

UE 90

CARDIO-VASCULAIRE

Antoine LE BOZEC / Natalie FOURNIER

UE 90 ED CV-dyslipo cas n°1

Monsieur A, 68 ans, 76 kg pour 1,80 m, souffre depuis 2 ans d'un **angor d'effort stabilisé**, et d'une hypertension artérielle (**HTA**) et d'une **hypercholestérolémie**. Le patient **ne fume pas** et n'a **pas d'ATCD familial** de maladies coronaires précoces ou de dyslipidémies. Son traitement habituel est le suivant :

CORVASAL® (Molsidomine) 2 mg : 1 comprimé matin, midi, soir

CORGARD® (Nadolol) 80 mg : 1 comprimé par jour

ADALATE® (Nifédipine) 10 mg : 1 comprimé 3 fois par jour

KARDEGIC® (acétylsalicylate de lysine) 75 mg : 1 sachet par jour

ZOCOR® (Simvastatine) 20 mg : 1 comprimé le soir

NATISPRAY® (Trinitrine) 0,30 mg : prendre une bouffée en sublingual, en cas de douleur angineuse. A renouveler une fois si besoin.

Avant une visite de suivi chez son cardiologue, M.A. fait réaliser **après 12h de jeûne**, des examens biochimiques qui donnent les résultats suivants :

PI Glucose : 4,5 mmol/L N ; Se Cholestérol total : 7,5 mmol/L ↑, Se Triglycérides : 1,2 mmol/L N,
Se Cholestérol-HDL : 1,2 mmol/L N ; Se Créatinine : 75 µmol/L N.

Lors de la consultation, M.A. décrit à son cardiologue **3 crises angineuses sur l'année** liées à des **efforts importants** qui sont **rapidement soulagées par la prise de NATISPRAY®** (Trinitrine). La tension artérielle est à **140/80** mmHg.

Le cardiologue décide de ne pas modifier son traitement sauf la **posologie de la Simvastatine** à 40 mg/j.

Question 1 : Quel est le mécanisme physiopathologique de l'angor d'effort ?

L'angor (= douleur) = affection caractérisée par des **crises douloureuses thoraciques** provoquées **par une ischémie myocardique intermittente et réversible** (carence transitoire et réversible en oxygène). Dans le cas de **l'angor d'effort**, cette ischémie myocardique est souvent la **conséquence de plaques coronaires sténosantes empêchant le flux coronaire de s'adapter à une augmentation de la demande en O₂**. Le débit coronaire en aval de la sténose est suffisant au repos mais lorsque **les besoins métaboliques augmentent** (par exemple, **lors d'un effort**) le myocarde ne reçoit plus un apport de sang suffisant (insuffisance coronaire).

Conseils :

Idem que pour l'ED rein : ne pas négliger la physiopath. Se résumer en quelques lignes (5-6, pas le temps d'en écrire plus !)

Ex : pourquoi un IDM, une IC gauche, droite (et savoir expliquer les conséquences) ?

Ex : comment se constitue une plaque d'athérosclérose ?

Attention : lors de ce vrai DBT, un hors sujet classique a été la description de la formation d'une plaque...mais ce n'était pas la question posée....

Question 2 : Commenter les résultats des examens biochimiques. Quelles conclusions en tirez-vous ?

- Le calcul du **C-LDL** donne une valeur de **5,75 mmol/L** qui est élevée. Associée à des TG normaux et un C-HDL N, cette valeur confirme bien l'**HCH** indiquée dans l'énoncé (**type IIa**) : hypercholestérolémie pure (essentielle)
- La glycémie est **normale** donc **pas de diabète**
- **Créat N**. La clairance estimée par la formule de Cockcroft et Gault (obligatoire d'estimer la clairance quand créat demandée) :
 $1,23 (1,04 \text{ si femme}) \times (140-68) \times 76 \text{ kg} / 75 \text{ umol/L} = \mathbf{89,7 \text{ ml/min}}$. Donc **fonction rénale N**

Indispensable :

- De savoir calculer un C-LDL selon la formule de Friedewald en mmol/L (et en g/L) :
C-LDL = CT – (C-HDL + TG /2,2) mmol/L
TG/5 si g/L
(formule à ne pas utiliser quand TG > 3,9 mmol/L (4,5 g/L))
- De connaître les différents types de dyslipo : **IIa, IIb, IV** (III, V, I)
- D'avoir une idée de leur risque athérogène
- Cours NMM-Dyslipo (annexe)

Le cardiologue décide d'utiliser la table SCORE2 disponible depuis l'été 2021 et indique à M.A. qu'il obtient une valeur de 11%.

Question 3 : Qu'est-ce que la table SCORE2 permet d'évaluer ? Quels sont les paramètres nécessaires pour obtenir un chiffre ? Quels commentaires pouvez-vous faire sur le résultat obtenu par le cardiologue ?

L'outil SCORE2 est à utiliser en **prévention primaire** pour estimer le risque CV. Il permet d'évaluer le risque de survenue d'un événement **CV fatal ou non fatal** à **10 ans** :

Avec la table SCORE2 (« bas risque » pour la France) les paramètres utilisés sont : le sexe, l'âge (40-69 ans), le statut tabagique, la PAS, le non HDL-cholestérol

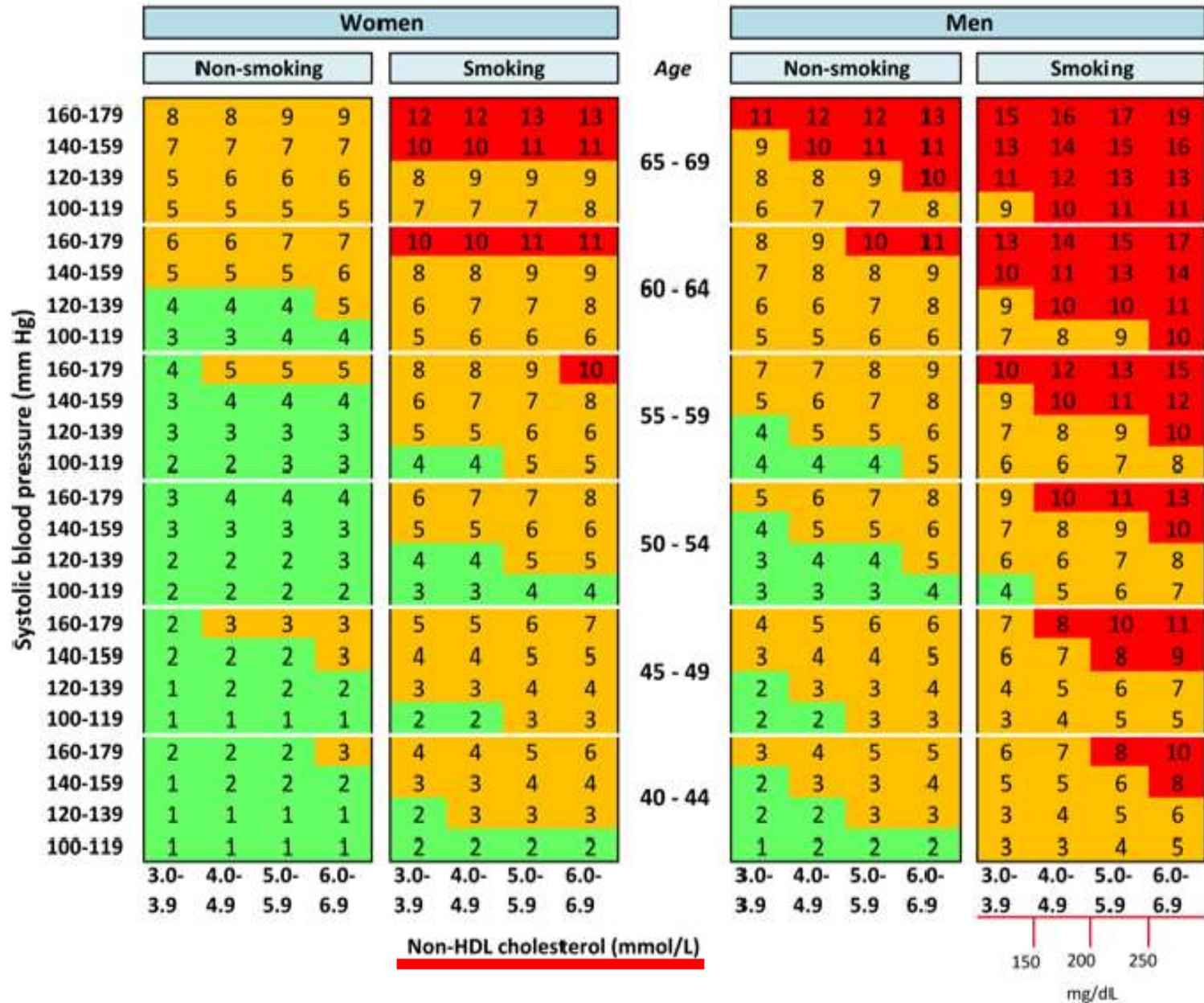
NB : Ceci permet de définir **3 niveaux** de RCV :

	< 50 ans	50-69 ans	> 70 ans
Risque CV faible à modéré	< 2,5 %	< 5%	< 7,5%
Haut risque CV	2,5% à < 7,5%	5% à < 10%	7,5% à < 15%
Très haut risque CV	≥ 7,5%	≥ 10 %	≥ 15 %

La table ne devait pas être utilisée pour ce patient (angor d'effort) !

SCORE2

10-year risk of (fatal and non-fatal)
CV events in populations at
low CVD risk



3.0- 4.0- 5.0- 6.0-
3.9 4.9 5.9 6.9

Non-HDL cholesterol (mmol/L)

150 200 250
mg/dL

Question 4 : Quels sont les objectifs thérapeutiques de cette prescription ?

Traitement de fond + traitement de la crise

✓ Traitement de fond : mesures hygiéno-diététiques + médicaments ABS

- Mise en œuvre des hygiéno-diététiques
 - Sevrage tabagique
 - Diététique
 - Exercice physique
- ABS = anti-agrégant plaquettaire + bêtabloquant + statine
 - +/- inhibiteur calcique (2^e intention ou 1^{ère} si CI aux β -bloquants)
 - +/- dérivé nitré à longue durée d'action

✓ Traitement de la crise

- Arrêter l'effort
- Trinitrine sublinguale Natispray[®] (action immédiate)

Question 4 suite

Traitement de Monsieur A. :

✓ Traitement de fond :

✓ ABS :

- KARDEGIC® (acétylsalicylate de lysine) 75 mg : 1 sachet par jour
- CORGARD® (Nadolol) 80 mg : 1 comprimé par jour
- ZOCOR® (Simvastatine) 20 mg : 1 comprimé le soir

✓ Inhibiteur calcique

- ADALATE® (Nifédipine) 10 mg : 1 comprimé 3 fois par jour

✓ Dérivé nitré d'action prolongée

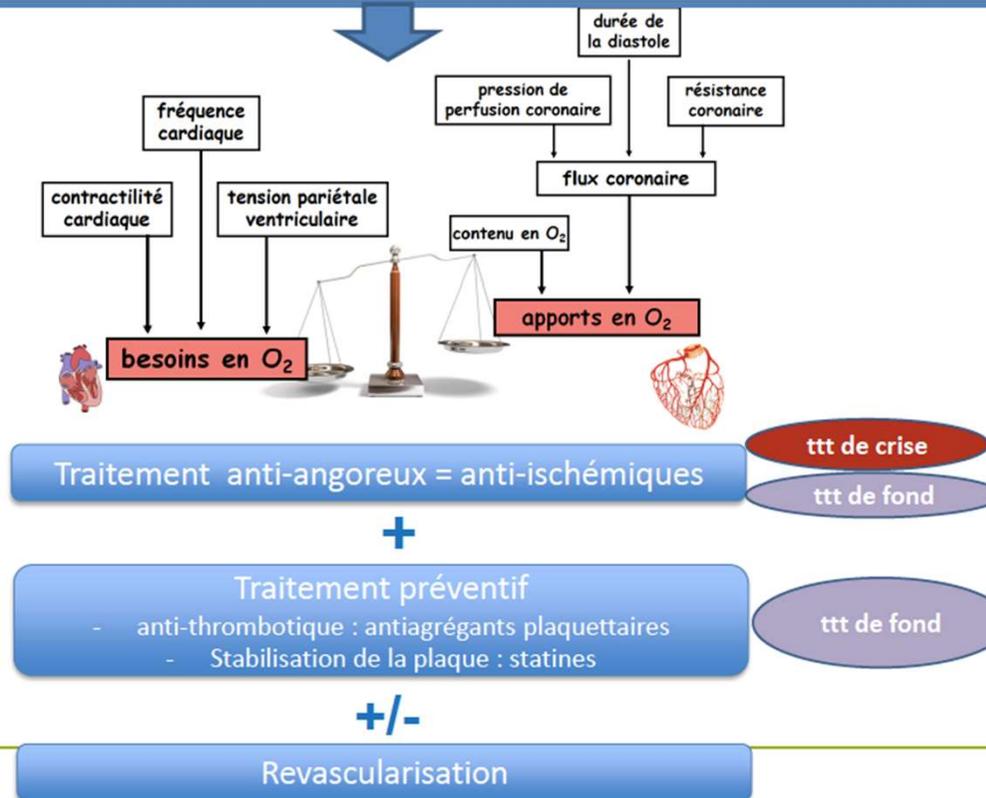
- CORVASAL® (Molsidomine) 2 mg : 1 comprimé matin, midi, soir

✓ Traitement de la crise : Dérivé nitré d'action immédiate

- NATISPRAY® (Trinitrine) 0,30 mg : prendre une bouffée en sublingual, en cas de douleur angineuse. A renouveler une fois si besoin.

Traitements médicamenteux disponibles

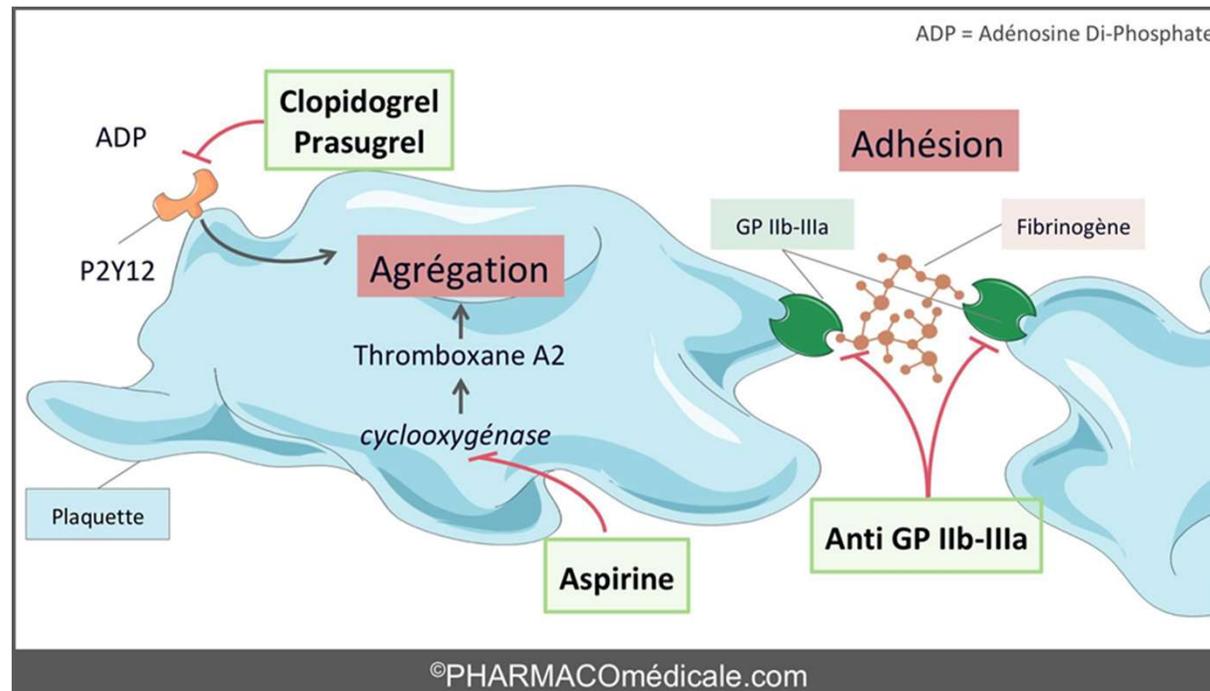
Conséquence d'un déséquilibre en besoin et apport en oxygène du myocarde



Question 5 : A quelles classes thérapeutiques appartiennent les spécialités prescrites à Monsieur H ? Préciser, pour chacune d'entre elles, leur mécanisme d'action, leur action pharmacologique et les interactions médicamenteuses potentielles.

- **Acétylsalicylate de lysine : antiagrégant plaquettaire, antithrombotique.**

L'**aspirine** (et les AINS à visée antiplaquettaire mais non utilisés à l'heure actuelle dans cette indication) qui inhibe la production du thromboxane A2 en bloquant la cyclo-oxygénase plaquettaire (COX)



Interactions médicamenteuses et CI

➤ Interactions pharmacodynamiques

- **Association AAP + AOD/héparine (anticoagulation curative)** => majoration du risque hémorragique (seulement 2 situations : SCA / pose de stent < 1 an)
- **Lévothyroxine** : les salicylés, en particulier à des doses supérieures à 2 g/jour, peuvent inhiber la liaison des hormones thyroïdiennes
- **Inhibiteurs tyrosine kinase (Ibrutinib)** => majoration du risque hémorragique

➤ Contre-indications

- **UGD**
- **IR/IH sévère**
- **Asthme**
- **Grossesse, à partir du début du 6ème mois**

Le CRAT
Hôpital Armand Trousseau PARIS

 **Centre de Référence sur les Agents Tératogènes**

- En prévision d'une grossesse / En préconceptionnel
 - Aux doses anti-agrégantes plaquettaires (jusqu'à environ 300 mg/j) : il n'est pas justifié d'arrêter ou de changer le traitement en vue d'une grossesse.
 - Aux doses chroniques supérieures ou égales à 500 mg/j :
 - une consultation préconceptionnelle est souhaitable pour réévaluer la prise en charge thérapeutique de la pathologie, dans la mesure où l'aspirine à posologie ≥ 500 mg/j est contre-indiquée à partir de 24 SA, y compris en prise unique (cf. Etat des connaissances).
- Découverte d'une grossesse pendant le traitement
 - Rassurer la patiente quant au risque malformatif de l'aspirine en cas d'exposition au 1er trimestre de grossesse.
 - Si la poursuite d'un traitement est nécessaire, cf. ci-dessus « Traiter une femme enceinte ».
- Traiter une femme enceinte
 - Pas d'automédication : toute prise doit être validée par un professionnel de santé.
 - Aux doses anti-agrégantes plaquettaires (jusqu'à environ 300 mg/j), l'utilisation de l'aspirine tout au long de la grossesse est possible, de principe à la posologie efficace la plus faible possible.
 - Aux fortes doses : ≥ 500 mg/j
 - Avant 24 SA : l'utilisation d'aspirine à doses ≥ 500 mg/j est possible ponctuellement. On évitera si possible les prises chroniques (cf. Etat des connaissances).
 - Au-delà de 24 SA : l'utilisation de l'aspirine à doses ≥ 500 mg/j est formellement contre-indiquée, y compris en prise unique (cf. Etat des connaissances).
- Conduite à tenir en cas d'exposition à forte dose ≥ 500 mg/j au-delà de 24 SA, y compris en prise unique
 - Un retentissement fœtal est possible et nécessite un contrôle de la vitalité et de certains paramètres fœtaux (cardiaques...) (cf. Etat des connaissances).
 - Cette surveillance sera si possible maintenue pendant le temps d'élimination complète de la molécule par la mère, c'est-à-dire au moins 5 demi-vies d'élimination plasmatique.

Nadolol : **betabloquant non cardiosélectif, sans ASI**

✓ Effets cardiaques des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques (β_1) :

- Une diminution de la contractilité : effet **inotrope négatif**
- Une diminution de la fréquence cardiaque au repos, mais surtout à l'effort : effet **chronotrope négatif**
- Un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire par blocage des récepteurs β -adrénergiques du nœud auriculo-ventriculaire : effet **dromotrope négatif**
- Une diminution de l'excitabilité cardiaque : effet **bathmotrope négatif**

✓ Effets bénéfiques dans l'insuffisance coronarienne :

- Diminution du débit cardiaque et du travail cardiaque : **diminution consommation myocardique en O_2**
- Augmentation de la diastole : **augmentation des apports myocardiques en O_2**

Cardiosélectivité : affinité $R.\beta_1 > R.\beta_2$: limiter les effets indésirables liés à l'antagonisme des $R.\beta_2$

Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) = agonisme partiel des R : limiter la bradycardie et l'inotropisme de repos (agonisme partiel β_1) + effet vasodilatateur périphérique (agonisme partiel β_2)

Interactions médicamenteuses et CI

➤ Interactions pharmacocinétiques

exemple, les concentrations plasmatiques de nébivolol augmentent lors d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 (paroxétine, fluoxétine, quinidine...)

➤ Interactions pharmacodynamiques

- **Antiarythmiques de classe I et III ou inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque** (vérapamil, diltiazem) : risque de majoration des effets inotropes et d'augmentation du temps de conduction auriculo-ventriculaire avec risque de bloc auriculo-ventriculaire.
- **Inhibiteurs calciques à tropisme vasculaire (dihydropyridines) et autres anti-hypertenseurs** : augmentation du risque d'hypotension, et d'altération de la fonction ventriculaire gauche en cas d'insuffisance cardiaque
- **Agonistes alpha-adrénergiques vasoconstricteurs** : risque de crises hypertensives.
- **Antidépresseurs et antipsychotiques (famille des tricycliques, barbituriques, phénothiazines)** : potentialisation des risques d'hypotension orthostatique induite par ces médicaments
- **Insuline et antidiabétiques oraux** : l'utilisation d'un β -bloquant peut masquer les symptômes d'une hypoglycémie (palpitations, tachycardie, horripilation)

Contre-indications

- **Bloc auriculo-ventriculaire** => perturbation ou une interruption de la conduction de l'excitation entre les oreillettes et les cavités du cœur
- **Asthme**
- **Maladie de Raynaud**

Simvastatine : statine

- **inhibiteur de l'HMG-CoA réductase** :

enzyme limitante pour la **synthèse hépatique du cholestérol**

+ stimulation de l'expression des **récepteurs aux LDL**, permettant leur entrée dans la cellule cible

➤ Au niveau biologique, les statines :

diminuent le cholestérol total, le LDL, les triglycérides, les VLDL

augmentent légèrement le HDL

- **Effet stabilisant de la plaque d'athérome**, amélioration de la dysfonction endothéliale.

diminuent l'inflammation et le stress oxydant et augmentent l'activité de la NO synthase endothéliale

➤ Les statines améliorent les fonctions endothéliales et stabilisent la plaque athéromateuse

- **Au total : effet préventif sur les maladies cardiovasculaires** et représentent les seuls traitements hypolipémiants à avoir montré un bénéfice sur la **mortalité totale**

➤ Médicaments CI

CYP3A4 (simvastatine/atorvastatine) et ~CYP2C9 (fluvastatine/rosuvastatine)

- **Antifongiques azolés:** Itraconazole/Kétoconazole/Posaconazole/Voriconazole
- **Macrolides:** Erythromycine/Clarithromycine/Télithromycine
- **Inhibiteurs de protéases du VIH** (tels que nelfinavir)
- **Ciclosporine**
- **Gemfibrozil**

➤ CI

Affection hépatique évolutive et ou élévation prolongée des transaminases

Myopathie

Femme enceinte ou qui allait

Nifédipine : **inhibiteur calcique** (dihydropyridines)

- Bloqueurs des canaux calcique de type L voltage-dépendant : (favorise la conformation fermée des canaux) et inhibition du passage transmembranaire (de l'extérieur vers l'intérieur) de Ca^{++} dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux
→ **relaxation des fibres musculaire lisses** → **vasodilatation**
- **Action cardiaque :**
 - Effets inotrope et chronotrope négatifs : **diminution de la consommation myocardique en O_2**
 - Effet chronotrope négatif : augmentation de la durée de diastole et perf coronaire et **augmentation apports myocardiques en O_2**
- **Effet vasculaire anti-angoreux :**
 - **Coronarodilatateur** : augmentation apports myocardiques en O_2
 - Vasodilatateur periph artériel > veineux : diminution de la consommation myocardique en O_2
- **Effet anti-hypertenseur:** diminution de la résistance vasculaire par vasodilatation artériolaire

Cas particulier Vérapamil / Diltiazem

- **Action antiarythmique (classe IV)**

⚠ Interactions médicamenteuses +++

- **Ciclosporine** (inhibition métabolisme de la ciclosporine)
- **α -bloquants** (risqué hypotension majoré)
- **Anti-arythmiques** => risque de ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire (surveillance clinique et contrôle ECG)
- **Médicaments bradycardisants**: antiarythmiques de classe Ia, des bêta-bloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de la digoxine
- **Beta bloquants** => (indication IC)(concerne le bisoprolol, le carvedilol, le métoprolol et nébivolol) : effet inotrope négatif avec risque de décompensation de l'IC

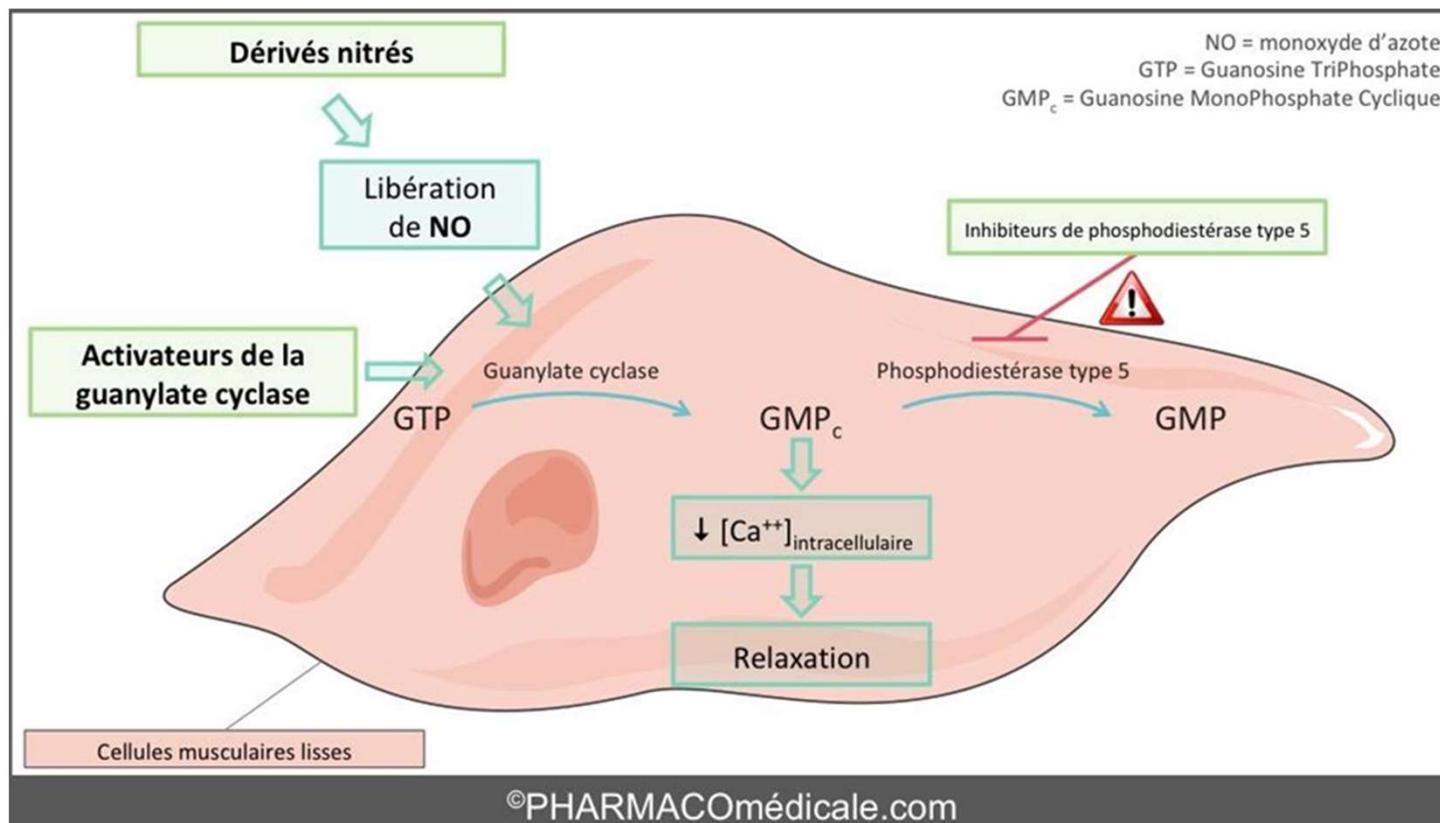
Contre-indications

- **Bloc auriculo-ventriculaire** => perturbation ou une interruption de la conduction de l'excitation entre les oreillettes et les cavités du cœur
- **Insuffisance cardiaque**
- **Hypokaliémie**

Les **dérivés nitrés** sont des prodrogues sources de **monoxyde d'azote (NO)**, augmentant les concentrations intracellulaires de GMPc.

Ils agissent sur les cellules musculaires lisses, en dilatant préférentiellement les veines par rapport aux artères.

Leur effet antiangineux résulte donc à la fois d'une **diminution de la consommation en oxygène myocardique et d'une redistribution du débit coronaire.**



- **Molsidomine** : apparenté au dérivés nitrés (sydnonimine) **antiangoreux**
 - propriétés vasodilatatrices veineuses et coronaires améliorant l'apport en oxygène au myocarde
 - sans effet d'accoutumance significatif.
- **Trinitrine** : dérivé nitré d'action immédiate par voie sublinguale **vasodilatateur donneur de NO**.
- La trinitrine subit un **important effet de premier passage hépatique** expliquant les formes galéniques sublinguales d'action rapide pour le traitement aigu, et transdermique pour le traitement chronique.
- La prise continue de dérivés nitrés est associée à une diminution très rapide (quelques heures) de l'amplitude de la plupart de leurs effets, **c'est le phénomène de tolérance**, nécessitant la réalisation de fenêtres thérapeutiques.
- L'effet indésirable principal fréquent est la survenue de **céphalées, et l'hypotension artérielle orthostatique**.

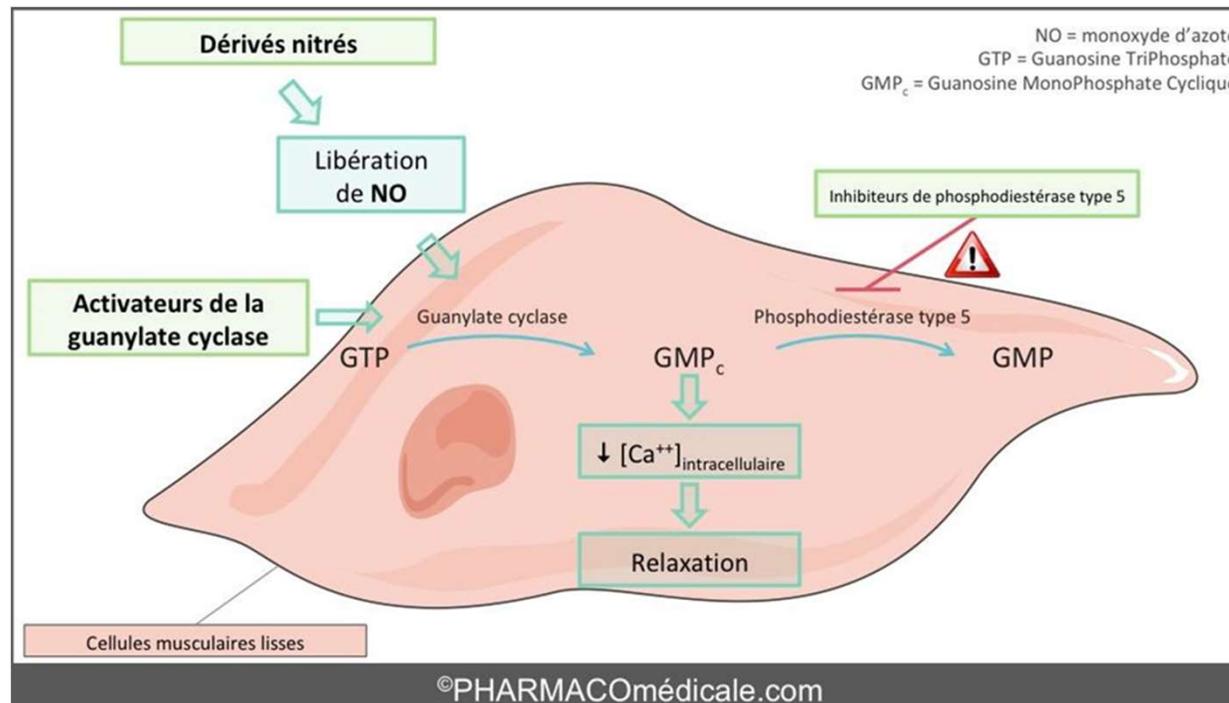
Question 5 : A quelles classes thérapeutiques appartiennent les spécialités prescrites à Monsieur H ? Préciser, pour chacune d'entre elles, leur mécanisme d'action, leur action pharmacologique et les interactions médicamenteuses potentielles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- **DÉRIVÉS NITRÉS + MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS => RISQUE MAJORÉ D'HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE (À PRENDRE EN COMPTE)**

Question 6 : Monsieur H se plaint d'impuissance sexuelle. Il a bien sûr entendu parler du VIAGRA® (Sildénafil) et demande à son cardiologue de lui en prescrire. Cette impuissance peut-elle être d'origine iatrogène ? Justifier votre réponse. Quelle va être l'attitude du cardiologue ?

- **IMPUISSANCE = EFFET IATROGENE POTENTIEL DES BETABLOQUANTS**
- **SILDENAFIL (inhibiteur de la phosphodiesterase 5) + DÉRIVÉS NITRÉS**
 - **CONTRE INDICATION**
 - **Risque d'hypotension brutale (effet synergique : vasodilatation +++) -> aggravation de l'ischémie myocardique -> accident coronarien aigu**



Question 7 : Le dernier bilan biologique de Monsieur A, montre une valeur du cholestérol-LDL de 5,4 mmol/L malgré le traitement par ZOCOR®. Le cardiologue décide d'augmenter la posologie du ZOCOR® à 40 mg/j.

Quels sont les principaux effets indésirables à craindre avec le ZOCOR® et quels sont les signes d'alerte ? Quelle surveillance biologique s'impose à la prescription de ce médicament ?

Principaux effets indésirables à craindre avec les statines : **Rhabdomyolyse (-> IRA par précipitation de la myoglobine) et **Cytolyse hépatique****

Rhabdomyolyse: statines freinent la synthèse du cholestérol et provoquent la rupture des membranes, surtout dans les muscles en étirement-contraction permanents.

- **Signes d'alerte** = myalgies diffuses, crampes, faiblesse musculaire
- **En cas de signes cliniques évocateurs** : dosage **CK**
 - si > **5N** -> STOP ttt (contrôler fonction rénale et doser CK à J15. si tjrs élevée penser à une autre cause)
 - Si $\leq 5N$ -> continuer le ttt + surveillance régulière de la CK
- Pas de surveillance de la CK en l'absence de signe évocateur
- Pas de dosage de la CK avant mise sous ttt SAUF si :
 - douleur musculaire préexistante
 - IRC modérée à sévère
 - Hypothyroïdie
 - ATCD personnels ou familiaux de myopathie génétique
 - Alcoolodépendance
 - âge > 70 ans
 - Ne pas débuter un ttt si CK > 5N

Question 7 (suite)

Principaux effets indésirables à craindre avec les statines : **Rhabdomyolyse** (-> IRA par précipitation de la myoglobine) et **Cytolyse hépatique**

Cytolyse hépatique :

- **Surveillance hépatique : ALAT**
 - avant traitement
 - 2 mois après l'instauration du traitement ou après toute augmentation de posologie
 - puis 1 fois / an si ALAT < 3N
- Si ALAT élevées mais < 3N : continuer le ttt et recontrôler 4 à 6 semaines plus tard
- **Si ALAT ≥ 3N : STOP** ttt ou diminution poso. Contrôle 4 à 6 semaines plus tard. Essai réintroduction possible si retour à la normale

Soudainement une nuit le patient ressent une vive douleur ascendante au niveau du bras gauche. Le SAMU est alerté et Monsieur A arrive **4 heures après avoir ressenti les douleurs** au service de cardiologie interventionnelle pour prise en charge d'un **SCA-ST+**. La valeur de la **troponine Ic** sérique réalisée en urgence est de **4,7 µg/L** (valeur usuelle **< 0,15 µg/L**).

Question 8 : Commenter le résultat de la troponine Ic mesurée lors de l'admission du patient à l'hôpital. Quel est l'intérêt de ce marqueur dans le cas d'un SCA-ST+ (vous donnerez notamment la cinétique de ce marqueur) ?

Dans le cas présent, la valeur de la Tnlc est élevée ce qui est **classique 4 h après l'apparition des douleurs** [(NB : si négative, refaire le dosage 6h + tard)]

La troponine I n'a qu'une **seule isoforme exprimée dans le cœur (Tnlc)** [possédant une séquence supplémentaire de 31 aa à l'extrémité N-terminale => dosage immuno rapide et fiable] => **totale spécificité cardiaque**

Cinétique dans l'IDM : délai d'apparition 4-8 h, pic à 24 h, normalisation : 5-10 j d'où diagnostic rétrospectif possible

La mesure de la Tnlc n'est ici pas utile au diagnostic proprement dit car la clinique et l'ECG sont suffisamment nets pour qu'un traitement soit débuté sans avoir besoin de la valeur de la Tnlc. Cette valeur de départ servira à apprécier l'efficacité (ou pas) de la thérapeutique choisie : classiquement en cas de réussite de la thérapeutique, en dehors de toutes complications supplémentaires, on s'attend à une décroissance de la la Tnlc de 1/2 en 24 h. [NB : Peut aider au diagnostic de la réussite de la technique de reperfusion (surtout pour thrombolyse)]

Réf : « Cœur-vaisseaux » SCA. Tableau synthétique de la cinétique des marqueurs cardiaques dans IDM
Connaître les caractéristiques principales des signes cliniques d'un IDM : ED

Attention +++ : revoir la Tnlus : apparition dès la **2^{ème}** h après les douleurs (cinétique **3 h** après) : gain de temps (ici, cela n'aurait pas changé l'interprétation)

Question 9 : expliquer les modifications de prescription. A quelles classes thérapeutiques appartiennent les spécialités nouvellement prescrites à Monsieur A.?

Préciser, pour chacune d'entre elles, leur mécanisme d'action et leur action pharmacologique.

- Prise en charge du post-IDM => traitement de type **BASIC : β bloquant + anti-agrégant plaquettaire + statine + IEC + Contrôle des facteurs de risque**
- Substitution du Nadolol par le Metoprolol : beta bloquant cardiosélectif sans ASI indiqué en post IDM
- Introduction du clopidogrel : **antagoniste de l'ADP** (médiateur de l'agrégation plaquettaire), inhibant la liaison de l'ADP à son récepteur plaquettaire, en association avec l'aspirine pendant la première année, suite à la pose d'un stent actif
- Ajout du Captopril, **IEC**, action anti-hypertensive et vasodilatatrice, réduisant la post et la pré-charge cardiaque, prévention à moyen et long terme : diminution du remodelage ventriculaire et de la survenue d'une insuffisance cardiaque
- Substitution de la simvastatine par la rosuvastatine : activité supérieure sur la réduction du LDL cholestérol et plus facilement maniable car moins d'interactions médicamenteuses (non métabolisée par CYP 3A4). ATTENTION nécessite une demande d'accord de prise en charge préalable auprès de l'organisme d'assurance maladie du patient avant toute initiation.
- **Contrôle des facteurs de risque**

UE 90 CV-dyslipo cas n°2

Monsieur T, âgé de **65 ans**, qui vient de prendre sa retraite décide d'aller voir un médecin pour faire un bilan de santé. Il mesure **1m76** et pèse **85 kg**. Il est **fumeur** mais ne **consomme pas d'alcool** et sa tension artérielle est de **135/65 mm Hg**. Il ne présente aucun antécédent médical personnel notable et ne suit aucun traitement médicamenteux.

Sur le plan familial, il est noté que son père est décédé à **84 ans d'un infarctus du myocarde** et sa **fille** unique présente une **hypertriglycémie** mais il n'en connaît pas l'origine.

Les examens biochimiques, réalisés **après 12 h de jeûne**, donnent les résultats suivants :

Aspect du sérum : **lactescent**

Pl Glucose : 4,6 mmol/L N ; Sg HbA1c : 5,2% N

Se Cholestérol total : 5,0 mmol/L N, Se Triglycérides : 3,8 mmol/L ↑,

Se Cholestérol-HDL : 0,8 mmol/L ↓ ;

Se Créatinine : 80 µmol/L N

Se TSH : 20 pmol/L N

L'évaluation de son risque cardio-vasculaire par l'outil SCORE2 donne une valeur de **12%** (très haut risque)

1) Interprétez le bilan biochimique. Quelles conclusions en tirez-vous ?

M. T présente **une HTG** qui explique la lactescence du sérum

Le **CT est normal** mais il présente un **C-HDL abaissé (< 1 mmol/L)**. Le calcul du C-LDL par la formule de Friedewald donne un résultat **normal de 2,5 mmol/L** ($CT - (C-HDL + TG / 2.2)$). Il s'agit d'une **HTG de type IV** qui sera à confirmer lors d'un second bilan de contrôle

La **glycémie est normale ainsi que l'HbA1c** ce qui permet d'éliminer une anomalie de l'équilibre glycémique [(HbA1c : reflet des 2 mois précédents)]

La **créatininémie est normale (H : 60-115 μ mol/L)** et l'estimation de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault donne une **clairance normale à 98 ml/min** ce qui exclut un trouble de la fonction rénale. ($1.23 \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créat}$)

La TSH est normale (1,8-36 pmol/L) donc fonctionnement thyroïdien normal

Le calcul de son RCV donne une valeur correspondant à un **très haut risque : l'âge et le tabac sont responsables de cette valeur élevée**

2) Quel est le mécanisme à l'origine de la valeur du cholestérol-HDL ?

Il est habituel d'observer une baisse du C-HDL lors d'une HTG (et donc des lipoprotéines riches en TG (LRT) ici les VLDL). Cette baisse est la conséquence d'une augmentation du transfert de lipides sous l'effet de la **CETP entre les HDL et les VLDL**. Les TG des VLDL sont transférés des VLDL vers les HDL tandis que le cholestérol est transféré des HDL vers les VLDL **d'où la chute du C-HDL**.

Question difficile...mais sélective si elle tombait !

Penser à revoir rapidement (?) le métabolisme des LP : au moins les grandes caractéristiques de chaque LP... pour les QCS-M !

3) Quel diagnostic étiologique proposez-vous ?

Il faut éliminer une cause d'HTG **secondaire** :

- **Médicamenteuse** : aucun traitement (thiazidiques, beta-bloquants, oestrogènes, tamoxifène GC, isotrétinoïne, ARV (IP, INNRT), antipsychotiques, cholestyramine).
- **Diabète** : absence
- **Insuffisance rénale** : fonction rénale normale
- **Syndrome néphrotique** : aucun œdème et le + souvent ↑ CT et TG
- **Alcoolisme** : le patient ne consomme pas d'alcool
- **Une hypothyroïdie** : TSH normale. Toutefois à noter que l'hypothyroïdie est avant tout responsable d'une hyperlipidémie mixte ou d'une hypercholestérolémie isolée
- Enfin, la **surcharge pondérale** (IMC : 27.4 kg/m²)(poids/taille²) constitue une circonstance favorisante mais ne peut être retenue comme une étiologie (tous les sujets en surcharge pondérale ne font pas d'HTG)

Il s'agit donc probablement d'une **dyslipidémie génétique**. Les 2 plus fréquentes sont :

- **L'hyperlipidémie familiale combinée : mixte**, fortement athérogène, qui est caractérisée par des phénotypes variables chez plusieurs membres de la famille (hyperchol, mixte ou IV)
- **L'HTG familiale** : tous les sujets touchés dans la famille ont un type IV (+ rarement un V). Ceci semble être le diagnostic le plus favorable puisque la fille unique du patient présente une HTG

Ce contexte plaide en la faveur d'une prise en charge préventive efficace de ce patient.

Pas facile non plus ! Ne jamais négliger les causes secondaires à l'origine de pathologies
Ex : diabètes

4) Le traitement suivant est prescrit : Fénofibrate 145 mg : 1 cp le soir

Quelle est la classe médicamenteuse du fénofibrate, citer ses mécanismes d'action, sa surveillance et ses principaux effets indésirables. Un autre traitement aurait-il pu être prescrit ?

- Classe pharmacologique : **fibrates**
- Mécanisme d'action : complexe, intra-cellulaire

Stimulation du PPAR α qui active l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme des **TG** :

- gènes codant pour les enzymes impliquées dans le **catabolisme intracellulaire des acides gras** (FAT, FATP, enzymes de la bêta-oxydation mitochondriale et lysosomiale) : inhibition de la synthèse des VLDL-triglycérides. Diminution des concentrations des **TG plasmatiques**

- stimulation de l'expression de la **lipoprotéine lipase** et inhibition de celle de l'**apolipoprotéine CIII** : augmentation de la lipolyse des triglycérides, des VLDL et des chylomicrons. Diminution des concentrations des **TG plasmatiques**

- augmentation des concentrations de **HDL-cholestérol** en stimulant l'expression des gènes de l'**apo AI** et de l'**apo AII** et en diminuant le transfert des esters de cholestérol des HDL vers les VLDL.

4) suite

- **Principaux effets indésirables**
 - Troubles digestifs
 - toxicité hépatique avec cytolyse
 - toxicité musculaire avec myalgies, myosite, crampes, faiblesse musculaire rhabdomyolyse. Toxicité augmentée si IR préexistante, hypoalbuminémie
 - pancréatite
 - lithiase biliaire
- **Surveillance**
 - hépatique : ALAT/ASAT avant mise sous ttt puis tous les 3 mois pendant 12 mois puis régulièrement (1/an). **Stop si transaminases > 3N**
 - musculaire : CK si signes évocateurs. **Stop si CK > 5N**
 - Rénale : créat pendant les 3 premiers mois puis périodiquement
- **Autre traitement possible** : statine, oméga-3 (efficacité modeste sur TG dans les 2 cas)

UE 90 ED CV-Dyslipo cas n°3

Madame D, 72 ans, consulte aux urgences car depuis quelques temps, elle se sent **essoufflée** lorsqu'elle prend son vélo pour aller faire ses courses et cet essoufflement s'est majoré ces derniers jours. Dans ses antécédents, on note un **cancer du sein traité par chimiothérapie et radiothérapie** à l'âge de 59 ans, une **hypertension artérielle traitée**. Il n'y a **pas d'intoxication alcool-tabagique**. Elle mesure **1m62** pour **59 kg** et pratique régulièrement le cyclisme.

L'examen pulmonaire rapporte des crépitations aux bases. La tension artérielle est à **120/60 mm Hg**, la fréquence cardiaque à 82 bpm et le médecin perçoit un bruit de galop à l'auscultation cardiaque. Le tracé ECG est normal sans trouble du rythme.

Le bilan biologique est le suivant :

Ionogramme sanguin :

PI Sodium : 137 mmol/L N ; PI Potassium : 4,5 mmol/L N ; PI Chlore : 104 mmol/L N

PI CO2 total : 26 mmol/L N ; Se Protides : 76 g/L N ; PI Créatinine : 80 µmol/L N

Numération + plaquettes

Sg Globules blancs : 6,9 G/L N ; Sg Globules rouges : 4,1 T/L ≈ N

Sg Hémoglobine : 100 g/L ↓

Sg Hématocrite : 32 % ↓

Sg Volume globulaire moyen : 89 fl N Sg TGMH : 28,4 pg N Sg CCMH : 33 % N

Sg Plaquettes : 350 G/L N

1) Quelle est l'origine la plus probable de l'essoufflement ? Citez les arguments cliniques et biologiques qui permettent de retenir cette hypothèse. Quelle est l'origine de la pathologie sous-jacente ?

Décompensation IC gauche

Bruit de galop = 3^{ème} bruit cardiaque
Produit par la rencontre entre le flux sanguin venant de l'oreillette gauche et un résidu de sang important dans le ventricule gauche

Arguments cliniques : aggravation d'une dyspnée chronique, crépitations à l'auscultation pulmonaire, bruits de galop à l'auscultation cardiaque. Décompensation en lien avec l'anémie (cf bio).

Arguments bio : on ne note aucune anomalie électrolytique ni acido-basique (Na, K, Cl, CO2T normaux).

Le calcul de la clairance de la créat donne **52 ml/min** ($1,04 \times (140-72) \times 59 / 80$) ce qui traduit une **IR vraisemblablement chronique à rapprocher de l'HTA**.

On note des Prot **N** avec un Ht **diminué** : discordance expliquée par la valeur abaissée de l'Hb. Cette diminution n'est **pas due à une hémodilution** (Prot N). La patiente présente une **anémie** (Hb basse) **normochrome normocytaire** (VGM, TGMH, CCMH N) ce qui est cohérent avec l'hypothèse d'une IRC.

Enfin la numération des leucocytes et plaquettes est N.

En fait, l'anémie sera à l'origine de la décompensation de l'IC de cette patiente.

Origine probable de l'IC : traitement du Kc du sein par **anthracyclines, HTA**

Des examens complémentaires sont demandés et donnent les résultats suivants :
PI Tnlc : 0,01 µg/L (Valeur usuelle < 0,04 µg/L); Se CRP : 2 mg/L
PI BNP : 560 pg/mL (Valeur usuelle < 100 pg/mL)

2) Quelle(s) conclusion(s) pouvez-vous tirer des ces résultats ? La demande de ces examens était-elle justifiée ?

Le BNP est **élevé** et > au seuil de 400 pg/mL ce qui confirme que la dyspnée de cette patiente est **liée à une IC**.

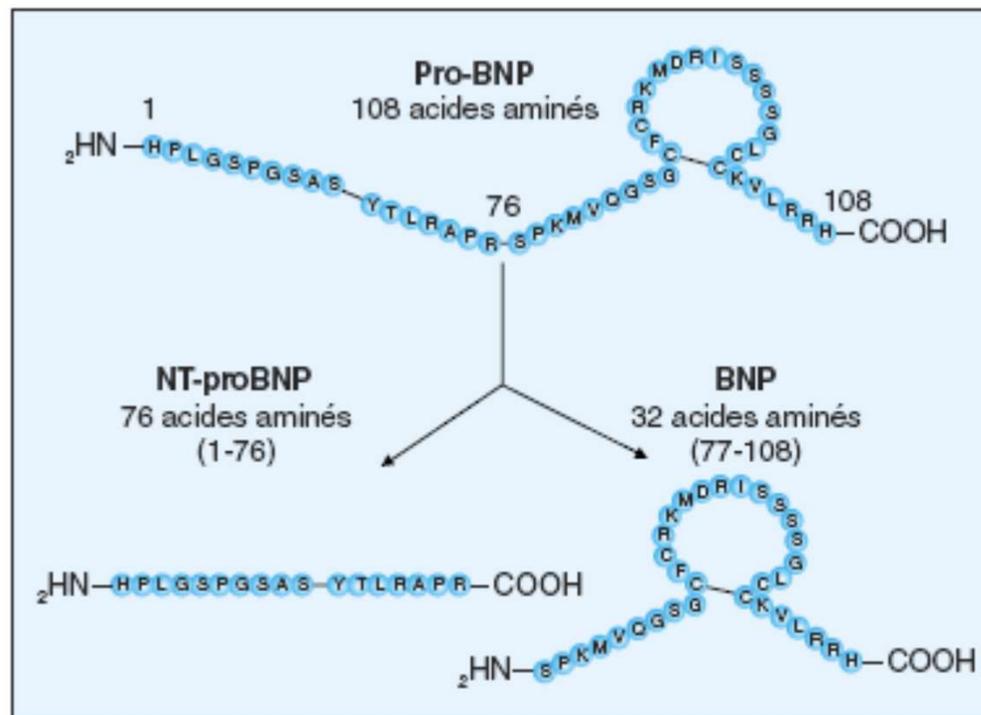
Il n'y a aucun contexte (clinique, ECG) d'ischémie cardiaque, le dosage de la TnlC était **inutile**.

Il n'y a pas non plus de signes évoquant une infection (leuco N) et le dosage de la CRP n'était donc **pas nécessaire**.

3) Quel est le mécanisme de la production du BNP dans le contexte pathologique de cette patiente ? La mesure du NT-proBNP à la place du BNP aurait-elle apporté des renseignements plus précis ? Justifiez votre réponse.

Pathologies ventriculaires (hyperpression, étirement des fibres musculaires) \Rightarrow Stimulation ++ de l'expression du gène codant le BNP \Rightarrow Synthèse et sécrétion *de novo* du BNP (pas de vésicules de stockage) \Rightarrow Augmentation de la concentration sanguine du BNP

Le NT-pro-BNP (inactif) est libéré dans la circulation en même temps que le BNP (protéolyse du pro-BNP) en quantité équimolaire. Donc renseignements identiques pour l'interprétation physiopathologique



4) Quels sont les principaux effets physiologiques du BNP ?

Liaison à des récepteurs (NPR-A et NPR-B) \Rightarrow action biologique

ANP et BNP luttent contre toute inflation hydrosodée et/ou toute HTA :

- \uparrow de la perméabilité vasculaire
- Induction d'une vasodilatation
- \downarrow du SRAA
- \uparrow du DFG
- \uparrow de la diurèse et de la natriurèse

Conseil : ne jamais négliger la physio \rightarrow se faire des rappels rapides

5) Quel sera le traitement entrepris en urgence ?

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure



- **Oxygénothérapie** pour maintenir la SaO₂ > 90 %
- Arrêt de tout médicament inotrope négatif (β-bloquants contre-indiqués)
- **Diurétiques de l'anse par voie IV** avec compensation des pertes potassiques
- **Dérivés nitrés par voie IV** (vasodilatateur surtout veineux donc diminution de la précharge), isosorbide dinitrate (Risordan®) si tension artérielle systolique > 90 mmHg sans signes d'hypotension
- Anticoagulation préventive (HBPM ou HNF)
- Inotropes + : **UNIQUEMENT** si patient ne répond pas aux traitements précédents et/ou en choc cardiogénique. Ils augmentent le risque de survenue d'arythmie auriculaire et ventriculaire, et nécessitent une surveillance clinique, tensionnelle et ECG continue.
dopamine, dubutamine, levosimendan (Zimino®)

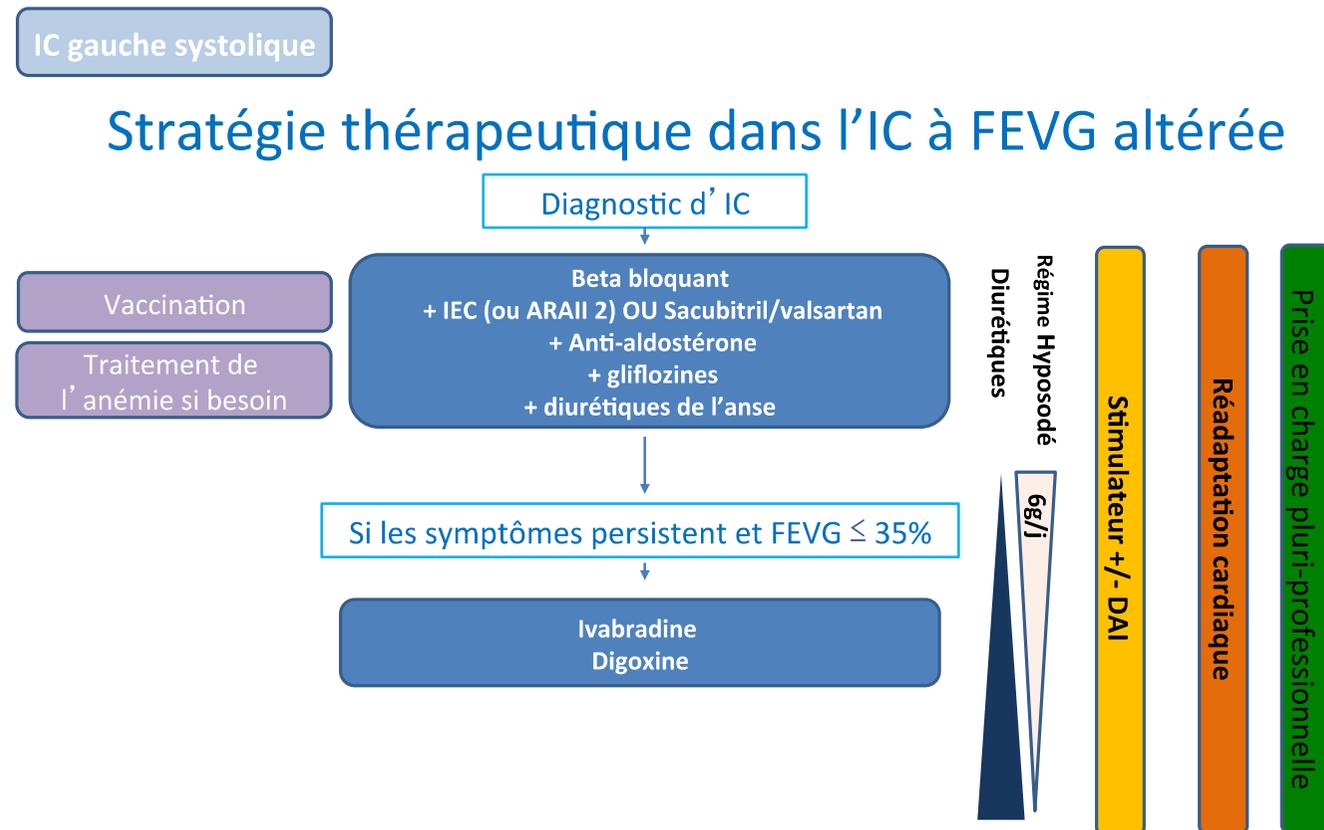
6) Quel traitement devra être prescrit à la sortie de la patiente ? Selon quelle classification ?

Traitement non pharmacologique

- Régime pauvre en sel (6g/24h) sans restriction stricte
- Attention aux médicaments riches en sel (cp effervescents, eaux gazeuses)
- Régime méditerranéen
- Sevrage alcool/tabac
- Réduction des FRCV
- Mesure du poids (1-2/sem chez patients stable et 2-3/sem si stade III-IV NYHA)=>consultation si prise poids 2-3kg sur quelques jours
- Prescrire activité physique adaptée: marche/natation/cyclisme/jardinage. Ex : stade III NYHA : équivalent 3x1h ou 6x30min de marche
- ± réadaptation cardiaque à l'effort

6) suite

Traitement pharmacologique



- IEC / ARA II (candesartan, valsartan, losartan) : diminution pré et post charge, diminution remodelage ventriculaire
- Beta-bloquants (AMM : métoprolol, bisoprolol, nebivolol, carvedilol) : diminution de l'activation du système sympathique



Stratégie thérapeutique

STADE NYHA



Vaccinations antigrippale et antipneumococque : médecin traitant

Traitement selon les symptômes

Diurétiques (courte période), si signes congestifs : médecin traitant

Traitement de la cardiopathie sous-jacente

Traitement de la cardiopathie sous-jacente si elle existe : HTA, insuffisance coronarienne, diabète

Traitement des facteurs déclenchants

- **Contrôle FC (β -bloquant ou vérapamil)** : médecin traitant et/ou cardiologue
- **Traitement FA (ACO, digoxine, amiodarone ; Anti-arythmiques classe 1 et sotalol contre-indiqués)** : médecin traitant et/ou cardiologue
- **Traitement des infections** : médecin traitant
- **Corriger l'anémie**: médecin traitant
- **S'assurer de l'observance thérapeutique et rechercher l'automédication**: médecin traitant

Prise en charge complètement différente de l' IC systolique

7) Quelle est la place de la mesure du BNP dans le suivi thérapeutique de cette patiente ?

L'HAS en 2010 donne les recommandations suivantes :

Dans le cadre du suivi thérapeutique des patients, plusieurs situations doivent être distinguées :

- Chez l'IC **stable** sous traitement optimal, la répétition des dosages des peptides natriurétiques **n'est pas indiquée**
- En cas de **suspicion clinique** de décompensation de l'IC chronique, le dosage des peptides natriurétiques peut aider à orienter la démarche diagnostique et thérapeutique (nda : diurétiques). Si l'on dispose d'une valeur mesurée chez le patient stable, seule **sera considérée comme significative une augmentation d'au moins 50%**
- Devant un tableau clinique typique de décompensation, une consultation cardiologique ou une hospitalisation s'imposent dès que possible sans réalisation préalable d'un dosage des peptides natriurétiques