

# Supplément

# Cordiam

UNE REVUE MENSUELLE DU GROUPE IMPACT MEDICOM  
J U I N 2 0 1 6 I S S N 2 4 2 5 - 7 2 4 9

Recommandations Coeur, Diabète, Métabolisme

**CODIA**  
Le forum Cardio-Diabète

16-17 février 2016  
NOVOTEL Paris Tour Eiffel

## DIABÈTE, LIPIDES, CŒUR : DES PROGRÈS DE PRISE EN CHARGE

Coordinateurs

*Pr Bertrand Cariou, Nantes  
et Dr Michel Farnier, Dijon*



Ce compte rendu de Congrès a été réalisé avec le soutien institutionnel de **SANOFI** 

Attention ceci est un compte rendu et/ou un recueil de résumés de communications dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises. Le contenu a été réalisé sous la seule et entière responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication. SANOFI n'est pas intervenue dans le choix des auteurs et dans le contenu des articles. De ce fait, la responsabilité de Sanofi ne saurait être engagée.



[www.e-cordiam.fr](http://www.e-cordiam.fr)



Rédacteur en chef  
Nicolas Danchin

Rédacteurs en chef adjoints  
Michel Farnier  
Paul Valensi

Comité éditorial  
Nadia Aissaoui  
Eric Bonnefoy Cudraz  
Serge Boveda  
Bertrand Cariou  
François Carré  
Bernard Charbonnel  
Yves Cottin  
Sébastien Czernichow  
Erwan Donal  
Laurent Fauchier  
Bruno Guerci  
Pascal Gueret  
Yves Juillière  
Jean-Yves Le Heuzey  
Jean-François Leclercq  
Pascal Leprince  
Eloi Marijon  
Nicolas Meneveau  
Jean-Luc Monin  
Pascal Poncelet  
Etienne Puymirat  
Alban Redheuil  
Philippe Romejko  
David Rosenbaum

Coordination médicale  
Paule Guimbail

Contact commercial  
Suzanne Ricard  
Tél. : +33 (0)1 40 88 94 48

Direction artistique  
Françoise Genton

Imprimerie : Passion Graphic  
11 rue Denis Papin  
Z.A des 50 Arpents  
77680 Roissy en Brie



Cordiam est une publication  
d'Impact Medicom  
Abonnement :  
1 an/10 numéros : 49€  
www.e-cordiam.fr  
N° de Commission Paritaire :  
1116 T 92545

Ce supplément ne peut être vendu séparément.

cordiam@impact-medicom.com  
3 boulevard Paul-Emile Victor  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Tél. : +33 (0)1 47 22 52 20  
Fax : +33 (0)1 46 41 05 21  
SAS au capital de 30 000€

Directeur de la publication  
et représentant légal  
Patricia Lhote

**C**ODIA, le Forum Cardio-Diabéto, est une occasion unique d'échanges entre la cardiologie et la diabétologie, deux spécialités intimement liées par le risque cardiovasculaire élevé des patients diabétiques.

CODIA 2016 a été tout aussi riche que les années précédentes en raison des nombreuses actualités présentées incluant les grandes études de prévention parues en 2015 et l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques.

L'un des thèmes majeurs de CODIA 2016 a été la dyslipidémie du patient diabétique, mais en élargissant le contexte à une autre pathologie lipidique, l'hypercholestérolémie familiale insuffisamment dépistée et traitée dans notre pays. Pour cette maladie génétique, la découverte du gène PCSK9 est une étape capitale et le développement rapide des inhibiteurs de PCSK9 un exemple remarquable de recherche translationnelle appliquée.

Les relations entre diabète et insuffisance cardiaque ont été également largement présentées avec une analyse critique des antidiabétiques disponibles et les perspectives de nouvelles classes thérapeutiques. Le point entre apport en sel et HTA méritait une conférence d'actualité car les recommandations pourtant simples sont loin d'être appliquées en pratique quotidienne. Les autres thèmes marquants de cette année ont concerné le rôle des hypoglycémies dans la responsabilité des événements cardiovasculaires et le rôle de la mémoire glycémique, ainsi que des mises au point pratiques sur la revascularisation coronaire et du pied diabétique. Enfin, les informations sur le pancréas artificiel ont été particulièrement appréciées lors de ce congrès, la France étant très impliquée dans les projets internationaux en cours.

De par la qualité des exposés et la richesse des échanges entre cardiologues et diabétologues, CODIA est devenu incontournable pour nos deux spécialités.

**Dr Michel FARNIER**

LE  
R  
I  
A  
M  
M  
O  
S

## CODIA 2016

- 3 Diabète, Lipides, cœur : des progrès de prise en charge**  
Lipides et diabète, quoi de neuf ? ..... *Michel Farnier*
- 4 Inhibition de PCSK9 : quelles perspectives pour quels patients ?**  
..... *Bertrand Cariou, Michel Farnier, François Schiele*
- 8 Diabète et Insuffisance cardiaque : les liaisons dangereuses**  
..... *Pascal De Groote, Fabrice Bonnet, Michel Komajda*
- 10 Deux questions/deux réponses**  
Qu'est ce qu'un patient tri-tronculaire ? ..... *Patrick Henry*  
Quel pied diabétique revasculariser ? ..... *Agnès Hartemann*
- 11 Régime sans sel, nutrition et hypertension artérielle** .. *Xavier Girerd*
- 12 Les grandes études en 2015**  
Le point de vue du cardiologue ..... *Michel Komajda*  
Le point de vue du diabétologue ..... *Bernard Charbonnel*
- 14 L'hypoglycémie est-elle responsable d'événements cardiovasculaires?**  
Oui / Non ..... *Patrick Henry / Patrice Darmon*
- 15 Le pancréas artificiel** ..... *Eric Renard*
- 15 La mémoire glycémique** ..... *Ronan Roussel*

Les Docteurs *B. Cariou* et *M. Farnier* ont rédigé leurs textes ; les autres ont été rédigés par le Docteur *J.-L. Gayet*



## Conférence d'ouverture : lipides & diabète, quoi de neuf ?

Michel Farnier - Dijon

Le diabète de type 2 est associé à une dyslipidémie particulièrement athérogène (Figure 1) qui contribue à l'élévation du risque cardiovasculaire et dont la prise en charge est complexe.

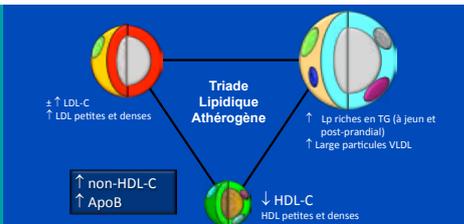
Les recommandations internationales proposent **un traitement par statine pour une grande majorité de diabétiques**.<sup>1,2</sup>

Pour l'ESC, un traitement par statine est recommandé chez les diabétiques (DT1 ou DT2) à très haut risque (prévention secondaire ; insuffisance rénale sévère ;  $\geq 1$  FRCV associé et/ou atteinte d'un organe cible). L'objectif est un LDL-C  $\leq 0,70$  g/L ou, à défaut, une diminution  $\geq 50\%$ . Pour les patients avec DT2 à haut risque (sans FRCV ni atteinte d'organe cible), l'objectif est un LDL-C  $\leq 1,0$  g/L. Avec un niveau de preuves plus faible, un traitement par statine peut être considéré chez les patients avec DT1 quel que soit leur taux basal de LDL-C. Les recommandations US sont assez proches mais préconisent des statines de forte intensité (surtout entre 40 et 75 ans) et avec plus de prudence chez le sujet âgé ( $\geq 75$  ans).<sup>2</sup> Ces recommandations US n'indiquent pas d'objectif précis de LDL-C et, de ce fait, ne prennent guère en compte la variabilité de réponse au traitement. Or, les patients peu répondeurs ont un moins bon pronostic CV<sup>3</sup> et le risque d'avoir un événement CV majeur sous statine est directement lié au taux de LDL-C atteint.<sup>4</sup> Il faut donc évaluer la réponse individuelle à un traitement par statine pour, éventuellement, envisager un traitement hypolipémiant complémentaire.

**L'ézétimibe a un mécanisme d'action spécifique.** Des données génétiques récentes ont suggéré que l'ajout d'ézétimibe à une statine devait a priori conduire à une réduction du risque de maladie coronaire.<sup>5</sup> La preuve de ce bénéfice additionnel n'a été apportée que récemment par l'étude IMPROVE-IT chez des patients après un syndrome coronaire aigu.<sup>6</sup> Par comparaison à un traitement par simvastatine 40 mg seule, l'association ézétimibe 10 mg / simvastatine 40 mg a permis d'abaisser le LDL-C de 24% et de réduire les événements CV majeurs (HR 0,936 ;  $p=0,016$ ), bénéfique qui correspond à celui attendu à partir des méta-analyses CTT.<sup>7</sup> Dans cette étude, le sous-groupe diabétiques a plus bénéficié de l'addition d'ézétimibe (réduction de risque absolue 5,5% contre 2,0% dans la population générale).<sup>6</sup> Ces données laissent présager de la place croissante que devrait prendre l'association ézétimibe/statine dans la prise en charge de la dyslipidémie du patient diabétique, en particulier en prévention secondaire. Chez le patient diabétique, comme chez le non-diabétique, **un fibrate n'est indiqué qu'en cas d'intolérance démon-**

**trée aux statines ou d'hypertriglycéridémie sévère.** Seul le fénofibrate peut être associé à une statine. Dans l'étude ACCORD-Lipid c'est surtout le sous-groupe des diabétiques avec TG élevés et HDL bas qui en a tiré bénéfice.<sup>8</sup> Cette association peut donc être proposée chez les patients bien contrôlés en termes de LDL-C, mais avec l'objectif secondaire non-HDL-C non atteint, conséquence d'une élévation des taux de lipoprotéines riches en TG.

**FIGURE 1.**  
Dyslipidémie  
athérogène  
du diabète  
de type 2.



De nouvelles stratégies visent à mieux normaliser la dyslipidémie du diabétique. En termes d'abaissement des LDL plasmatiques, **la classe des inhibiteurs de PCSK9 est la plus prometteuse** avec deux anticorps monoclonaux déjà approuvés, alirocumab et évolocumab, dont l'efficacité biologique est globalement équivalente chez les diabétiques et les non-diabétiques. Versus placebo, l'abaissement du LDL-C va jusqu'à 60% en addition à une statine alors que versus ézétimibe, il est de l'ordre de 30 à 40%. Les études de prévention CV en cours devraient préciser la place de cette nouvelle classe thérapeutique. **Plusieurs classes sont en développement** comme, par exemple, les inhibiteurs de ApoC3 mais il est encore trop tôt pour savoir quelle pourrait être leur place, en particulier pour des patients diabétiques. Enfin, l'avenir de la classe des inhibiteurs de la CETP est directement dépendant de l'étude REVEAL qui pourrait, en 2017, préciser si l'élévation majeure du HDL-C (avec baisse complémentaire du LDL-C) peut se traduire par une baisse du risque CV.

**Liens d'intérêts :** Le docteur Michel Farnier déclare avoir reçu des honoraires en tant qu'investigateur, expert scientifique et/ou conférencier de la part des firmes suivantes : Abbott/Mylan, Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Genzyme, Kowa, Merck and Co, Pfizer, Roche, Sanofi/Regeneron et Servier.

1. Authors/Task Force M, Ryden L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.

2. American Diabetes A. 8. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:S60-71.

3. Ridker PM, Mora S, Rose L, Group JTS. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016.

4. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.

5. Ference BA, Majeed F, Pennumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1552-61.

6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.

7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.

8. Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.

## Symposium Sanofi : Inhibition de PCSK9, quelles perspectives pour quels patients ?

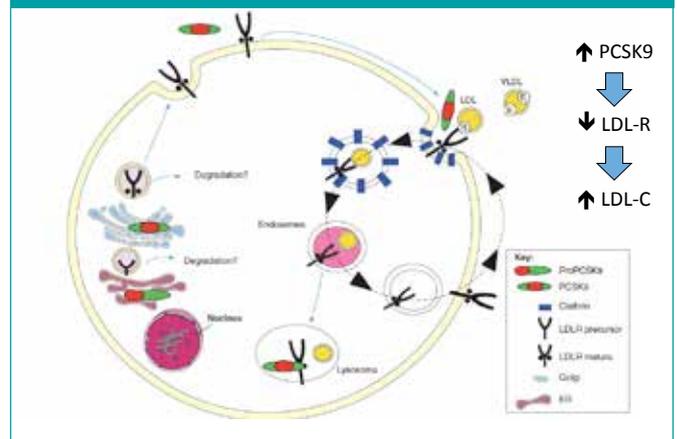


### PCSK9 : DU GÈNE À LA FONCTION

Bertrand Cariou - Nantes

**La génétique a une place particulière dans l'histoire de PCSK9.** L'identification de PCSK9 s'est faite en 2003 par le groupe de Catherine Boileau dans des familles Françaises ayant une hypercholestérolémie familiale et ne présentant pas de mutations du gène du récepteur au LDL (LDLR) ou de l'apolipoprotéine B (apoB).<sup>1</sup> **PCSK9 est principalement exprimée au niveau du foie, de l'intestin et du rein.** La seule activité biologique clairement reconnue de PCSK9 est celle d'inhiber le LDLR. La surexpression adénovirale de PCSK9 in vivo chez la souris entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de cholestérol, liée à une diminution de l'expression hépatique du LDLR.<sup>5</sup> Des expériences chez la souris montrent que PCSK9 est exclusivement sécrétée par le foie. En effet, on ne retrouve pas de PCSK9 dans le plasma chez les souris spécifiquement invalidées pour PCSK9 dans le foie.<sup>8</sup> PCSK9 a une demi-vie courte (5 min) et agit très rapidement sur le LDLR. PCSK9 agit comme une véritable hormone et module l'expression du LDLR dans d'autres organes dont l'intestin, le tissu adipeux, l'îlot de Langerhans, les poumons, les reins. Pour résumer, en l'absence de PCSK9, la lipoprotéine LDL se lie au LDLR via l'apoB et l'ensemble est endocytosé dans l'hépatocyte. Alors que la particule de LDL est orientée vers les lysosomes où ses composants sont métabolisés ou recyclés, le LDLR est redirigé vers la surface de l'hépatocyte pour lier et épurer une nouvelle particule de LDL. **Le LDLR peut être ainsi recyclé 150 fois ; PCSK9 circulante interrompt ce cycle** en se liant au domaine extracellulaire EGF-A du LDLR, agissant ainsi comme une protéine chaperone. En effet, il est important de préciser ici que l'activité catalytique de PCSK9 n'est pas nécessaire à son action inhibitrice vis à vis du LDLR. L'ensemble PCSK9-LDLR est endocytosé, mais au lieu de repartir vers la membrane, le LDLR et PCSK9 sont détruits dans les lysosomes (Figure 1). En résumé, plus les concentrations plasmatiques de PCSK9 sont élevées, moins la quantité de LDLR présent à la surface de l'hépatocyte est importante et plus la cholestérolémie augmente.

FIGURE 1. Mécanisme d'action de PCSK9. Réf 5.



À l'heure actuelle, il existe **deux grandes classes d'inhibiteurs de PCSK9** en cours d'évaluation clinique, tous en préparations injectables :

**Les anticorps monoclonaux** ciblent la protéine circulante afin d'empêcher son interaction avec le LDLR et deux disposent à l'heure actuelle d'une AMM européenne et américaine : alirocumab (Praluent®, Sanofi-Regeneron) et evolocumab (Repatha®, Amgen). Ces anticorps monoclonaux sont humanisés à 100% et la fréquence des injections sous-cutanées varie de 2 à 4 semaines : dose de 75 mg ou 150 mg tous les 15 jours pour l'alirocumab et dose de 140 mg tous les 15 jours ou 420 mg tous les mois pour l'evolocumab. De façon rassurante, les résultats obtenus sont comparables avec les 2 molécules (baisse du LDL-cholestérol d'environ 50-60%), suggérant un effet classe des anticorps monoclonaux anti-PCSK9.<sup>9</sup>

**Les SiRNA** entraînent une dégradation de l'ARNm de PCSK9 ou de sa traduction et donc la diminution de sa synthèse protéique. Un essai de phase 1 a eu lieu chez l'homme avec les SiRNA anti-PCSK9 (Alynlyam) avec une diminution de 68% des concentrations de PCSK9 et de 41% du LDL-C à la dose maximale. Il est prématuré de prédire l'efficacité relative de ces 2 stratégies (anticorps monoclonaux vs SiRNA), même si les premières données de tolérance sont en faveur des anticorps monoclonaux. Un des avantages théoriques des SiRNA est qu'ils pourraient également inhiber l'action intracellulaire de PCSK9, qui demeure mal connue. Moins de 10 années se sont écoulées entre la découverte de PCSK9 en 2003 et les premiers essais thérapeutiques avec les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 en 2012, faisant de PCSK9 une véritable « success story » de la recherche translationnelle appliquée.

**Liens d'intérêts :** B. Cariou déclare des interventions ponctuelles (essais cliniques, conseils, conférences, colloques et actions de formation) avec les laboratoires AMGEN et SANOFI-REGENERON et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par AMGEN et SANOFI-REGENERON.

1. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 2003; 34 : 154-6
2. Marduel M, Carrié A, Sassolas A, et al. Molecular spectrum of autosomal dominant hypercholesterolemia in France. *Hum. Mutat.* 2010; 31 : E1811-24
3. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 : 1264-72
4. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease : a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 : 2631-9
5. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 : 7100-5
6. Rashid S, Curtis DE, Garuti R, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 : 5374-9
7. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptor in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 : 2995-3005
8. Zaid A, Roubtsova A, Essalmani R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology* 2008; 48:646-54.
9. Farnier M. PCSK9 inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 251-8.



## HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE, MODELE DE PATIENT À HAUT RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

Michel Farnier - Dijon

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est **une maladie génétique peu diagnostiquée et insuffisamment traitée en France**, du moins dans sa forme hétérozygote (He).

C'est pourtant une maladie importante à connaître car l'exposition au long cours à un taux élevé de LDL-cholestérol (LDL-C) induit un risque accru de maladie cardiovasculaire liée à l'athérosclérose. La forme homozygote, exceptionnelle est prise en charge en milieu spécialisé compte-tenu de sa sévérité.

Le diagnostic de HeHF peut être évoqué dans l'une des circonstances suivantes :<sup>1,2</sup>

- concentration élevée de LDL-C c'est-à-dire, en l'absence de traitement, supérieur à 1,9 g/l<sup>1,9</sup> chez l'adulte et supérieur à 1,6 g/l chez l'enfant/adolescent;<sup>1,6</sup>
- présence de dépôts extravasculaires de cholestérol, en particulier de xanthomes tendineux;
- parents déjà connus comme porteurs de HF;
- notion d'accidents vasculaires précoces personnels et familiaux.

**Deux approches sont possibles pour identifier une HF hétérozygote**, l'utilisation de **grilles de score** construites à partir de critères cliniques et biologiques ou un diagnostic génétique.<sup>2,3</sup> La grille de score la plus répandue est issue du "Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)" qui utilise 4 groupes de critères cliniques et/ou biologiques pour obtenir un diagnostic "certain" ou "probable". Un score "possible" est beaucoup moins pertinent pour identifier une HF. **L'analyse génétique** positive donne bien sûr un diagnostic de certitude (Tableau 1).

**TABLEAU 1. Score du Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) pour le diagnostic de l'HF hétérozygote chez l'adulte. Réf 12,13.**

Groupe 1 : antécédents familiaux	
▪ Parent du 1 <sup>er</sup> degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	1
▪ Parent au 1 <sup>er</sup> degré avec LDL-C > 95 <sup>e</sup> percentile	1
▪ Parent au 1 <sup>er</sup> degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen	2
▪ Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95 <sup>e</sup> percentile	2
Groupe 2 : antécédents personnels	
▪ Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	2
▪ Artériopathie oblitérante des MI ou cérébrale prématurée	1
Groupe 3 : signes cliniques	
▪ Xanthomes tendineux	6
▪ Arc cornéen avant 45 ans	4
Groupe 4 : résultats biologiques (LDL-cholestérol)	
▪ > 3,30 g/l (> 8,5 mmol/l)	8
▪ 2,50 – 3,29 g/l (6,5 – 8,4 mmol/l)	5
▪ 1,90 – 2,49 g/l (5,0 – 6,4 mmol/l)	3
▪ 1,55 – 1,89 g/l (4,0 – 4,9 mmol/l)	1
Groupe 5 : analyses génétiques	
Mutation causale identifiée	8

Total ≥ 8 → HF certaine ; total 6-7 → HF probable ; total 3-5 → HF possible

Lorsqu'un patient avec HF est identifié, il est indispensable de déclencher une **enquête familiale avec dépistage en cascade**. Ce dépistage en cascade est plus efficace qu'un dépistage systématique dans la population générale et doit être réalisé chez tous les parents du 1<sup>er</sup> degré de HF diagnostiquée. Il nécessite au minimum un bilan lipidique et, lorsque cela est possible, la réalisation de l'analyse génétique dans les cas où la mutation a été identifiée pour le cas index.

L'HeHF, maladie autosomique dominante, n'est **pas une maladie génétique rare** : sa prévalence a longtemps été estimée à 1/500 naissances, mais les données récentes sont en faveur d'une prévalence aux alentours 1/250 naissances.<sup>1,4</sup> De plus, compte-tenu du risque cardiovasculaire accru, la prévalence est plus élevée dans des cohortes de patients coronariens : dans l'étude EUROASPIRE IV,<sup>5</sup> la prévalence des patients avec HF potentielle a été trouvée de 8,3% et atteignait 20% environ chez ceux avec maladie coronaire précoce (survenue avant 50 ans). De même, dans une population de patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu en Suisse, la prévalence de patients avec HF probable ou certaine est proche de 5% chez les patients avec syndrome coronaire aigu prématuré (inférieur à 55 ans chez l'homme, ou 60 ans chez la femme).<sup>6</sup>

Sans traitement, un patient avec HF a un **risque de maladie coronaire environ 13 fois plus élevé que dans la population générale**.<sup>1</sup> Le traitement par statine ou par statine/ézétimibe a réduit le risque cardiovasculaire de ces patients et le risque résiduel sous traitement dépend de façon étroite de l'âge du diagnostic et de début

du traitement, des facteurs de risque cardiovasculaire associés et de la sévérité de l'HeHF. Dans une large cohorte récente de patients avec HF génétiquement diagnostiquée suivis en Norvège de 1992 à 2010, le risque de mortalité cardiovasculaire restait malgré le traitement 2 fois plus élevé chez les hommes et 3 fois plus élevé chez les femmes par comparaison à la population générale.<sup>7</sup>

Le traitement médicamenteux d'une HeHF repose **en priorité sur les statines de forte intensité et à fortes doses** (essentiellement atorvastatine et rosuvastatine). La plupart des patients n'étant pas à l'objectif sous statine en monothérapie, une association avec ézétimibe est fréquemment nécessaire. Les objectifs thérapeutiques proposés dans les recommandations de la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (NSFA) sont indiquées dans le [tableau 2](#).<sup>2</sup> Avec un traitement bien conduit, il est possible d'abaisser le LDL-C de l'ordre de 50 à 70%, sans toutefois pouvoir atteindre les objectifs recommandés vu la sévérité d'un grand nombre de formes familiales.

De ce fait, **d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées** et parmi celles-ci, ce sont les inhibiteurs de PCSK9 et les inhibiteurs de la CETP qui ont fait l'objet d'études spécifiques aux formes familiales hétérozygotes. Ainsi les deux inhibiteurs de PCSK9, alirocumab et evolocumab, récemment approuvés en Europe, sont efficaces pour abaisser le LDL-C avec, par rapport au placebo, des diminutions du LDL-C de l'ordre de 50 à 60%.<sup>8,9</sup> Dans ces études, les inhibiteurs de PCSK9 se sont révélés bien tolérés, mais l'effet sur la morbi-mortalité cardiovasculaire reste à démontrer.

**Tableau 2. Objectifs 2013 de la NSFA**

LDL-C < 20 ans	< 1,60 g/L
LDL-C > 20 ans	< 1,30 g/L
	< 1,00 g/L Si : Présence d'un facteur de risque additionnel majeur ‡ Ou : Présence de xanthomes tendineux Ou : Absence de traitement jusqu'à l'âge de 40 ans
	< 0,70 g/L si possible En prévention secondaire

‡ Diabète, tabagisme, HDL-C < 0,40 g/L, hypertension, Lp(a) > 50 mg/dL, antécédents familiaux coronariens précoces.

**Liens d'intérêts :** Le docteur Michel Farnier déclare avoir reçu des honoraires en tant qu'investigateur, expert scientifique et/ou conférencier de la part des firmes suivantes : Abbott/Mylan, Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Genzyme, Kowa, Merck and Co, Pfizer, Roche, Sanofi/Regeneron et Servier.

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478-90.

2. Farnier M, Bruckert E, Boileau C, Krempf M. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte: recommandations de la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (NSFA). *Presse Med* 2013; 42: 930-50.

3. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. Diagnosis and treatment familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013; 34: 962-71.

4. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2014; 36: 560-5.

5. De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. on behalf of the EUROASPIRE Investigators. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis* 2015; 241: 169-75.

6. Nanchen D, Gencer B, Auer R, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2015; 36: 2438-45.

7. Mundal L, Sarancic M, Ose L, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e001236 doi/10.1161

8. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78-week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015; 36: 2996-3003

9. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331-40.



## INHIBITEURS PCSK9, ENSEIGNEMENTS CLÉS DES PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

François Schiele - Besançon

Les mutations de PCSK9 avec gain de fonction sont caractérisées par **un LDL-C élevé et une forte incidence de maladies CV**. L'effet à long terme (15 ans) d'une perte de fonction a été bien étudié avec l'étude ARIC.<sup>1</sup>

- Chez 3 363 sujets de race noire, où sa haute prévalence est connue, une mutation PCSK9 de type **"non-sens"** (perte de fonction) était présente chez 2,6% avec des réductions moyennes de 28% du LDL-C et de 88% (p = 0,03) du risque des événements CV (IDM, coronaropathie fatale ou revascularisation coronaire).
- Chez 9 524 sujets de race blanche, 2 mutations de type **"variation"** connues comme très prévalentes, ont été trouvées dans 3,2% des cas avec des réductions moyennes de 47% du LDL-C et de 50% (p = 0,003) du risque d'événements CV. Ainsi, une diminution, même modérée, du LDL-C, provoquée par la suppression d'activité PCSK9 peut, sur une vie, donner lieu à des réductions majeures du risque CV.

Un tel blocage est particulièrement **intéressant en association avec les statines** dont l'un des effets est de stimuler PCSK9. Quatre anticorps monoclonaux humains, injectables en SC, sont à des stades divers de développement. **Les phases 3 de l'évolocumab et l'alirocumab sont achevées**. Ainsi, il aura suffi d'une quinzaine d'années depuis la découverte de PCSK9 pour compléter des programmes cliniques qui totalisent à ce jour plus de 70 000 patients. Une méta-analyse de 2014 (N = 38 153) montre qu'en monothérapie, même avec de fortes doses de statines (pravastatine 40mg/j ou rosuvastatine 20 mg/j), **40% des patients n'atteignent pas la cible** thérapeutique (50% de la valeur initiale).<sup>2</sup> Une précédente (2013, 1,9 millions de patients), soulignait que l'impact de la non-adhérence au

traitement est plus important avec les statines qu'avec les autres traitements de prévention.<sup>3</sup> Avec les anti-PCSK9, en monothérapie, les études de phase II, en particulier de l'alirocumab (150 mg toutes les 2 semaines) ont bien montré que l'effet est **dose-dépendant** et qu'il est possible, d'obtenir une réduction parfaitement stable du LDL-C (de 50 à 60%).<sup>4</sup>

En association à 10 ou 80 mg d'atorvastatine, le niveau de LDL-C atteint sous alirocumab est identique et maintenu de façon stable.<sup>5</sup>

Dans les études de phase III, avec alirocumab ou évolocumab, dans lesquelles des patients non à leur objectif recevaient soit un traitement standard à dose maximum tolérée, soit le même traitement avec un anti-PCSK9 les investigateurs ont eu, outre la confirmation d'une baisse supplémentaire du LDL-C, **un fort signal en faveur d'une diminution de la morbi-mortalité CV**. Il faudra attendre la confirmation de ce bénéfice dans les études de phase III spécifiquement dédiées.

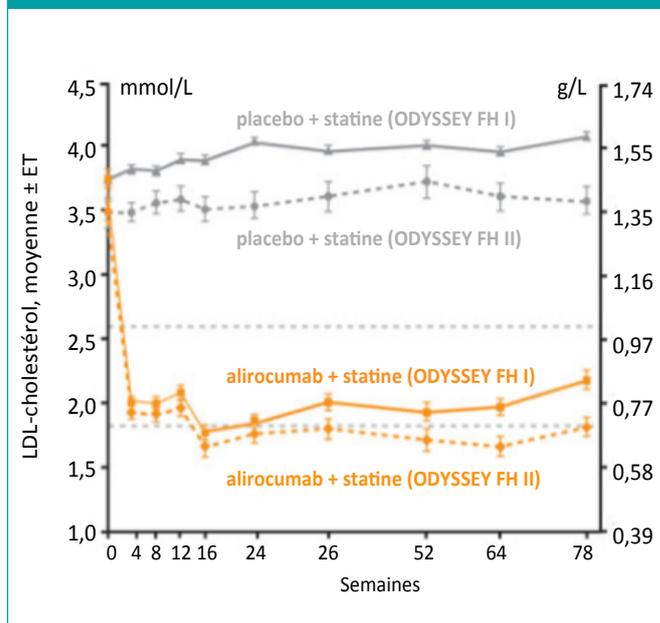
En pratique, les anti-PCSK9 devraient tirer **leurs meilleures indications chez les patients avec HeHF** (Figure 1) ou lorsque les statines sont **insuffisantes** (Goal-Inhibiting Statin Resistance ou GISR)<sup>2</sup> ou **mal tolérées** (Goal-Inhibiting Statin Intolerance ou GISI).<sup>6,7</sup> L'alirocumab comme l'évolocumab ont démontré leur efficacité pour les HeHF, notamment dans les études ODYSSEY FH1/FH2<sup>8</sup> et RUTHERFORD.<sup>9</sup>

Une possible intolérance musculaire aux statines doit être évaluée de façon rigoureuse<sup>10</sup> et un **algorithme décisionnel** a été proposé par la Société Européenne d'Athérosclérose.<sup>11</sup> Les données récentes de l'étude ODYSSEY-alternative ont montré qu'**en substitution d'un traitement par statine mal toléré**, l'alirocumab permet une baisse plus importante du LDL-C que l'ézétimibe et avec une meilleure tolérance.<sup>12</sup>

**La question des risques** liés à des abaissements importants du LDL-C mérite d'être posée : les données de certaines études réalisées avec des statines puissantes à forte dose (comme JUPITER) sont pour l'instant rassurantes.<sup>13</sup> Celle d'éventuels désordres neurocognitifs suscite la plus grande attention mais il faudra attendre l'accumulation des données de tolérance des autres études de phase III avec les anti-PCSK9 pour avoir une opinion définitive.

En conclusion, l'efficacité (et sans doute la tolérance) remarquable des anti-PCSK9 a remis l'accent sur des problèmes essentiels qui limitaient la prise en charge du risque lipidique.

Figure 1. ODYSSEY FH (Familial Hypercholestérolémie) étude I et étude 2 (respectivement 486 et 249 patients). Tous les patients reçoivent une statine à la dose maximum tolérée avec éventuellement d'autres hypocholestérolémiants. Réf 24.



- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940-8.
- Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29-36.
- Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891-900.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.
- Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference. *Can J Cardiol* 2011;27:635-62.
- Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996-3003.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40.
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:558-71.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomised trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758-69.
- Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1666-75.

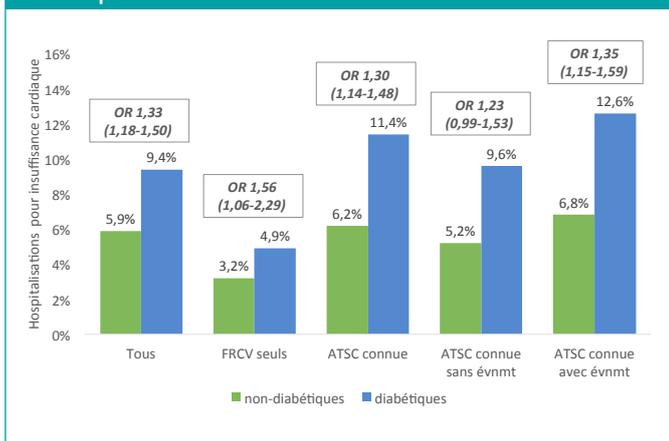


## Diabète et insuffisance cardiaque, les liaisons dangereuses

Communications de Pascal de Groot (Lille), Fabrice Bonnet (Rennes) et Michel Komajada (Paris)

P. de Groot a rappelé que le lien entre diabète et insuffisance cardiaque congestive (ICC), est connu depuis longtemps. La prévalence des diabétiques est  $\approx$  20 à 40% dans les études sur l'ICC et  $\approx$  30% dans les registres. ICC systolique et diastolique cliniquement très proches ont une prévalence comparable mais l'entrée du diabétique dans la maladie se fait surtout sur le mode d'ICC diastolique (83% vs 17%). L'incidence de l'ICC est doublée chez les diabétiques, y compris pour les taux les plus bas d'HbA1c et augmente de 8% à chaque % d'HbA1c. **L'ICC peut apparaître au stade d'intolérance au glucose ou de surcharge pondérale.** L'insuffisance coronaire favorise, plus chez les diabétiques que chez les non-diabétiques, l'évolution vers l'ICC.<sup>1</sup> (Figure 3)

Figure 3. REACH. Risque d'hospitalisation pour ICC chez les diabétiques et non-diabétiques en fonction du risque CV. Réf 1.



Il est possible que la cardiopathie du diabétique (plus hypertrophique que dilatée) ait du mal à s'adapter à l'insuffisance coronaire. Chez les diabétiques, le pronostic des ICC d'apparition récente reste longtemps moins péjoratif que celui des ICC plus anciennes. A l'inverse, le caractère récent du diabète au moment de l'apparition de l'ICC n'empêche pas une évolution péjorative inéluctable. En cas de myocardiopathie

ischémique, le pronostic des diabétiques est meilleur que celui des non-diabétiques, peut-être parce qu'ils évoluent longtemps sur le mode de la dysfonction diastolique avec une moindre dilatation VG.

1. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Jr., et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015;132:923-31.

Comme souligné par F. Bonnet, peu d'antidiabétiques ont apporté la preuve qu'ils réduisent le risque d'ICC chez les diabétiques. Le bénéfice de la **metformine** (plus contre-indiquée dans l'ICC pour le risque d'acidose lactique) sur le pronostic vital des diabétiques avec ICC a été démontré.

C'est à l'inverse un excès de risque d'apparition d'une ICC qui a été démontré avec les **sulfamides**,<sup>1</sup> mais ils n'auraient pas d'effet délétères lorsque l'ICC est déjà installée.

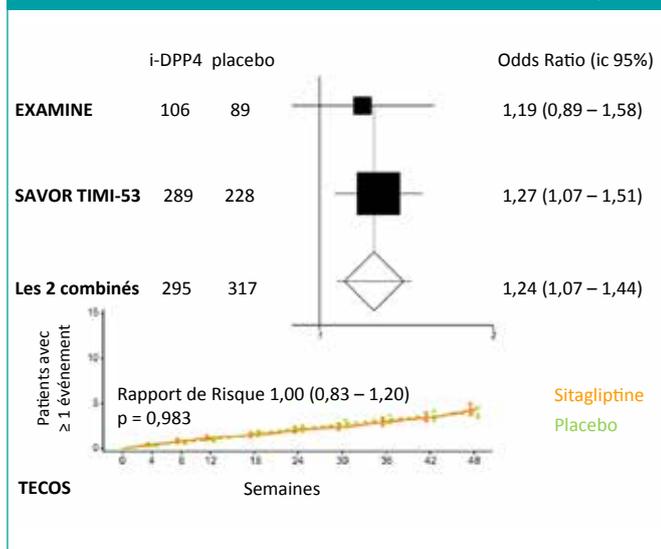
Avec les **inhibiteurs de DPP-4**, une méta-analyse, de 2014 concluait à un excès de risque d'ICC (HR 1,16 [1,01-1,33] ;  $p < 0,04$ )<sup>2</sup> mais l'excès de risque (sans surmortalité) observé dans SAVOR y pesait lourd alors qu'il n'a pas été retrouvée dans TECOS (Figure 4).<sup>3,4</sup> Les données 2015 d'un registre italien ( $> 127\ 000$  DT2) montraient une réduction significative de 30 à 36% du risque d'ICC.<sup>5</sup> Dans EXAMINE, chez des patients avec ICC connue, il n'y a pas eu, sous alogliptine, d'augmentation du risque d'hospitalisation pour ICC<sup>6</sup> mais il y en a eu une sous sitagliptine dans une étude cas-témoins (recul de 1,4 ans).<sup>7</sup>

Il y a moins de données sur les **agonistes du GLP-1** mais les auteurs d'une étude dans laquelle<sup>12</sup> insuffisants cardiaques stade III et IV ont reçu une perfusion I.V. d'un agoniste du GLP-1 pendant 5 semaines ont vu s'améliorer FEVG, test de marche et qualité de vie.<sup>8</sup> Dans ELIXA (6 068 patients avec un syndrome coronaire aigu), il n'y a pas eu (recul 25 mois), de modification du risque d'hospitalisation chez des patients randomisés pour lixisenatide (vs placebo).<sup>9</sup>

Les données d'ORIGIN n'ont pas montré **sous insuline**, d'augmentation du risque d'hospitalisation pour ICC, ni aucune augmentation du risque d'événements CV.<sup>10</sup> Une étude d'observation cas-témoins chez (7 620 diabétiques de type 2 avec ICC) n'a pas montré (recul de 1,4 ans), d'augmentation de la mortalité totale ni des hospitalisations pour ICC.

Les données favorables très récentes de l'étude EMPA REG qui évaluait l'**empagliflozine**, sont rapportées ci-après.

Figure 4. TECOS. Comparaison du risque d'insuffisance cardiaque dans les 3 grandes études de morbi-mortalité évaluant des i-DPP4. Réf 39,40.



En conclusion, le bénéfice de la metformine comme l'excès de risque des sulfamides sont démontrés. La neutralité de l'insuline semble acquise. Il y a encore des incertitudes sur les antagonistes des récepteur DPP-4 et, faute de données suffisantes, sur les agonistes GLP-1.

1. Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:129.
2. Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther* 2014;32:147-58.
3. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579-88.
4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
5. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J* 2015;36:2454-62.
6. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067-76.
7. Weir DL, McAlister FA, Senthilvelan A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT. Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *JACC Heart Fail* 2014;2:573-82.
8. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694-9.
9. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
10. Investigators OT, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.

**Pour M.Komajda, on évoque plus volontiers, chez les diabétiques, les complications cardiaques d'ordre coronaires que l'ICC qui est pourtant plus fréquente.** Qu'il s'agisse ou non de diabétiques, il faut bien distinguer l'ICC à FE préservée, (sans aucun traitement spécifique) et l'ICC

à FE réduite, base des **recommandations** actuelles de prise en charge. En Europe, les plus récentes (ESC 2012) préconisent d'abord l'introduction d'un IEC (ou d'un ARA2) et celle d'un bêtabloquant.<sup>1</sup> En cas d'échec, l'introduction d'un anti-aldostérone est légitime et au besoin celle d'ivabradine chez les patients sinusaux dont la FC reste élevée (ou s'il n'est pas possible d'utiliser un  $\beta$ -bloquant).

IEC et les  $\beta$ -bloquants, ont montré une efficacité comparable chez les diabétiques et les non-diabétiques. Pour les ARA2, une tendance favorable non significative a été observée chez les diabétiques dans l'étude CHARM.<sup>2</sup>

Le bénéfice des anti-minéralocorticoïdes, de l'ivabradine et du LCZ696 (sacubutril/valsartan) a été démontrée chez les diabétiques. Ça n'a pas été le cas dans l'étude ASTRONAUTE avec l'aliskiren, inhibiteur direct de la rénine, où les diabétiques ont eu un excès de risque d'hyperkaliémies ( $\geq 6$  mmol/L).<sup>3</sup> La dapagliflozine est le premier représentant des antagoniste SGLT-2 à avoir montré (avec un recul moyen > 3 ans), qu'un antidiabétique peut avoir un effet CV bénéfique chez des diabétiques (n = 7 020) à haut risque.<sup>4</sup> Le critère principal d'évaluation (décès de cause CV, IDM ou AVC non mortel) a été observé chez 10,5% des patients sous empagliflozine contre 12,1% sous placebo RR 0,86 ic à 95% entre 0,74 et 0,99 ; p = 0,04). Il n'y a pas eu de réduction du risque d'IDM mais une réduction significative (38%) des décès de cause CV, de 35% des hospitalisation pour ICC et de 32% des décès toutes causes. Enfin, il y a eu un excès d'infections génito-urinaires (risque connu) sans d'autres effets indésirables.

En conclusion, **la prise en charge pharmacologique de l'ICC du diabétique est comparable à celle du non-diabétique**, mais le diabète expose à un excès de **risque d'hyperkaliémie**. L'emplagliflozine pourrait, du fait de son bénéfice modifier profondément les stratégies du traitement du diabète dans les années à venir.

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
2. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377-85.
3. Maggioni AP, Greene SJ, Fonarow GC, et al. Effect of aliskiren on post-discharge outcomes among diabetic and non-diabetic patients hospitalized for heart failure: insights from the ASTRONAUT trial. *Eur Heart J* 2013;34:3117-27.
4. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:691-700.

## Deux questions, deux réponses



### QU'EST-CE QU'UN DIABÉTIQUE TRITRONCULAIRE ?

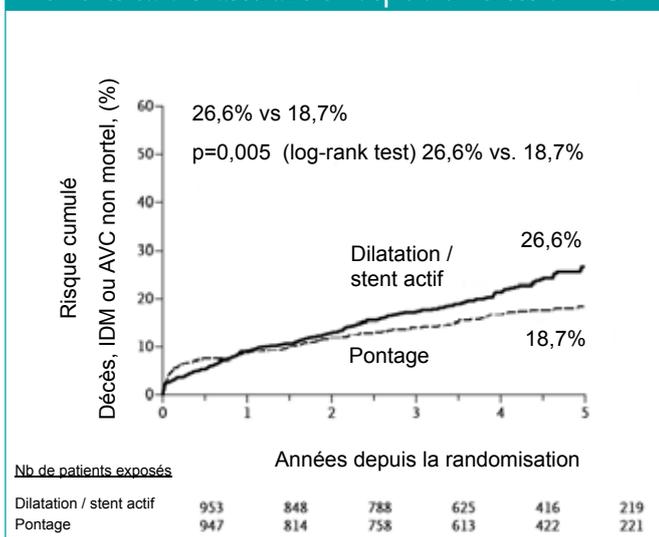
Réponse de Patrick Henry - Paris

Que faire lorsque la seule option de revascularisation est le pontage et que le nombre de troncs à ponter et la fonction VG sont prépondérants pour le pronostic ? **Une classification binaire (revascularisable ou non) est trop réductrice.**

Les coronarographistes classent depuis longtemps les lésions selon différents niveaux de gravité : A = bas risque et forte probabilité de succès (>85%) / B = risque et probabilité de succès modérés (60-85%) / C = haut risque et faible probabilité de succès (<60%). Pour ce faire il est nécessaire de prendre en compte un ensemble de caractéristiques susceptibles d'influencer le pronostic post-procédure (localisation, occlusion totale, bi ou trifurcation, tortuosité, longueur, calcifications, thrombose...).

Les scores intégrateurs comme **le score SYNTAX** ([www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com)) dont la valeur pronostique a été démontrée, tout particulièrement chez les diabétiques, le font très bien. Pendant la coronarographie, **l'évaluation de la réserve coronaire (FFR) permet une approche fonctionnelle des sténoses.** Sa validité chez les diabétiques a été vérifiée notamment dans l'étude FAME-2.<sup>1</sup> La supériorité de l'angioplastie sur la chirurgie, chez les diabétiques pluritronculaires n'a pas pu être établie sur la base des données de l'étude FREEDOM (Figure 5), en dépit des techniques et traitements pharmacologiques modernes.<sup>2</sup>

**FIGURE 5. Étude FREEDOM. Chez les diabétiques pluritronculaires, le pontage s'est avéré supérieur à la dilatation avec stent actif pour réduire le risque d'événements cardiovasculaire en dépit d'un excès d'AVC.<sup>2</sup>**



Cependant, même à l'ère des stents enrobés, les diabétiques restent à haut risque de décès de cause cardiaque ou d'IDM, surtout en cas de lésions complexes. **Une revascularisation complète semble actuellement l'option de choix sur la base d'un score intégratif comme le score Syntax.**

1. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371:1208-17.

2. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.



### QUEL PIED DIABÉTIQUE REVASCULARISER ?

Réponse d'Agnès Hartemann - Paris

Faut-il revasculariser pour cicatrizer" ? Les lésions de l'AOMI du diabétique sont **sous-poplitées dans 70% des cas.**<sup>1</sup> Au stade des lésions du pied diabétique il y a, en général, association à une neuropathie et à une médiacalcosse qui viennent compliquer l'interprétation clinique des symptômes et gêner la réalisation des examens et leur interprétation. **En l'absence de troubles trophiques,** il n'y a que 2 indications à revasculariser : présence de symptômes invalidants ou d'une ischémie critique.<sup>1</sup> Elle est définie comme menaçant la survie du membre : douleurs de décubitus  $\geq 2$  semaines avec pression de cheville < 50 mmHg ou d'orteil < 30 mmHg. Si les pressions sont difficiles à mesurer du fait de l'incompressibilité des artères (médiacalcosse), le pôle-test donne une approche semi-quantitative acceptable.<sup>4</sup>

**En présence d'un trouble trophique,** l'indication de revascularisation est claire lorsque sont réunis les critères d'ischémie critique. Si ce n'est pas le cas, il faut confirmer la présence de l'AOMI, décrire les lésions artérielles et évaluer le retentissement tissulaire. Sans même attendre le Doppler, le clinicien dispose déjà d'éléments à forte valeur prédictive positive (IPS < 0,9 ou abolition des 2 pouls distaux) ou négative (onde de pouls triphasique au Doppler ou IPS du gros orteil > 0,75).

**TABLEAU 4. Indications de revascularisation chez les patients porteurs de troubles trophiques.<sup>1</sup>**

	TcPO2		Pressions	Critères additionnels
<b>Indication 1</b>	< 25 mmHg	ou	soit orteil < 30 mmHg soit cheville < 50 mmHg	aucun
<b>Indication 2</b>				▶ plaie étendue, profonde ou sévèrement infectée
<b>Indication 3</b>	> 25 mmHg	et	orteil > 30 mmHg et cheville > 50 mmHg	▶ évolution non favorable après 6 semaines de prise en charge optimale*

L'échographie Doppler ne renseigne qu'indirectement sur le retentissement tissulaire dont la présence requiert des lésions significatives de l'axe fémoro-poplité ou de chacun des trois axes sous-poplités. La combinaison des informations apportées par les mesures de pression et celle de la TcPo2 permettent de retenir 3 indications (Tableau 4).<sup>2,3,4</sup> Pour la 3<sup>ème</sup>, il faut bien évaluer le rapport bénéfice risque d'un geste de revascularisation qui n'est pas vital pour la jambe.

La prise en charge complexe de ces patients justifie une approche pluridisciplinaire au mieux dans un centre expert.

1. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ, Schaper NC. The 2015 IWGDF guidance on the prevention and management of foot problems in diabetes. *Int Wound J* 2015.

2. Paraskevas N, Ayari R, Malikov S, et al. 'Pole test' measurements in critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:253-7.

3. Mills JL, Sr., Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;59:220-34 e1-2.

4. Brownrigg JR, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:128-35.



## Conférence d'ouverture : sel, nutrition et HTA

Xavier Girerd - Paris

En 2014, les données de l'étude PURE, (> 10 000 personnes, 17 pays) ont montré que la consommation de sel est, pour près de la moitié des individus, de l'ordre de 10 à 12 g/j et pour les 3/4 comprise entre 7,5 g et 17,5 g/j.<sup>1</sup> En France, le PNS 2011 avait fixé comme objectif, pour 2015, une consommation de **8,0 g/j chez les hommes, 6,5 g chez les femmes et < 8 g respectivement chez 72% et 82%.**

Ces objectifs sont difficiles à évaluer car 90% de la consommation provient de produits alimentaires manufacturés. **La relation entre consommation de sel et PA est réelle** mais si le risque d'événements cliniques augmente avec l'augmentation de sa consommation il augmente aussi avec un régime en sel trop restrictif.<sup>2</sup> Au moins chez les normotendus, l'effet reste modeste avec une augmentation de ≈ 1 mmHg de PAS pour un supplément de 1 g/j de sel.

**L'effet d'une restriction sodée sur la pression artérielle est rapide** et il peut être évalué cliniquement après 4 semaines. Certains sujets sont plus sensibles aux effets du sel mais ceci ne concerne que 41% des hypertendus et 21% des normotendus (1/2 inclassables). Pour les HTA non traitées, les anti-HTA, sont 3 fois plus efficaces.<sup>3</sup> Toutefois, pour l'HTA non contrôlés, l'effet de la restriction sodée est comparable à celui de l'ajout

de spironolactone, bien devant les alternatives (IEC + ARA2, dénervation, pentathérapie...)

Dans une étude française évaluant la consommation de sel chez des hypertendus, **seuls 28% des patients avaient une consommation de sel conforme aux recommandations** (< 6 g/j) et **18% une consommation excessive** (> 12 g/j). La consommation de sel a diminué entre 2011 et 2014 mais uniquement chez les femmes. En France l'utilisation de sel alimentaire a régulièrement diminué depuis 2000 probablement plus par une action (vertueuse ?) des industriels que du fait des particuliers.



Le Comité de Lutte contre l'HTA propose sur ses brochures et sur son site ([www.comitehta.org](http://www.comitehta.org)) un accès direct, par un code flash, à **un test permettant d'estimer sa consommation de sel.**

Réguler sa quantité de sel consommée au quotidien n'est pas simple, notamment parce que la teneur des produits manufacturés (artisanaux ou industriels) est difficile à évaluer.

**Certaines idées reçues ont encore la vie dure** (le sel des eaux minérales effervescentes n'est pas aussi abondant qu'**on le croit**) mais **on ne se méfie pas assez de certaines préparations** (soupes, bouillons cubes) utilisées au quotidien. La consommation de potassium est inversement corrélée avec celle de sodium et ce d'autant plus que la consommation de sodium est plus élevée, en particulier chez les hypertendus et les personnes âgées, mais il est difficile d'en faire un substitut au sel de sodium.<sup>1</sup> **Des recommandations simples peuvent être données** aux patients avec HTA (hors ICC) (Tableau 5). Tout le monde n'a pas besoin de suivre un régime peu salé. La régulation des apports dans des limites raisonnables est possible chez les hypertendus en particulier si l'HTA n'est pas contrôlée.

TABLEAU 5. Recommandations simples aux hypertendus (hors ICC) pour contrôler leur consommation de sel.

- Pas de régime « sans sel »
- Consommation modérée de pain, fromage et charcuterie
- Pas de « bouillon cube »
- Limiter les aliments « riches en sel caché » : pizza, quiche, burger, crevettes, poisson fumé, olives, chips, plat cuisiné par un traiteur
- Favoriser la consommation des aliments naturellement riches en potassium : légumes, graines

1. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med* 2014;371:601-11.

2. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:612-23.

3. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012;25:1-15.



## Les grandes études en 2015

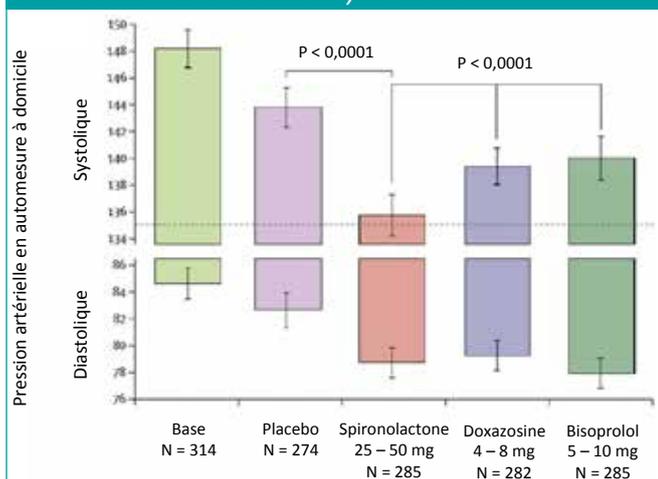
Michel Komajda - Paris ; Bernard Charbonnel - Nantes

### Le point du vue du cardiologue

L'année 2015 aura été marquée par des études importantes dans le domaine de l'HTA et notamment par les résultats de **SPRINT**.<sup>1</sup> Dans cette étude, 9 361 patients avec PAS  $\geq$  130 mmHg, à haut risque cardiovasculaire **mais non diabétiques**, ont été randomisés pour un traitement anti-HTA intensif (PAS < 120 mmHg) ou un traitement standard (PAS < 140 mmHg). A un an, les pressions artérielles étaient respectivement (moyennes) à 121,4 et 136,2 mmHg. L'essai a dû être arrêté prématurément après un suivi médian de 3,26 ans parce que le critère principal d'évaluation (syndrome coronaire aigu, AVC, ICC ou décès de cause CV) était déjà significativement moins fréquent avec le traitement intensif (- 25% ;  $p < 0,001$ ). Il y avait aussi une réduction de 27% ;  $p = 0,003$ ) de la mortalité toutes causes. Le prix à payer était un excès d'événements indésirables (hypotension, syncope, troubles électrolytiques, dysfonctions rénales) mais sans excès de chutes traumatiques. Ces données remarquables vont dans le même sens que celles de ACCORD HTA dans laquelle le seuil de significativité statistique n'avait, cependant, pas été atteint.

Dans **PATHWAY-2**, chez des patients avec **HTA résistante** (PAS  $\geq$  140 mmHg mais  $\geq$  135 mmHg pour les diabétiques, malgré 3 anti-HTA à dose maxi tolérée), la **spironolactone** (25-50 mg) a été comparée, à du bisoprolol (5-10 mg), de la doxazosine (4-8 mg) et à un placebo.<sup>2</sup>

FIGURE 6. PATHWAY-2. Résultat pour le critère principal d'évaluation (variations de PAS et PAD en automesure à domicile). Réf 64.



Le critère principal d'évaluation était la différence en automesure de la PAS sous spironolactone vs sous placebo (et, en cas de significativité, versus les 2 autres antihypertenseurs). La spironolactone s'est avérée le traitement le plus efficace pour contrôler ces HTA résistantes avec une différence de 8,70 mmHg ( $p < 0,0001$ ) contre 4,26 ( $p < 0,0001$ ) pour les 2 autres réunis (**Figure 6**). Tous les traitements ont été dans l'ensemble bien tolérés et seuls 6 des 285 patients sous spironolactone ont eu une fois une hyperkaliémie > 6 mmol/L.

L'objectif de **PATHWAY-3** était de vérifier l'effet de l'addition (ou de la substitution) à un thiazidique **d'un diurétique épargnant de potassium** sur l'équilibre glycémique et son efficacité anti-HTA.<sup>3</sup> Les patients, non diabétiques, avaient une PAS > 140 mmHg (et > 130 mmHg en automesure) sous traitement (hormis diurétique) et au moins une autre composante du syndrome métabolique. Ils étaient randomisés pour recevoir pour 24 semaines : amiloride 10 mg, HCTZ 25 mg ou amiloride 5mg + HCTZ 12,5 mg, toutes doses doublées à mi-parcours si nécessaire. En moyenne **les glycémies post-charge ont été, vs HCTZ, significativement moindre avec l'amiloride** seul (-0,55 mmol/L ;  $p = 0,0093$ ) ou en association (-0,42 mmol/L ;  $p = 0,048$ ). La pression artérielle n'a pas été significativement différente à 24 semaines entre les groupes amiloride et HCTZ mais la baisse a été plus importante avec l'association.

Sachant la fréquence de l'IDM chez les diabétiques les résultats de l'étude **PEGASUS** ne sont pas sans intérêt puisqu'ils montrent qu'après IDM, **la prolongation du double traitement antiagrégant (ticagrelor + aspirine) au-delà de la première année** réduit significativement les risques de décès cardiovasculaire, d'IDM, d'AVC mais au prix d'une augmentation du risque de saignements majeurs.<sup>4</sup>

Un suivi prolongé a été possible chez la moitié des patients de l'étude **COURAGE** qui avait montré que, dans l'angor stable, un traitement médical bien conduit fait jeu égal avec la revascularisation. Avec un suivi médian de désormais 11,9 ans, il y a eu autant de décès avec ou sans angioplastie (25% vs 24%).<sup>5</sup> La question de l'évolution des modalités de l'angioplastie depuis 2004 est posée mais ces résultats restent tout de même un plaidoyer pour un traitement médical rigoureux.

Dans l'étude **ELIXA**, plus de 6 000 diabétiques ont reçu, par randomisation, dans les suites d'un IDM ou d'un angor instable du lixisenatide (agoniste du GLP1, 20  $\mu$ g/j SC après titration) ou un placebo en plus des

traitements habituels.<sup>6</sup> Avec un recul de 25 mois, la non-infériorité du lixisenatide a été démontrée, pour réduire le risque d'événements majeurs par rapport au placebo mais pas sa supériorité, sans induire d'effets indésirables majeurs.

Enfin, la publication des résultats de l'étude **EMPA-REG**<sup>7</sup> et la mise sur le marché (sous ATU) de l'association sacubitril/valsartan dont il est question dans d'autres présentations de ce congrès, sont deux avancées pharmacologiques majeures de 2015 dans le domaine de l'insuffisance cardiaque dont sait la prévalence chez les diabétiques.<sup>8</sup>

1. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.

2. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.

3. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:136-47.

4. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.

5. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 2015;373:1937-46.

6. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.

7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

8. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, et al. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. *N Engl J Med* 2015;373:2289-90.

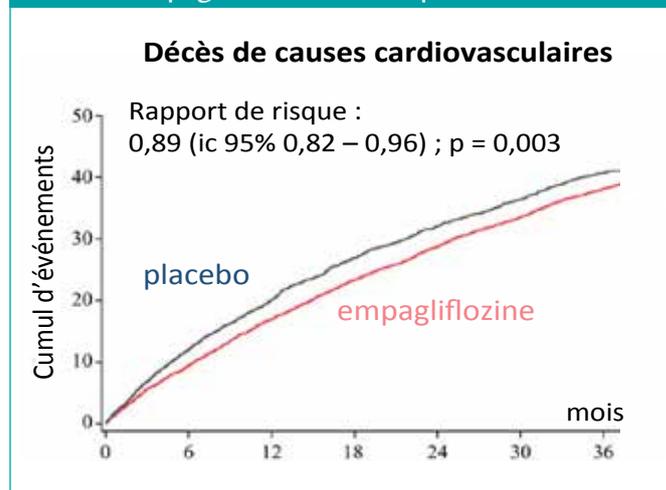
## Le point de vue du diabétologue

**Deux publications de 2015, devraient mettre fin à la polémique sur le risque de cancer de vessie sous pioglitazone.** Dans le registre KPNC le rapport de risque pour les patients traités avec cet anti-diabétique (18% des 193 000 avec cancer de vessie) y a été estimé à 1,06 (ic 95% 0,89-1,26 ; ns).<sup>1</sup> Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'une compilation de 6 grandes cohortes internationales (> 1 million de diabétiques avec un suivi de 5,9 millions patients-années). **Le suivi à long terme** (médiane 9,8 ans) des patients de l'étude **VADT** a montré, que la réduction non significative du risque d'événements CV (critère principal) observée avec le traitement intensif au terme de l'étude principale est devenue significative : rapport de risque 0,83 (ic à 95% entre 0,70 to 0,99 ; p = 0,04), alors que la réduction d'HbA1c observée avec l'étude principale (médiane 6,9% vs 8,4%) s'est estompée à l'arrêt de la randomisation -0,2 à -0,3 points/ an dans les 3 ans qui ont suivi. (**Figure 7**)<sup>2</sup> Par contre, il n'a pas été observé de réduction de mortalité (cardiovasculaire ou totale). Ces nouvelles données ne permettent pas de conclure qu'atteindre un niveau d'HbA1c <7,5% peut prévenir les complications CV du diabète, peut-

être en raison de la disparité des études et des objectifs d'HbA1c. Il semble malgré tout assez évident qu'il faut essayer de maintenir l'HbA1c < 8% pour ≥ 5 ans pour prévenir ces complications CV. Chaque fois que c'est possible, l'objectif de 7% reste de mise en raison de son efficacité démontrée pour réduire les complications microvasculaires.

Une nouvelle étape a été franchie dans l'évaluation de la sécurité CV des inhibiteurs de DPP-4 avec les résultats de **TECOS** (sitagliptine).<sup>3</sup> Son critère principal d'évaluation (sécurité) était la survenue d'un événement parmi décès CV, IDM ou AVC non mortel, hospitalisation pour angor instable). Dans cet essai randomisé contre placebo (près de 15 000 DT2), avec un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine n'a pas été inférieure au placebo sur ce critère principal (Rapport de Risque 0,98 avec ic à 95% entre 0,88 et 1,09 ; p<0,001). De plus il n'y a pas eu d'excès d'hospitalisations pour ICC (1,00 [ 0,83 - 1,20 ; p = 0,98]), un signal particulièrement attendu depuis SAVOR. Les résultats de l'étude **EMPA REG**<sup>4</sup>, déjà décrits ont donc montré le bénéfice de l'empagliflozine pour réduire le risque d'IDM et d'AVC avec une diminution significative de la mortalité CV et du risque d'hospitalisation pour ICC (**Figure 7**).

**FIGURE 7. EMPA-REG OUTCOME.**  
Effets de dapagliflozine sur le risque CV. Réf 7



En conclusion, les essais cliniques publiés en 2015 ont apporté **une contribution majeure à la pratique clinique dans des domaines qui intéressent autant la cardiologie que la diabétologie.**

1. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA* 2015;314:265-77.

2. Hayward RA, Reaven PD, Witala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.

3. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.

4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

## L'hypoglycémie est-elle responsable d'effets cardiovasculaires ?



**OUI, LES HYPOGLYCÉMIES SONT RESPONSABLES DE L'AUGMENTATION DU RISQUE CV.**

Patrick Henry - Paris

L'excès d'événements CV et de mortalité dans ACCORD a posé le problème du risque hypoglycémique.<sup>1</sup> Mais s'il y a bien eu plus de décès chez les patients de l'un ou l'autre groupe ayant eu des hypoglycémies, **cette surmortalité a été plus importante dans le groupe des patients randomisés pour un objectif classique !**

L'objectif glycémique était moins ambitieux dans VADT mais il n'y a pas eu de réduction significative du risque d'événements CV.<sup>2</sup> Les hypoglycémies y étaient un facteur prédictif de décès (toutes causes) mais plus important chez les patients randomisés pour un traitement standard. Toutefois, il y avait un bénéfice significatif chez les patients avec des diabètes moins anciens, comme si le traitement intensif ne pouvait pas avoir de bénéfice dans le temps de suivi imparti chez ceux qui avaient **des lésions constituées de longue date**. Dans les syndromes coronaires aigus, ce sont les hyperglycémies et pas les hypoglycémies qui sont corrélées à une surmortalité.<sup>3</sup> L'administration périopératoire d'insuline en chirurgie cardiaque augmente les risques d'hémorragies, de réintervention ou la durée d'hospitalisation mais pas la mortalité.<sup>4</sup> Plusieurs études ont montré un excès d'hypoglycémies et une surmortalité parmi les patients en USIC qui recevaient un traitement insulinaire intensif. **Le bénéfice d'objectifs moins rigoureux (par exemple 1,60 à 2,00 g/L) a été démontré depuis (y compris sur la mortalité).**<sup>5</sup> L'effet néfaste des hypoglycémies sur le système cardiovasculaire peut suggérer **plusieurs** mécanismes comme l'impossibilité d'utiliser le glucose en alternative aux acides gras en situation de stress ou la stimulation du système adrénergique. Dans le contexte d'une insulinothérapie précoce, **les données de l'étude ORIGIN n'ont pas mis en évidence d'excès de risque CV chez les patients recevant l'insuline glargine** plutôt qu'un traitement conventionnel, malgré l'exposition à des hypoglycémies.<sup>6</sup> Les antidiabétiques potentiellement hypoglycémisants doivent donc faire l'objet de la plus grande prudence **pour éviter des chutes trop prononcées et trop rapides de la glycémie**, alors que le bénéfice de stratégies rigoureuses mais moins agressives semble démontré.

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
2. Duckworth WJ, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
3. Goyal A, Mehta SR, Diaz R, et al. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2429-37.
4. Stamou SC, Nussbaum M, Carew JD, et al. Hypoglycemia with intensive insulin therapy after cardiac surgery: predisposing factors and association with mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:166-73.

5. Giakoumidakis K, Eltheni R, Patelarou E, et al. Effects of intensive glycemic control on outcomes of cardiac surgery. *Heart Lung* 2013;42:146-51.

6. Investigators OT, Mellbin LG, Ryden L, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;34:3137-44.



**NON, IL FAUT SORTIR DE LA PRÉSUMPTION DE CULPABILITÉ DES HYPOGLYCEMIANTS.**

Patrice Darmon - Marseille

La méta-analyse récente de 6 essais d'antidiabétiques montre que le risque d'événements CV est doublé chez les diabétiques qui ont eu des hypoglycémies sous traitement mais ceci **ne présume pas d'une éventuelle relation de cause à effet**.<sup>1</sup> Cette prédictivité ne se retrouve pas toujours dans les études récentes, dans le DT2, qui ont finalement donné lieu à peu d'événements. Au terme de l'étude DCCT, il n'y a pas eu plus d'hypoglycémies dans le bras traité de façon intensive, mais **plus d'événements CV dans le bras traité de façon conventionnelle**.<sup>2</sup>

Dans l'étude VADT, les hypoglycémies étaient un facteur prédictif du risque de décès CV (RR 4,04 [1,45-11,28]).<sup>3</sup> Et pourtant il y avait, au terme de la période initiale, alors que les taux d'HbA1c tendaient à se rejoindre, **moins d'événements CV** (mais sans effet sur la mortalité totale ou cardiovasculaire) dans le groupe traité de façon intensive, un bénéfice confirmé à long terme. Dans les études ACCORD et ORIGIN **le lien entre hypoglycémie et mortalité était plus fort dans le groupe témoin** (traité de façon non intensive).<sup>4</sup> L'hypothèse des **troubles du rythme cardiaque liés à la réaction adenosympathique à la neuroglucopanie** n'a pas pu être vérifiée.<sup>5</sup> Enfin même si la responsabilité du cœur est fortement suspectée, les données montrent clairement le rôle des comorbidités.<sup>6</sup>

En conclusion, la survenue d'une hypoglycémie sévère dans le DT2 prédit un excès de risque de mortalité et d'événement CV dans la plupart des études. Pour autant, il n'existe pas de preuve formelle d'un lien de causalité entre hypoglycémies et morbi-mortalité CV. Ce lien est **probablement le fait d'une plus grande "vulnérabilité" sous-jacente**.

1. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347:f4533.

2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.

3- Duckworth WJ, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39. 4. Yakubovich N, Gerstein HC. Serious cardiovascular outcomes in diabetes: the role of hypoglycemia. *Circulation* 2011;123:342-8.

5. Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, Birkenfeld AL, Henkel E, Hanefeld M. Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions. *Acta Diabetol* 2015;52:889-95.

6. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *Am J Med* 2011;124:1028-35.



## Conférence d'actualité le pancréas artificiel

Eric Renard - Montpellier

Le pancréas artificiel, est un système en boucle fermée dans lequel le contrôle continu de la glycémie permet d'ajuster, en temps réel et sans intervention extérieure (totalement autorégulé), les doses délivrées par une pompe à insuline. Les ajustements se font grâce à un algorithme spécifique embarqué dans un smartphone (ou tablette). Il intègre, à distance, les variations de la glycémie transmises par le capteur et régule en conséquence la production d'insuline par la pompe dans l'objectif de maintenir la glycémie dans une fourchette optimale de 0,70 à 1,80 g/L (1,40 g/L chez l'enfant). Les travaux actuellement en cours laissent présager que l'outil idéal sera disponible en pratique clinique d'ici une paire d'années, au moins pour le DT1.

**L'Artificial Pancreas project (APproject) est l'aboutissement de la stratégie internationale de la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDFR) qui a hiérarchisé 6 étapes dont l'ultime sera l'affranchissement de toute intervention humaine et l'implantation conjointe d'une pompe à insuline et d'une pompe à glucagon. Pour l'instant, le défi a été partiellement relevé avec la démonstration, de la faisabilité du contrôle soir/nuit dans trois essais randomisés récemment publiés dans le NEJM par le consortium AP@home.<sup>1,2</sup>**

La première, à laquelle le groupe de Montpellier a participé, a montré que le temps passé par 32 diabétiques adultes de type 1 dans la fourchette thérapeutique est de 66,7% avec le PA et de 58,1% ( $p < 0,0001$ ) pour le dispositif traditionnel avec, à 8 semaines, une diminution, modérée mais significative, des taux d'HbA1c. Les résultats des 2 autres vont dans le même sens. Ces études montrent que ces systèmes sont désormais utilisables et permettent de garantir des nuits longues sans hypoglycémies, même si pour l'instant le recul reste limité.

1. Kroppf J, Del Favero S, Place J, et al. 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:939-47.  
2. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, et al. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2129-40



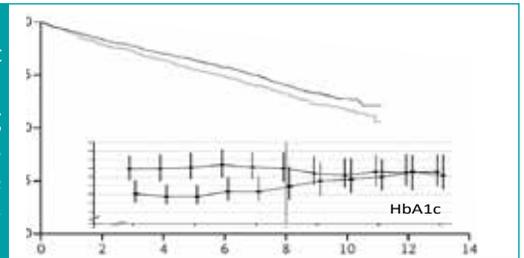
## La mémoire glycémique

Ronan Roussel - Paris

On entend par mémoire glycémique le fait que l'exposition passée à l'hyperglycémie **a des effets rémanents malgré l'éventuel retour à l'euglycémie**. Après la fin de l'étude principale, les groupes

thérapeutiques de certains essais ont gardé - voire accentué - à long terme, des différences sur le risque d'événements malgré l'uniformisation des prises en charges. Ceci a été le cas pour UKPDS dans laquelle plusieurs des différences enregistrées en 1997 persistaient (ou pour certaines s'accroissaient) en 2007. La même constatation a été faite dans VADT en dépit d'une réduction (1,5%/an) de l'écart d'HbA1c après l'arrêt de l'étude principale.<sup>1</sup> Avec un recul total d'une dizaine d'années, une différence significative y a été progressivement constatée (Figure 8) pour le risque de survenue des événements du critère principal composite mais sans amélioration de la survie globale. L'absence d'un tel effet remanent dans l'étude ADVANCE pose la question du rôle de la différence d'HbA1c à la fin de l'étude randomisée.<sup>2</sup>

FIGURE 8.  
VA-DT et  
ADVANCE.  
Suivi à long  
terme après  
arrêt de  
la randomisation.



On dispose d'un recul moyen de 26 ans (jusqu'à 30 ans), pour le suivi tardif (EDICT) des patients du DCCT (DT1).<sup>3</sup> La différence initiale de 2 pts d'HbA1c, qui avait déjà fortement régressé au terme des 6,5 ans initiaux, est très faible après 11 ans de suivi supplémentaires. La différence de risque entre les groupes reste cependant importante pour la survenue, depuis le début de l'étude, d'un premier événement CV (-30% ;  $p = 0,016$ ) ou d'un événement CV majeur (-32% ;  $p = 0,07$ ). **Ces différences ont pu être rapportées intégralement au bénéfice initial du groupe traitement intensif.** Des données non encore publiées de DCCT/EDICT suggèrent que **le bénéfice du contrôle strict serait d'autant plus rapide que l'intervention thérapeutique serait plus précoce.** Le bénéfice d'une intervention thérapeutique intensive ne pourrait ainsi s'établir qu'après une durée voisine de celle de l'ancienneté du diabète et pour une durée du même ordre de grandeur que celle de l'intervention. **Les mécanismes de la mémoire glycémique ne sont pas clairement élucidés** et pourraient passer par des modifications des composants de la paroi vasculaire (produits avancés de glycation), le stress oxydant ou des modifications épigénétiques rémanentes (la piste actuellement la mieux documentée). En conclusion, on dispose désormais d'une quantité importante de données tirées du suivi à long terme après de grands essais thérapeutiques prouvant qu'il existe bien une « mémoire glycémique ». Un enseignement important est celui de l'importance d'une intervention thérapeutique à la fois forte et précoce.

1. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-406.  
2. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.  
3. Diabetes C, Complications Trial / Epidemiology of Diabetes I, Complications Study Research G. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016.

