

VIE DE L'ACADÉMIE

Compte rendu du colloque « Maladies cardiométaboliques, tous concernés » ☆,☆☆

Cardiometabolic diseases, everyone is concerned

Aude Rambaud

IHU ICAN, hôpital Pitié-Salpêtrière, pavillon Claude-Bernard, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Disponible sur Internet le 6 février 2025

Des maladies méconnues

Encore peu connu du grand public, le terme cardiométabolique désigne l'ensemble des maladies cardiovasculaires et du métabolisme (diabète, hypercholestérolémie, obésité, stéatohépatite liée à un dysfonctionnement métabolique, maladies cardiaques, vasculaires ou encore rénales) exposant au risque de morbidité ou mortalité cardiovasculaire. Ces maladies sont liées au vieillissement, au mode de vie occidental, à l'alimentation, à la pollution, la sédentarité : on peut parler d'épidémie. Mais il n'y a pas de fatalité et des

nouvelles thérapeutiques permettent aujourd'hui de lutter efficacement contre ces maladies. « Il y a une situation un peu paradoxale, rappelle le Pr Stéphane Hatem, directeur de l'IHU ICAN ; d'un côté, nous avons des maladies graves qui sont la seconde cause de mortalité en France, et, de l'autre, une certaine méconnaissance, ou minimisation des risques, par les patients ».

Soixante-cinq pour cent, c'est la proportion de Français qui n'avaient jamais entendu parler de la notion de maladie cardiométabolique lors du dernier baromètre de l'IHU ICAN datant de septembre 2024¹ « Le regard des Français sur les maladies cardiométaboliques ».

☆ Colloque du 28 novembre 2024 : « Maladies cardiométaboliques, tous concernés » organisé par l'Académie nationale de médecine, l'IHU ICAN et l'institut thématique physiopathologie, métabolisme et nutrition de l'Inserm. Lieu : Académie nationale de médecine.

☆☆ « Maladies cardiométaboliques, tous concernés » ; le colloque coorganisé par l'Académie nationale de médecine, l'IHU ICAN et l'institut thématique physiopathologie, métabolisme et nutrition de l'Inserm, a réuni pour la première fois tous les acteurs mobilisés contre les maladies cardiométaboliques ; chercheurs et cliniciens de plusieurs disciplines, agences de santé, industriels ou encore patients.

Adresse e-mail : aude.rambaud@yahoo.fr

Un gigantesque enjeu de santé publique

¹ Enquête IFOP pour l'IHU ICAN, septembre 2024, « Le regard des Français sur les maladies cardiométaboliques », menée auprès de 1006 personnes de plus de 18 ans représentatives de la population française.

Le défi est immense. Les maladies cardiovasculaires sont la seconde cause de mortalité en France et plus de 15 millions d'individus sont à haut ou très haut risque cardiovasculaire [1]. La prévalence de l'hypercholestérolémie en population générale est de 29,7 % [2], celle du diabète 9,9 % [3] et le nombre de personnes obèses a plus que doublé entre 1997 et 2024, avec désormais 18 % de la population adulte concernée [4]. En outre, les Français sont inégalement exposés à ces risques, selon leur catégorie socioéconomique [5]. Mais surtout, ces maladies sont à considérer comme un tout car elles sont largement intriquées. « Une personne atteinte de diabète de type 1 qui développera une complication rénale présentera un risque plus élevé de décès d'origine cardiaque, illustre le Pr Christian Boitard, secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine ». Le Pr Vlad Ratziu, service de gastro-entérologie et hépatologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, chercheur à l'IHU ICAN parle même de « constellation » en évoquant le foie. « Il est au cœur d'un système interconnecté d'organes. L'insulinorésistance favorise l'apparition de la maladie stéatohépatique d'origine métabolique (MASH), qui elle-même favorise en retour le développement du diabète, de l'hypertension artérielle ou encore de l'athérosclérose », décrit-il. L'amélioration des connaissances permet une meilleure prise en compte de ces interconnexions.

Prévenir plutôt que guérir

Tous les acteurs s'accordent sur l'importance de la prévention primaire pour freiner cette épidémie. Les facteurs de risque modifiables sont bien connus ; tabagisme, alimentation grasse et sucrée, consommation excessive d'alcool ou encore sédentarité. Le baromètre IHU ICAN révèle d'ailleurs que deux tiers des Français connaissent l'importance d'une pratique régulière d'activité physique, ainsi que d'une alimentation équilibrée. Cette prise de conscience, ils la doivent entre autres aux campagnes de prévention des agences de santé. À l'image, des actions menées par Santé publique France. Anne-Sophie Joly, fondatrice du Collectif national des Associations d'obèses rappelle toutefois qu'il ne s'agit pas que de responsabilités personnelles. « L'alimentation, la sédentarité, le stress... On ne peut pas reprocher tous ces maux à la population. L'obésité est aussi la conséquence de la transformation des aliments, de la publicité, des sucres cachés, de la pollution... Il faut s'attaquer tous ensemble à ces problèmes ». Peut-être aussi que promouvoir une éducation à la santé dès le plus jeune âge, à l'école, aurait un véritable impact en santé publique ?

Mais surtout, rien ne pourra se faire sans un engagement fort des professionnels de santé. Dans le dernier baromètre IHU ICAN, 71 % des personnes interrogées plébiscitaient leur médecin comme source d'informations sur les maladies cardiométaboliques. À ce titre, les bilans de prévention proposés par la CNAM à différents âges sont l'occasion de faire un point sur les habitudes de vie et l'environnement des patients. « Les facteurs de risque sont à rechercher systématiquement dans la population et il faut mobiliser autour des interventions non médicamenteuses, le sport, la nutrition ; c'est efficace, dénué d'effets indésirables, et peu coûteux », insiste le Dr Catherine Grenier, directrice des assurés (CNAM). Un meilleur dépistage de ces mala-

dies est également indispensable pour des prises en charge plus précoces. D'après les chiffres de la CNAM rapportés par Catherine Grenier, 28 % des diabétiques sont diagnostiqués à l'occasion d'une complication, 23 % des insuffisants cardiaques le sont à cause d'une exacerbation aiguë ou encore 30 % des dialyses sont démarrées en urgence chaque année faute d'un dépistage suffisant de l'insuffisance rénale.

L'Union européenne s'y met aussi. Avec son programme JACARDI doté de 54 millions d'euros, elle soutient des projets pilotes destinés à renforcer la prévention et à être généralisés en cas de succès. Parmi eux, trois sont portés par Santé publique France avec par exemple un projet de dépistage de l'hypertension artérielle en pharmacie et autres lieux publics.

Le cas de l'hypercholestérolémie familiale

L'hypercholestérolémie familiale est un cas d'école en matière de dépistage. Cette maladie héréditaire touche environ un enfant sur 250 à la naissance [6]. Elle se caractérise par l'accumulation de LDLc dans le sang dès la naissance et tout au long de la vie, ce qui entraîne des accidents cardiovasculaires précoces. « En l'absence de traitement, un premier accident survient en moyenne à 47 ans avec ensuite un risque de récurrence doublé par rapport au reste de la population », explique Lionel Ribes, président de l'Association nationale des hypercholestérolémies familiales et lipoprotéines. Se pose donc la question cruciale du dépistage de cette maladie. « Actuellement, il est théoriquement proposé aux enfants d'une personne ayant fait un infarctus ou un AVC de façon précoce mais cela n'est pas satisfaisant, impliquant d'attendre un drame. Et cette stratégie permet de détecter seulement 20 % des cas environ. Nous pouvons faire beaucoup mieux, à l'image de certains pays européens. C'est pourquoi nous recommandons un dépistage systématique de cette maladie ». Une demande a été déposée auprès de la HAS.

Une prise en charge optimale ?

À en croire les chiffres présentés au cours du colloque, non, la prise en charge ne semble pas optimale pour un grand nombre de patients. Plusieurs leviers à activer ont été identifiés et pourraient changer la donne.

Le premier levier est un meilleur respect des recommandations de prise en charge des patients à risque cardiovasculaire. Le terme « d'inertie » a été employé à plusieurs reprises pour qualifier le manque d'ambition de certains professionnels de santé face à l'absence d'atteinte des objectifs cardiométaboliques dans leur patientèle. Le Pr Bertrand Cariou, directeur de l'institut du thorax, a pris l'exemple du taux de LDLc dont la cible est fixée à 0,55 g/L chez les sujets à haut risque cardiovasculaire [7]. Dans une étude européenne parue en 2023 [8], près de 22 % des patients à risque cardiovasculaire élevé à très élevé ne recevaient aucune thérapie hypolipémiante, et 80 % des patients n'étaient pas aux objectifs de LDLc recommandés. La Fédération française des diabétiques contribue également à cet état des lieux. Sa dernière étude en date ADHÉRECO, pas encore publiée, a eu pour objectif

d'évaluer chez des personnes atteintes de diabète de type 2, le respect des dernières recommandations de prise en charge de la HAS (2024). Parmi les 1517 patients interrogés, 20 % ne connaissaient pas leur tension et 40 % ignoraient s'ils présentaient une hypercholestérolémie. Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, trois quarts n'étaient pas sous statine, et il manquait un agoniste de GLP-1 ou inhibiteur de SGLT-2 chez 66,5 % d'entre eux. « Une majorité de patients est sous-traitée par rapport aux recommandations alors même que l'observance mesurée dans cette étude est bonne », clarifie le Dr Jean-François Thébaud, cardiologue et vice-président en charge du plaidoyer de la Fédération française des diabétiques.

Des parcours de soins à réinventer

Le second levier est la réorganisation des parcours de soins pour tenir compte des avancées médicales et thérapeutiques. Anne-Marie Armantéras, présidente du Conseil d'administration de l'IHU ICAN, propose de changer de paradigme et de passer à une véritable offre de santé, qui ne soit plus axée uniquement sur les soins.

En effet, la prise en charge doit être globale pour prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque et comorbidités. Prenons l'exemple de la maladie hépatique. « Pour un patient, consulter uniquement un hépatologue serait une perte de chance. Le foie est un organe hyperconnecté et il est nécessaire de reconnaître cela sous réserve que d'autres maladies d'organes ne soient pas diagnostiquées et que la prévention primaire et secondaire soit insuffisante », explique le Pr Vlad Ratziu. C'est pourquoi l'IHU ICAN et l'AP-HP ont développé depuis 2019 un parcours spécifique et pluridisciplinaire pour les patients atteints de MASH, à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Hépatologue, radiologue, cardiologue, diététicien, ou encore diabétologue sont mobilisés pour une évaluation globale du risque hépatique et cardiométabolique.

Trente pour cent, c'est la proportion de patients pris en charge pour une coronaropathie évolutive qu'ils ignoraient alors qu'ils consultaient pour une stéatose hépatique avec fibrose à la clinique MASH de la Pitié-Salpêtrière.

L'obésité bénéficie également d'une prise en charge pluridisciplinaire depuis la création des centres spécialisés obésité en 2012. Et le bénéfice pour les patients est réel d'après le témoignage du Pr Judith Aron-Wisniewsky, service de nutrition – pôle cardiométabolisme de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière/IHU ICAN. « L'obésité touche plusieurs organes et tissus et s'accompagne de complications métaboliques (risque cardiovasculaire, diabète de type 2, stéatopathie, maladie rénale chronique, infertilité...), mécaniques (troubles respiratoires, ostéoarticulaires, reflux gastro-intestinal) mais aussi de problèmes bucco-dentaires, psychologiques... La prise en charge proposée dans ces centres intègre le retentissement médical de l'obésité et la qualité de vie, en prenant en compte l'étiologie de la maladie ou encore la trajectoire du patient. Et cette prise en charge doit être sur le long terme en raison du risque de

reprise de poids par la suite », résume-t-elle. Reste évidemment des points d'amélioration. Anne-Sophie Joly pointe du doigt l'absence de reconnaissance de l'obésité comme maladie chronique faute d'ALD, ou encore l'absence de remboursement des analogues de GLP-1 disponibles en France qui, à raison d'environ 300 € par mois, représente une perte de chance pour de nombreux patients, en particulier les moins favorisés qui payent le plus lourd tribut à l'obésité.

S'appuyer sur le numérique

Un troisième levier est l'utilisation des outils numériques pour améliorer le suivi des patients mais aussi pour mieux prédire les risques et personnaliser les traitements. Le directeur général adjoint de l'AP-HP, le Pr Étienne Gayat, rappelle que les hôpitaux se saisissent de ces nouvelles opportunités numériques avec des propositions de téléconsultations, ou encore avec le déploiement de direct AP-HP qui permet aux médecins libéraux de bénéficier de l'expertise des équipes de l'AP-HP. Le Pr Bertrand Cariou propose lui, de s'appuyer sur « Mon espace santé », l'espace numérique individuel de chaque assuré, pour améliorer le dialogue hôpital-ville. Après une hospitalisation pour événement cardiovasculaire, un protocole de prise en charge personnalisé rédigé par l'équipe hospitalière serait enregistré dans cet espace et partagé entre les professionnels de santé impliqués dans le suivi du patient. Cet espace serait ensuite alimenté par les données de remboursements de consultations et médicaments, les résultats d'examen, de bilans, etc. permettant de savoir si la prise en charge réelle est en adéquation avec les objectifs fixés pour ce patient.

Pour aller plus loin, le Pr Bertrand Cariou a présenté le projet MEDITWIN d'algorithme prédictif en santé cardiovasculaire. Porté par un consortium incluant l'IHU ICAN, il prévoit la conception de jumeaux virtuels destinés à prédire le risque de maladie cardiovasculaire chez les personnes à haut risque. Cet algorithme sera développé à partir des données cliniques, biologiques et d'imagerie de 600 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale et de leurs trajectoires de santé. À terme, les médecins disposeront de cet outil en consultation pour personnaliser les prises en charge de leurs patients à risque cardiovasculaire.

Enfin, le Pr Stéphane Hatem a présenté le projet ICONIC : un atlas de référence en imagerie cardiovasculaire réalisé en population générale. Créé par l'IHU ICAN, il sera réalisé à partir d'IRM et échographies du cœur, des vaisseaux, du foie, et du tissu adipeux, obtenues chez les volontaires de la cohorte CONSTANCES (220 000 participants nés entre 1941 et 2000). Cet atlas numérique servira de référence pour identifier dans un second temps de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques associés aux maladies cardiométaboliques.

La question de l'observance au long cours a évidemment été abordée. Comment faire en sorte que des patients, atteints de maladies d'évolution lente, le plus souvent silencieuses prennent un traitement à vie ? Le Dr Caroline Semaille, directrice générale de Santé publique France rappelle l'importance de la relation médecin-patient et l'enjeu de la compréhension des traitements de son bénéfice attendu par les patients. Toutefois, les déterminants psychologiques à l'observance ou au contraire à l'inobservance restent à étudier pour disposer d'autres

leviers. En attendant, le bénéfice du programme SOPHIA proposé par l'Assurance maladie a été évoqué. Il permet à des infirmier(e)s d'accompagner par téléphone des patients éloignés des soins pour améliorer l'adhésion aux traitements, avec l'assentiment de leur médecin traitant. Ce dispositif a reçu un bon accueil et devrait être étendu.

Des traitements innovants

Ces dernières années ont été marquées par l'arrivée de solutions thérapeutiques protégeant efficacement contre le risque cardiovasculaire. Et la recherche est en pleine effervescence.

En effet, les progrès technologiques ont permis de générer des données comme jamais auparavant. Transcriptionnelle, protéomique, métabolomique, imagerie, intelligence artificielle, etc. accélèrent la compréhension des liens entre les maladies cardiométaboliques, favorisent la découverte de biomarqueurs diagnostiques ou pronostiques, et de cibles thérapeutiques. Le rapprochement des équipes de recherche publiques et privées et des cliniciens, notamment au sein de l'IHU ICAN, est un véritable moteur pour ces avancées. Philip Janiak, président directeur général de Corteria Pharmaceuticals, a calculé qu'environ 70 essais cliniques de phase 1 à 3 sont en cours dans l'obésité, pour perdre du poids mais aussi lutter contre les complications de l'obésité. Parmi les molécules évaluées, se trouvent des doubles, voire triples agonistes. Ils ciblent les voies GLP-1 et glucagon (mazdutide, survodutide), ou GLP-1 et amyline (cagrisema), ou encore GLP1-glucagon-GIP (retatrutide). « Les développements portent à la fois sur de nouvelles molécules et sur l'amélioration des formes galéniques, avec des traitements à prendre par voie orale ou des libérations prolongées à raison d'une prise par mois », précise Philip Janiak.

Dans l'obésité, l'efficacité des nouveaux traitements se rapproche de celle de la chirurgie bariatrique. Le retatrutide 12 mg entraîne par exemple une baisse de -24 % du poids corporel à 48 semaines [9]. Mais surtout ces traitements réduisent le risque d'accident cardiovasculaire et la mortalité cardiovasculaire [10]. Récemment, les analogues du GLP-1 ont également apporté la preuve de leur bénéfice en cas d'insuffisance cardiaque et de fraction d'éjection préservée [11] ou encore contre l'apnée du sommeil [12]...

Reste toutefois une question importante à traiter : celle de la préservation de la masse musculaire chez les sujets obèses utilisant un analogue de GLP-1. La perte de poids entraîne inévitablement une réduction de la masse maigre mais les analogues de GLP-1 pourraient accroître ce phénomène [13]. Des recherches ont lieu pour trouver des traitements qui préservent la masse musculaire, en association avec les agonistes de GLP-1. Des essais en phase 3 ont lieu avec des molécules qui ciblent la voie de l'activine, de la myostatine, ou encore de l'apeline. La sarcopénie chez le sujet obèse est d'ailleurs un sujet d'étude à l'IHU ICAN. Le Pr Vlad Ratzu, service de gastro-entérologie et hépatologie hôpital Pitié-Salpêtrière, et chercheur à l'IHU ICAN a présenté un score développé par l'IHU pour la mesurer à partir de données biologiques et cliniques.

Des traitements efficaces sont également en développement contre la MASH pour réduire l'inflammation et

prévenir l'apparition d'une fibrose. Plusieurs voies sont explorées avec deux molécules en phase 3 : le sémaglutide, agoniste de GLP-1, et le resmetirom, agoniste du THR- β . « Ces médicaments présentent une efficacité similaire mais ont des modes d'action très différents », constate le Pr Vlad Ratzu. Le premier a une action indirecte sur la stéatose hépatique via la perte de poids et la régulation du métabolisme, alors que le second cible directement un récepteur impliqué dans le métabolisme lipidique hépatique. Reste donc à progresser dans la connaissance de la MASH pour personnaliser ces traitements.

Entraîner les patients

Pour mener ces travaux, le Pr Stéphane Hatem rappelle l'importance de la participation des patients dans les cohortes et les essais cliniques, avec une collecte de données variées, de très haute résolution, et à long terme. Il s'agit d'un enjeu majeur afin de disposer de bases de données de dimension suffisante pour utiliser l'intelligence artificielle. Elle permettra d'identifier des sous-groupes de patients non répondeurs à des traitements, ou encore d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. « Il y a toutefois des verrous juridiques à lever pour faciliter la réutilisation secondaire des données de santé générées dans ces différentes études, prévient-il. C'est une question d'attractivité pour la recherche française dans le cadre de partenariats et de consortiums. L'IHU ICAN y travaille avec l'AP-HP ». La volonté d'intégrer de nouveaux types de données au SNDS a d'ailleurs été évoquée ; bilans biologiques provenant des hôpitaux ou laboratoires, données des entrepôts de santé des hôpitaux sur certains indicateurs... De même, l'Assurance maladie a bien pour objectif commun avec la direction du numérique en santé (DNS) de permettre à terme l'usage secondaire des données de santé de Mon espace santé à des fins d'épidémiologie.

Forts de ces constats et perspectives, tous les acteurs réunis à cette occasion ont fait le vœu de travailler ensemble dans l'intérêt des patients. Une incitation à faire des maladies cardiométaboliques une grande cause nationale ?

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

- [1] Ministère de la Santé. Note d'information sur les maladies cardio-neurovasculaires du ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires-et-avc/article/maladies-cardiovasculaires#nb3-1>.
- [2] de Peretti C, et al. Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans. Étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006–2007, France métropolitaine. Bull Epidemiol Hebd (Paris) 2013(31):378–85. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/article/cholesterol-ldl-moyen-et-prevalence-de-l-hypercholesterolemie-ldl-chez-les-adultes-de-18-a-74-ans.-etude-nationale-nutrition-sante-enns-2006-2007>

