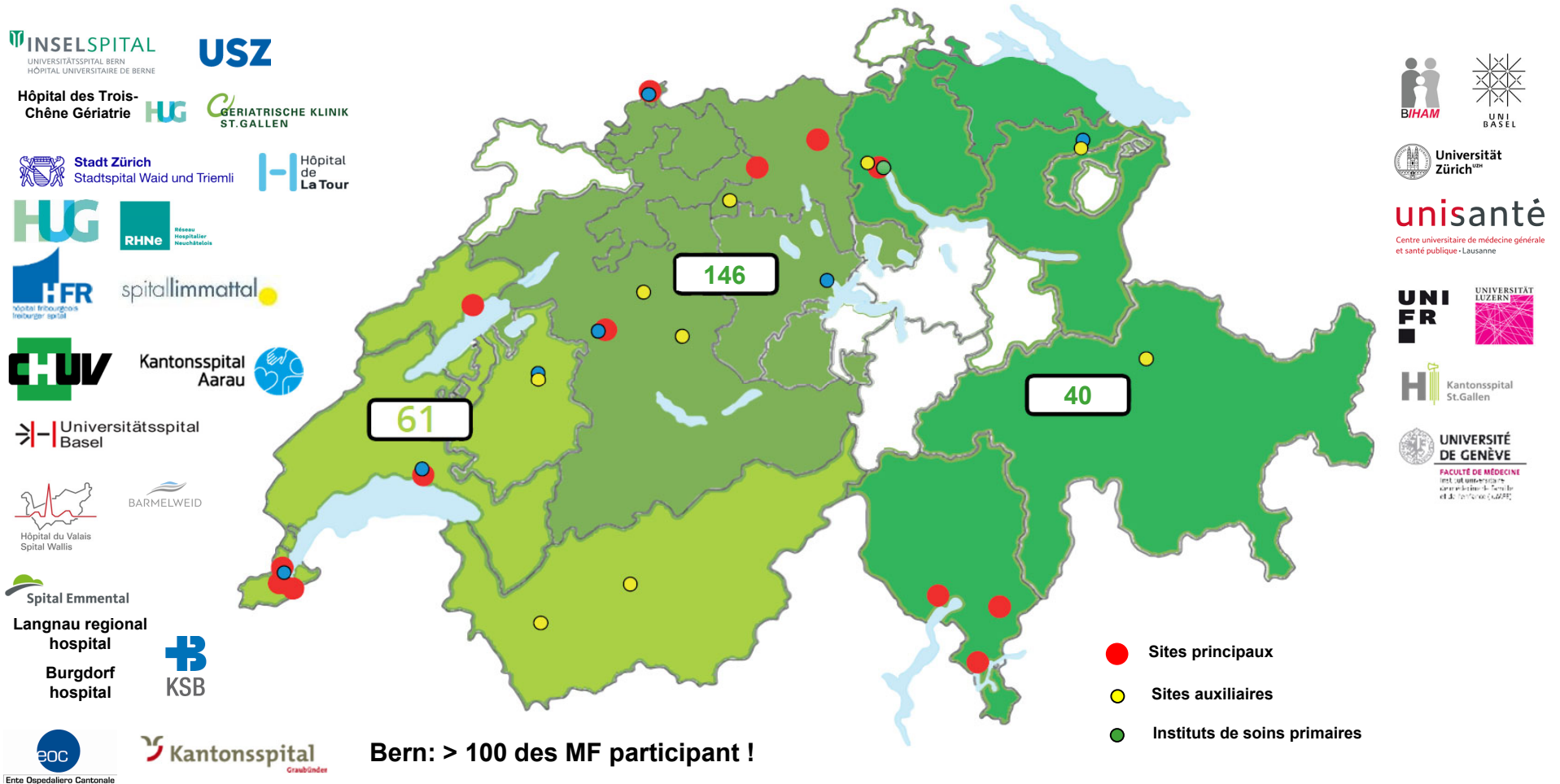
# STREAM: 23 sites cliniques et les 9 instituts de médecine de famille



Sites  
d'étude

# Nombre de médecins de famille (MF) qui participent au recrutement

Instituts de  
soins primaires



# Comment et en quoi les médecins généralistes peuvent-ils contribuer ?

## 1. Option: Recruter

- **Expliquer l'étude**, puis transmission des patient-e-s à l'un des 23 sites d'étude (indemnisation: **100.-**/patient-e randomisé-e, temps par patient: **10 min.**) ou **au cabinet** (+ par téléphone par nous)

## 2. Option: Recruter Plus

- Obtenir une signature (**consentement éclairé**) (indemnisation: **200.-**/patient-e randomisé-e, temps par patient: env. **20 min**) ou **inclusion directement au cabinet** (+ par téléphone par nous)

## Causes des dyslipidémies<sup>1,2</sup>: à ne pas manquer !

- Dyslipidémie secondaire: d'abord clarifier/exclure !
  - Situations favorisant une dyslipidémie
- Dyslipidémies familiales:
  - Anomalies génétiques, 1-2 % de la population
    - **Scores de risque cardiovasculaire faux pour ces patients:**  
1<sup>er</sup> infarctus entre 20-60 ans
    - **Suspicion si LDL ou triglycérides > 5 mmol/l**
      - **mais 7% des adultes<sup>3</sup> avec LDL > 5 (HF: 1/200 = 0.5%)**
      - **que < 2% avec HF confirmée<sup>3</sup> lorsque LDL > 4.9 mmol/l**
- Dyslipidémie générale = dyslipidémie la plus fréquente

<sup>1</sup> Aubert C & Rodondi N, *Primary Care* 2017;

<sup>2</sup> NICE 2008 Guidelines on familial hypercholesterolemia; <sup>3</sup> Khera AV, *JACC* 2016



## Valeur prédictive positive du LDL $\geq 4,9$ ?<sup>1</sup>

- Comparaison de critères pour la prédiction d'une HF probable/certaine (Dutch Score > 5 points)

LDL > 8.5 mmol/litre	100%
Présence d'une mutation	100%
LDL > 6.5 mmol/litre	65%
LDL > 5 mmol/litre	11%
LDL > 4 mmol/litre	3%
HF d'hypercholestérolémie	1%
Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires prématurées	1%

- **> 10% des personnes âgées LDL > 5 mmol/L<sup>2</sup>**  
 → tous avec HF? 0.5% de la population....

<sup>1</sup> Benn M et al., *J Clin Endocrinol Metab* 2012; <sup>2</sup> Ioannidis JP, *JAMA* 2013; <sup>3</sup> Khera AV, *JACC* 2016

# Suspicion de dyslipidémies familiales?

- Antécédents personnels et familiaux de maladies cardiovasculaires précoces
- Signes cliniques: gérontoxon précoce (arc sénile), xanthomes tendineux et cutanés
- **Suspicion si cholestérol total > 7 mmol/l, cholestérol LDL > 5 mmol/l ou triglycérides > 5.6 mmol/l**
- Les 2 maladies les plus fréquentes:
  - Hypercholestérolémie familiale: 1/200
  - Hyperlipidémie combinée familiale: 0,5-2%.
- **Scores de risque: faux, premier infarctus du myocarde entre 20 - 60 ans**
- Traitement/suivi spécifique<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. Rodondi et al., *Rev Med Suisse* 2016/2018; NICE 2008 guidelines on familial hypercholesterolemia



## Xanthome tendineux



## Arc sénile précoce



Hypercholestérolémie IIa hétérozygote : **gérontoxon**.

# Précédentes recommandations de l'AGLA "fondées sur des preuves" des RCTs<sup>1,2</sup>

- Patients à haut risque : LDL > 2,6 mmol/l
    - Maladie coronarienne ou équivalents (AVC, PAD)
    - Diabète
    - Risque à 10 ans  $\geq$  20% (PROCAM-AGLA)
  - Patients à risque avancé: LDL > 3,4 mmol/l
    - Risque à 10 ans entre 10 et 20%
  - Patients à bas risque: ~~LDL > 4,1 mmol/l~~
    - Risque à 10 ans < 10 %
  - Patients sans autres facteurs de risque: ~~LDL > 4,9 mmol/l~~
- beaucoup de RCTs
- quelques RCTs
- très peu de données
- pas de données

**AGLA à partir de 2014: risque faible: mesures de style de vie**

Pour 1<sup>ère</sup> prévention: toujours proposer des mesures de style de vie, pour quelques semaines à quelques mois

<sup>1</sup> Nanchen D & Rodondi N, *SMF 2014* (après nouvelles cibles US); <sup>2</sup> Rodondi N & Waeber G, *SMF 2018*

## LDL: aller encore plus bas?

- Nouvelles directives ESC 2019<sup>1</sup>:  
**LDL valeur cible < 1,4 mmol/l !**
- AHA 2018<sup>2</sup>: LDL-C cible < 1.8 (ou  $\geq 50\%$  ↓)
- ESC 2019: < 1.4<sup>1</sup> mmol/l pour patients avec:
  - Maladie coronarienne
  - Insuffisance rénale chronique clearance < 30
  - Hypercholesterinémie familiale (FH)
  - Diabète + microangiopathie
- Problèmes:
  - Abaissement du seuil pour la maladie coronarienne, en particulier pour le syndrome coronarien aigu: ↓ RRA 1-2%.
  - Seuil non confirmé pour les autres indications.

<sup>1</sup> ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias, *Eur Heart J* 2019

<sup>2</sup> Grundy SM, AHA/ACC guidelines, *JACC* 2018

# MAGIC / BMJ RR1: «Guidelines» sans COI : quand l'ézétimibe et les inhibiteurs de PCSK9 ? Résultats pour l'AVC<sup>2</sup>

Absolute difference per 1000 persons (95% CI) over 5-year					
Intervention	Ezetimibe		PCSK9 inhibitor		
Comparator	Statin	PCSK9 inhibitor and statin	Statin	Ezetimibe	Ezetimibe and statin
<b>Non-fatal stroke:</b>		(RR: 0.82 [0.71 to 0.96])	(RR: 0.74 [0.64 to 0.85])	(RR: 0.90 [0.73 to 1.10])	(RR: 0.74 [0.64 to 0.85])
Very high > 20% over 5 years	14 fewer (23 fewer to 3 fewer) ⊕⊕⊕	11 fewer (17 fewer to 2 fewer) ⊕⊕	21 fewer (29 fewer to 12 fewer) ⊕⊕⊕⊕	7 fewer (18 fewer to 7 more) ⊕⊕	17 fewer (24 fewer to 10 fewer) ⊕⊕⊕
High 15 – 20%	11 fewer (17 fewer to 2 fewer) ⊕⊕⊕	8 fewer (13 fewer to 2 fewer) ⊕⊕	16 fewer (22 fewer to 9 fewer) ⊕⊕⊕	5 fewer (13 fewer to 5 more) ⊕⊕	13 fewer (18 fewer to 7 fewer) ⊕⊕
Moderate 5 – 15%	4 fewer (7 fewer to 1 fewer) ⊕⊕⊕	3 fewer (5 fewer to 1 fewer) ⊕⊕	6 fewer (8 fewer to 3 fewer) ⊕⊕⊕	2 fewer (5 fewer to 2 more) ⊕⊕	5 fewer (7 fewer to 3 fewer) ⊕⊕
Low < 5%	1 fewer (2 fewer to 0 fewer) ⊕⊕⊕	1 fewer (1 fewer to 0 fewer) ⊕⊕	2 fewer (3 fewer to 1 fewer) ⊕⊕⊕	1 fewer (2 fewer to 1 more) ⊕⊕	2 fewer (2 fewer to 1 fewer) ⊕⊕

“Minimal important differences (MID)”: 10 AVC pour 1000 patients sur 5 ans

<sup>1</sup> Hao Q et al., *BMJ* 2022 ; <sup>2</sup> Khan SU, et int., Rodondi N, *BMJ* 2022

# **Nouvelles valeurs pour le traitement de l'hypertension: changements?**

## Question: cibles de tension artérielle (TA)

A) Quelle TA est considérée comme cible thérapeutique

- 1) dans la population normale?
- 2) chez un patient de 81 ans présentant une TA sys régulière de 150-160 mmHg ?
  1. < 150 mmHg syst, < 90 mmHg diast
  2. < 140 mmHg syst, < 90 mmHg diast
  3. < 135 mmHg syst, < 85 mmHg diast
  4. < 160 mmHg syst, < 90 mmHg diast

B) Quel 1<sup>er</sup> traitement ?

# Prise de position de la Société Suisse d'Hypertension après l'étude SPRINT<sup>1</sup>

- **Pas de modification de ses recommandations (<140/90),** car des questions importantes restent ouvertes
- Mesure de la TA pas comme dans un cabinet médical:
  - avec sphygmomanomètre numérique sans médecin ou infirmier
  - < 120 avec une telle mesure = < 140 dans un cabinet<sup>2</sup>
- Pas de réduction des AVC, en particulier  $\searrow$  insuffisance cardiaque (**groupe de contrôle: diurétiques souvent arrêtés pour atteindre 140 !**)
- Les effets secondaires influencent-ils le réglage de la TA dans la pratique?
- HOPE 3<sup>3</sup>: pas de réduction de la mortalité CV si TA 138/82
  - 12'705 patients à risque intermédiaire

<sup>1</sup> Burnier M et al., *Schw. Med. Forum* ; <sup>2</sup> Kjeldsen et al., *Blood Pressure* 2016; <sup>3</sup> Lonn E, *NEJM* 2016

# ESC/ESH pour l'HTA chez les personnes âgées

- Chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans):
  - Recommandation: **valeur cible TAS = 130–139 mmHg**
  - Surveillance précise des effets secondaires recommandée
  - Même objectif de TA pour patients à tous les niveaux de risque CV ainsi que pour les patients avec/sans pathologies CV connues
  
- Si patient  $\geq 80$  ans:
  - ne traiter que si  $\geq 160/90$  mmHg
  - tenir compte de l'état clinique du patient, sa «fragilité" et des traitements concomitants



# Nouveaux objectifs pour le diabète

## Traitement intensif du diabète sucré?

	ACCORD	ADVANCE
n	10251	11140
HbA <sub>1c</sub> cibles	<6.0 vs 7.0-7.9%	≤6.5 vs ~ 7%
Critère d'évaluation	Événements macrovasculaires	Événements macrovasculaires
HR pour les événements macrovasculaires	0.90 (0.78-1.04)	0.94 (0.84-1.06)
HR pour mortalité	<b>1.22 (1.01-1.46)*</b>	0.93 (0.83-1.06)

\* Explication possible: 3x plus d'hypoglycémies

## Nouveaux traitements et bénéfiques

Nouvelle méta-analyse de 764 ECR1, ajout d'inhibiteurs du **SGLT-2 (SGLT-2)** et d'agonistes du récepteur du **GLP-1 (GLP-1)** au traitement existant du diabète:

- **Avantages similaires pour l'infarctus du myocarde: ↓ 8-13%** (comparaison par NMA: **OR = 0.95, 0.84-1.08**) et pour l'insuffisance rénale (↓ 22-29%)
- Les **SGLT-2 ne réduisent la mortalité** (OR=0,88, 95%CI : 0,79-0,98) et les hospitalisations pour **insuffisance cardiaque, mais pas les GLP-1**:
  - Les inhibiteurs du SGLT-2 ont réduit les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (OR 0,70, 95% CI : 0,63-0,77)
- Les **GLP-1 réduisent les accidents vasculaires cérébraux non mortels** (OR=0.84, 95% CI : 0.76-0.93), **mais pas les inhibiteurs du SGLT-2** :
  - Raisons pas claires
- Attention: **réduction du risque absolu faible**, beaucoup moins que les statines!

<sup>1</sup> Palmer SC et al. *BMJ* 2021;372:m4573

## Effets secondaires

- Les inhibiteurs de SGLT-2 **causent des infections génitales (6 vs. 1,7%) et une acidocétose (avec "glycémie normale" & glucosurie, 0,8/1000 ; RF : maladies aiguës,...)**
- Les inhibiteurs du GLP-1 peuvent provoquer des **troubles gastro-intestinaux graves**, comme par ex :
  - Diarrhée, nausées : > 10%.

### Avantage:

- Pas d'hypoglycémie, mais possible si combiné avec de l'insuline,... (avec une glycémie plus basse)

<sup>1</sup> Palmer SC et al. *BMJ* 2021;372:m4573

## Résumé

- Dans le diabète de type 2, les inhibiteurs du SGLT-2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 réduisent les événements cardiovasculaires et rénaux.
- **SGLT-2** réduit davantage la mortalité globale et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque que les GLP-1
- **En cas de maladie CV ou d'IRC avérée:** faible recommandation. pour l'utilisation des inhibiteurs du SGLT-2 en 1er choix ou du GLP-1
- **≥ 3 facteurs de risque cardiovasculaire:** recommandation faible pour les inhibiteurs de SGLT-2, pas de GLP-1
- **≤ 3 facteurs de risque cardiovasculaire:** recommandation de *ne pas* prescrire les SGLT-2 ou les GLP-1 (avantages incertains, effets secondaires, coûts)
- **Coûts** actuellement **élevés** (> aux limites de coûts habituelles)
- **1<sup>ère</sup> ligne: Metformine** sauf si eGRF <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>:
  - Attention au dosage si eGRF < 60

Li S et al. *BMJ* 2021;373:n1091

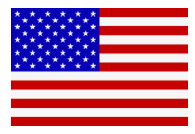
# Guidelines de l'«American Diabetes Association»<sup>1</sup>

- Nouvelle valeur cible de l'HbA1c en général: < 7%
- Valeur cible <7-7,5% pour des patients âgés sélectionnés si:
  - Bonne mémoire
  - **Peu d'autres maladies**
  - **Pas d'hypoglycémies significatives**
- Valeur cible <8% si:
  - mémoire ou fonction limitée
  - **comorbidités multiples**
  - **hypoglycémie sévère**
- **En cas de complications macrovasculaires:**
  - Pour les patients souffrant d'une maladie coronarienne, d'un risque élevé ou d'une insuffisance cardiaque:
    - SGLT2 ou GLP-1, indépendamment de l'A1C
    - **mais A1C >6.5% dans les études**

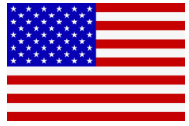
<sup>1</sup> ADA for older adults, *Diabetes Care*, 2021 & 2022

# Conclusions (1)

- **Nouveau paradigme: «Le plus bas n'est PAS le meilleur»**
  - Pour la 1<sup>ère</sup> fois, les nouvelles directives ont des cibles plus élevées!
- LDL en prévention primaire:
  - Mesures de style de vie comme traitement principal pour les adultes à faible risque (AGLA)
- Dyslipidémie familiale à ne pas manquer dans la pratique, mais pas de traitement direct si LDL > 4,9:
  - Établir un diagnostic précis
- Nouvelles cibles recommandées de  $A_{1c} < 7\%$ :
  - moins restrictif si maladies concomitantes
- Pression artérielle < 140/90, si > 80 ans: traiter si TAS > 160



## Risque avec une médecine de famille faible: exemple des USA



Ø Nombre de médecins par an  
impliqués par patient Medicare <sup>1</sup>:

1 maladie chronique → 4 médecins

≥ 5 maladies chroniques → 14 médecins

Etats (USA): + de médecins de famille

→ ↗ qualité, ↘ hospitalisations, ↘ urgences, ↘ coûts <sup>2,3</sup>

→ FRAGMENTATION DE LA PRISE EN CHARGE et ↗ coûts  
par une prise en charge non coordonnée

<sup>1</sup> Vogeli C et al., *J Gen Intern Med* 2007; <sup>2</sup> Baicker K et al., *Health Affairs* 2017; <sup>3</sup> L Shi, *Scientifica* 2012



## Conclusions (2)

- La plupart des données disponibles ne s'appliquent pas à la majorité des patients souffrant de multimorbidité<sup>1</sup>:
  - Médecins de famille: rôle-clé dans l'individualisation
- Prévention primaire  $\geq 70$  ans:
  - Bénéfice pas clair et parfois effets secondaires
  - OFSP 8.2022: pas de remboursement si débuté  $> 75$  ans
  - **Arrêt seulement sûr dans l'étude STREAM<sup>2</sup>**

→  [statin-stream@insel.ch](mailto:statin-stream@insel.ch)

 [www.statin-stream.ch](http://www.statin-stream.ch) /  031 632 00 68

⇒ Possibilité des médecins de famille de contribuer à la **réduction de la polymédication / médecine "durable"**

<sup>1</sup> Rodondi N, *Schw Med Forum* 2013; <sup>2</sup> Bétrisey S & Rodondi N, *RMS* 2022

**Merci en avance pour votre soutien!**

[statin-stream@insel.ch](mailto:statin-stream@insel.ch)

[www.statin-stream.ch](http://www.statin-stream.ch)

**Pour les questions sur les lipides:**

Prof. Nicolas Rodondi

Directeur de l'Institut Bernois de médecine de famille (BIHAM)

& Clinique et Policlinique de Médecine Interne Générale

Hôpital de l'Île, Université de Berne

Email: [Nicolas.rodondi@insel.ch](mailto:Nicolas.rodondi@insel.ch)

[lipidsprechstunde.medpol@insel.ch](mailto:lipidsprechstunde.medpol@insel.ch)