



Les prises en charge médicamenteuses

La prévention des maladies cardio-vasculaires est liée à une prise en charge de facteurs de risques majeurs que sont l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. Les diabétiques, qui ont un risque cardio-vasculaire dû à leur maladie plus élevé, doivent faire l'objet d'une prévention adaptée.

La prise en charge de l'hypertension artérielle

Xavier Girerd
Professeur de thérapeutique,
Comité français de lutte contre
l'hypertension artérielle

Les références
entre crochets
renvoient à la
bibliographie p. 59.

Pour prévenir des maladies cardio-vasculaires les données scientifiques ont démontré depuis plus de trente ans l'intérêt d'une prise en charge de l'hypertension artérielle. Toutefois, comme le principal objectif du traitement d'un patient hypertendu est d'abaisser son risque global de morbidité et de mortalité cardio-vasculaire à long terme, la prise en charge impose d'agir sur tous les facteurs de risque réversibles identifiés, notamment le tabagisme, les dyslipidémies et le diabète, de prendre en charge comme il convient les pathologies associées et de traiter parallèlement l'hypertension artérielle elle-même.

Le traitement de l'hypertension artérielle associe des mesures non médicamenteuses à un traitement médicamenteux. Ces médicaments sont nombreux et leur gamme de prix relativement étendue. Ils représentaient, en 1996, 1,4 milliard d'euros, soient 12 % de l'ensemble de la prescription pharmaceutique et 43 % des médicaments cardio-vasculaires.

Les bénéfices d'une baisse de la pression artérielle

Les essais cliniques ont montré que le traitement antihypertenseur s'accompagne d'une réduction de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, de celle

des infarctus du myocarde, et de celle de l'insuffisance cardiaque [42]. On estime que chez les patients présentant une hypertension de stade 1 (pression artérielle systolique PAS de 140 à 159 mmHg et/ou pression artérielle diastolique PAD de 90 à 99 mmHg) associée à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire, l'obtention d'une baisse durable de 12 mmHg de la PAS pendant dix ans permet d'éviter un décès pour 11 patients traités. Ce nombre passe à 9 s'il existe une maladie cardio-vasculaire ou une atteinte d'un organe cible [43].

Les résultats des méta-analyses des essais cliniques [1] évaluant la morbidité et la mortalité sur des patients présentant une hypertension systolo-diastolique ou une hypertension chronique systolique sont résumés dans le tableau 1.

Les effets de prévention du traitement de l'hypertension dépendent de la baisse de la pression artérielle induite par le traitement. Toutefois, pour une même baisse de la pression artérielle, les bénéfices sont d'autant plus importants que le risque absolu d'événement cardio-vasculaire s'élève ; ces données sont résumées dans le tableau 2.

Les moyens pour obtenir une baisse de la pression artérielle

Modifications du style de vie

Une bonne hygiène de vie est un élément essentiel à la prévention de l'hypertension artérielle dans l'ensemble de la population et c'est un élément indispensable de la prise en charge des patients hypertendus. Parmi les modifications majeures du style de vie susceptibles de faire baisser la pression artérielle figurent la réduction

de poids chez les sujets en surpoids ou obèses [26, 51], l'adoption d'une diététique appropriée (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) avec un régime riche en potassium et en calcium [47] et pauvre en sodium [14, 59], l'activité physique [32, 61], et une réduction de la consommation d'alcool [63].

Si ces modifications du style de vie permettent d'abaisser la pression artérielle, l'intensité de la baisse est variable selon les sujets. Il est observé en moyenne sur des populations d'hypertendus une baisse de :

- -5 à -20 mmHg pour 10 kg de perte de poids.
- -8 à -14 mmHg lors du suivi d'un régime de type DASH (enrichissement en fruits et légumes et en laitages allégés).
- -2 à -8 mmHg si les apports sodés sont limités à 6 g par jour de chlorure de sodium.
- -4 à -9 mmHg si une activité physique régulière est entreprise (au moins 30 minutes par jour).
- -2 à -4 mmHg si la consommation de boisson alcoolisée est limitée à 3 verres par jour chez l'homme et 2 verres chez la femme.

L'association de deux modifications du style de vie ou plus peut fournir des résultats parfois plus importants sans toutefois que cet effet soit systématiquement cumulatif.

Ces modifications du style de vie permettent aussi d'accroître l'efficacité des médicaments antihypertenseurs, et de réduire le risque cardio-vasculaire.

Toutefois, sur un plan strictement scientifique, il n'existe pas d'études qui comparent les effets de prévention obtenus uniquement par des modifications du mode de vie aux effets de prévention obtenus seulement par les traitements médicamenteux.

Traitements pharmacologiques

Cinq familles pharmacologiques ont démontré, dans des essais de morbi-mortalité, un rôle de prévention des complications cardio-vasculaires de l'hypertendu. Ce sont les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes calciques et les antagonistes récepteurs de l'angiotensine 2.

Ce bénéfice paraît essentiellement associé à la baisse tensionnelle induite par le traitement.

L'analyse globale des études qui évaluent les bénéfices du traitement par comparaison au placebo indiquent des bénéfices pour la prévention des AVC et de la maladie coronaire dans toutes les formes d'hypertension artérielle (systolo-diastolique et systolique isolée).

De nombreuses études ont cherché à comparer, pour une même baisse tensionnelle, les actions des différentes familles pharmacologiques sur la prévention des complications cardio-vasculaires de l'hypertendu.

Ce sont les méta-analyses qui ont permis de trouver des différences statistiquement significatives entre les différentes classes pharmacologiques.

À partir d'une analyse publiée en 2003 [54], il est aujourd'hui admis que :

- les diurétiques associés aux bêtabloquants dans

tableau 1

Morbidité et mortalité sur des patients présentant une hypertension systolo-diastolique ou une hypertension chronique systolique

	Hypertension systolique-diastolique		Hypertension systolique isolée (personnes âgées)	
	Réduction de risque	p	Réduction de risque	p
Mortalité				
Toutes causes	-14 %	<0,01	-13 %	0,02
Cardio-vasculaire	-21 %	<0,001	-18 %	0,01
Événements mortels et non mortels				
Non cardio-vasculaires	-1 %	NS		
Accidents vasculaires cérébraux	-42 %	<0,001	-30 %	<0,001
Cardio-vasculaires	-14 %	<0,01	-23 %	<0,001

tableau 2

Effets de la prévention du traitement de l'hypertension

Groupe de patients	Risque absolu (événements cardio-vasculaires sur 10 ans)	Conséquences absolues du traitement (événements cardio-vasculaires évités par 1 000 années patients)	
		10/5 mmHg	20/10 mmHg
Risque faible	< 15 %	< 5	< 9
Risque moyen	15-20 %	5-7	8-11
Risque élevé	20-30 %	7-10	11-17
Risque très élevé	> 30 %	> 10	> 17

une méta-analyse incluant 5 essais thérapeutiques, montrent un bénéfice spécifique pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux par comparaison aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

- les diurétiques associés aux bêtabloquants dans une méta-analyse incluant 7 essais thérapeutiques montrent un bénéfice spécifique pour la prévention des épisodes d'insuffisance cardiaque par comparaison aux antagonistes calciques.

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans une méta-analyse incluant 4 essais thérapeutiques montrent un bénéfice spécifique pour la prévention des épisodes d'insuffisance cardiaque par comparaison aux antagonistes calciques.

- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 dans une méta-analyse incluant 4 essais thérapeutiques (réalisés avec 3 médicaments ARA2 différents) montrent un bénéfice spécifique pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux par comparaison à un traitement de référence.

- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 dans une méta-analyse incluant 3 essais thérapeutiques montrent un bénéfice spécifique pour la prévention des épisodes d'insuffisance cardiaque par comparaison à un traitement de référence.

- les antagonistes calciques dans une méta-analyse



La prévention des maladies cardio-vasculaires

incluant 9 essais thérapeutiques, montrent un bénéfice spécifique pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux par comparaison aux traitements diurétiques ou bêtabloquants.

- les antagonistes calciques dans une méta-analyse incluant 5 essais thérapeutiques montrent un bénéfice spécifique pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux par comparaison aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'étude Value [31] publiée en 2004, indique un bénéfice plus important d'un antagoniste calcique (amlodipine) par comparaison à un ARA2 (valsartan) pour la prévention de la maladie coronaire.

Le choix des médicaments antihypertenseurs

Les résultats des essais entrepris pour le traitement de l'hypertension artérielle indiquent que les principaux effets bénéfiques du traitement antihypertenseur résultent de l'abaissement de la pression artérielle elle-même. Il a également été établi que, comparativement à d'autres, certaines classes médicamenteuses peuvent présenter des effets qui leur sont propres ou faire preuve d'une activité supérieure dans des groupes spécifiques de patients.

Les différents médicaments ne sont pas égaux entre eux sur le plan des effets indésirables, notamment chez certains patients au niveau inter-individuel.

Les principales classes d'antihypertenseurs sont

parfaitement adaptées à la mise en œuvre et à la poursuite d'un traitement antihypertenseur.

L'accent mis par certains sur la nécessité d'identifier la classe médicamenteuse à utiliser en première intention est probablement dénué d'objet, sachant qu'il est nécessaire d'associer deux médicaments ou plus pour atteindre les valeurs cibles de pression artérielle.

Parmi l'arsenal thérapeutique disponible, le choix des médicaments sera influencé par de multiples facteurs tels que :

- l'expérience antérieure du patient vis-à-vis des traitements antihypertenseurs,
- le coût des médicaments,
- le profil de risque du patient, selon qu'il existe ou non des lésions ou une atteinte des organes cibles, une affection cardio-vasculaire, une néphropathie ou un diabète,
- les préférences exprimées par le patient.

Les données économiques

Par sa prévalence élevée, croissante avec l'âge, l'hypertension artérielle est un problème majeur de santé publique. Le traitement de l'hypertension artérielle qui associe des mesures non médicamenteuses à un traitement médicamenteux est le premier poste des dépenses de prévention avec près de 20 % de ces dépenses pour un total évalué à 8,4 milliards d'euros en 1998.

La consommation médicale par pathologie

Selon le rapport publié par le CreDES pour la Commission des comptes de la santé en septembre 2002 [44], la consommation médicale par pathologie, basée sur une évaluation des coûts de la maladie à l'exclusion des complications et utilisant la nomenclature CIM 10, indique que 10,7 % de la consommation de soins et de biens médicaux sont 11,8 milliards d'euros, sont associés aux maladies cardio-vasculaires, 9,4 %, aux troubles mentaux, 6,3 % aux infections de la bouche et des dents, 6,2 % aux maladies de l'appareil respiratoire et aux affections ostéo-articulaires, 5,6 % aux traumatismes et empoisonnements, 5,3 % aux tumeurs (figure 1).

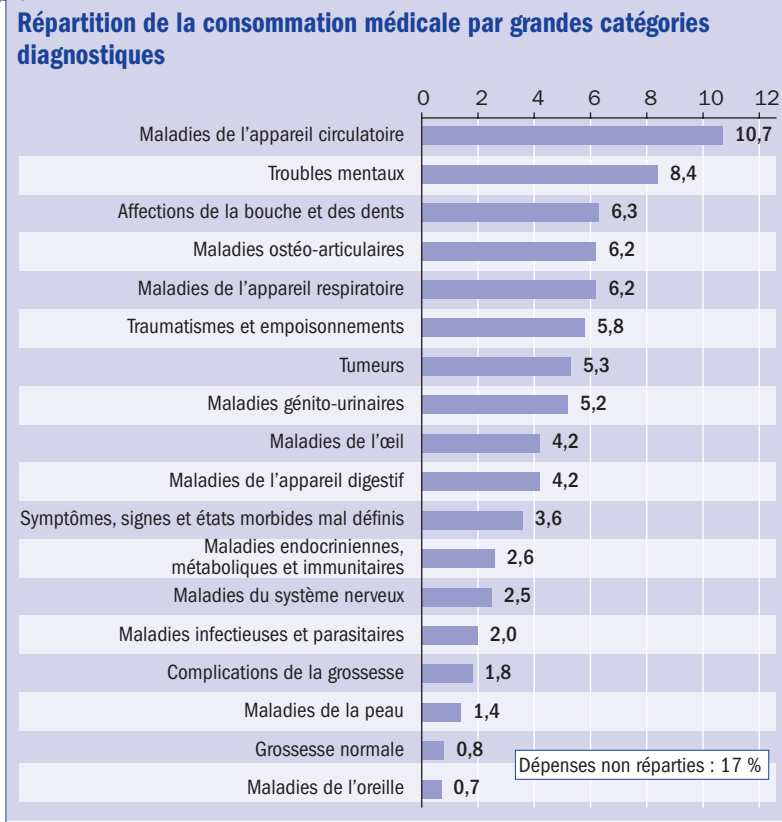
Les dépenses hospitalières sont dominées par les troubles mentaux, (15,5 % de la dépense hospitalière). Les dépenses de soins ambulatoires sont dominées par les affections de la bouche et des dents (2,3 % des dépenses). Les dépenses de médicaments sont dominées par les maladies cardio-vasculaires (17 %) alors que 11,3 % sont dues aux maladies de l'appareil respiratoire.

Les dépenses de prévention

Concernant les dépenses de prévention dans les comptes nationaux de la santé, une approche exploratoire a été réalisée par le CreDES pour la Commission des comptes de la santé en juillet 2003 [34].

Dans les comptes de la santé, les dépenses de prévention représentent, en 2002, 2,3 % de la dépense courante de santé, soit 3,6 milliards d'euros. Dans

figure 1



cette classification, échappent à cette estimation les actes réalisés en pratique quotidienne par les professionnels de santé (examen systématique, contraception) et les actions de prévention réalisées en dehors du système de santé (prévention routière, protection de l'environnement).

L'approche exploratoire réalisée a utilisé les sources médicalisées disponibles. Elle a exclu la prévention secondaire (prévention des récurrences). Les traitements associés aux facteurs de risque sont considérés comme des traitements préventifs (hypertension artérielle, diabète, hyperlipidémie, obésité, tabac, alcool). Les actes pouvant relever tantôt de la prévention, tantôt du suivi des maladies ont été exclus.

Selon ce nouveau calcul du coût de la prévention, 7 % des dépenses de santé sont associées à la prévention en 1998. Le total des dépenses de prévention est évalué à 8,4 milliards d'euros.

Ce sont les traitements des facteurs de risque qui constituent la majorité des dépenses de prévention avec 40 % (hypertension artérielle 20 %, hyperlipidémie 10 %, diabète 7 %). Des motifs généraux de prévention constituent 22 % des dépenses, les maladies infectieuses 7 %, les traumatismes et empoisonnements 4 %, la contraception 5 %, la ménopause 1 %. 8 % des dépenses de prévention ne sont pas attribuables à des pathologies ou des facteurs de risque précis.

Ce sont les dépenses en médicaments et en soins ambulatoires qui sont les plus concernées par les dépenses de prévention. Dans les dépenses de médicaments, 15 % sont affectés à la prévention, la majeure partie s'adressant au traitement des facteurs de risque. Pour les dépenses en soins ambulatoires, 8 % relèvent de la prévention ; la lutte contre l'hypertension arrive en tête, puis les maladies de la bouche et des dents, enfin les maladies infectieuses et la contraception.

Les dépenses chez l'hypertendu

Selon les données du rapport du Credes de 1999 sur l'hypertension artérielle en France [22], celle-ci est essentiellement prise en charge par les médecins généralistes. En 1996, 38 millions de séances de médecins ont été motivées, entre autres causes, par l'hypertension artérielle, soit 11,3 % de l'ensemble des séances. 94 % d'entre elles sont effectuées par des médecins généralistes.

Les dépenses de soins de ville des hypertendus sont doubles de celle des non-hypertendus (1 150 euros par personne et par an, versus 545 euros). La forte proportion de personnes âgées chez les hypertendus explique en grande partie ces différences, mais à âge et sexe comparables, la dépense des hypertendus est encore 1,7 fois supérieure. Il est constaté que les hypertendus déclarent, à tout âge, en moyenne une maladie de plus que les non-hypertendus, qui d'ailleurs peut être liée aux complications de l'hypertension artérielle. Cet écart traduit l'existence d'autres facteurs, notamment sociodémographiques.

Les dépenses médicamenteuses

Selon le rapport du Credes de 1999 [22], sur le plan économique, les médicaments pour l'hypertension artérielle représentaient, en 1996, une dépense de 1,4 milliard d'euros, soit 12 % de l'ensemble de la prescription pharmaceutique et 43 % des médicaments cardio-vasculaires. Le coût de ces prescriptions est ainsi 1,5 fois plus élevé que celui des antibiotiques, 1,6 fois plus fort que l'ensemble des psychotropes, et 3 fois plus élevé que les antalgiques. En 1996, le coût journalier du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle était proche de 0,75 et 0,85 euro respectivement chez les généralistes et les cardiologues. Compte tenu des durées de prescription, plus longues pour les cardiologues, une ordonnance pour hypertension coûtait en moyenne 38,4 euros chez le généraliste et 56,1 euros chez le cardiologue. Cinq classes de produits dominent la prescription.

L'ordonnance d'hypotenseurs comporte souvent plusieurs principes actifs et ce type de prise en charge augmente avec l'âge du patient.

Conclusions


Pour prévenir des maladies cardio-vasculaires, les données scientifiques et les essais cliniques conduisent à recommander, chez tout patient hypertendu, une réduction énergique de la pression artérielle, à un niveau minimum de 140/90 mmHg, voire à des valeurs encore plus faibles si celles-ci sont bien tolérées. Le traitement de l'hypertension artérielle qui associe des mesures non médicamenteuses à un traitement médicamenteux est le premier poste des dépenses de prévention avec près de 20 % de ces dépenses pour un total évalué à 8,4 milliards d'euros en 1998. Les médicaments pour l'hypertension artérielle sont nombreux et leur gamme de prix relativement étendue ; ils représentaient en 1996, une dépense de 1,4 milliard d'euros, soit 12 % de l'ensemble de la prescription pharmaceutique, et 43 % de celle des médicaments cardio-vasculaires. 

figure 2

Relation entre prescription et coût des traitements hypotenseurs

Répartition des traitements		Répartition des coûts
9,1 %	Bithérapies à doses fixes	8,6 %
40,1 %	Bithérapies en plusieurs médicaments	57,7 %
50,8 %	Monothérapies	33,7 %
36,4 millions d'ordonnances		Coût des hypotenseurs : 1,42 milliard d'euros



La prise en charge des dyslipidémies

Laurent Laforest
Médecin
épidémiologiste

Eric Van Ganse
Maître de conférence,
praticien hospitalier
Unité de pharmaco-
épidémiologie,
EA 3091

Hôpital Lyon Sud
Laure Com-Ruelle
Directeur de
recherche

Valérie Paris
Maître de conférence
Institut de recherche
et de documentation
en économie de la
santé

Les pathologies cardio-vasculaires (principalement l'angine de poitrine, infarctus, accident vasculaire cérébral) sont une des causes principales de mortalité en France. De nombreuses études ont confirmé que la présence d'une dyslipidémie, et en particulier des taux sanguins de LDL-cholestérol trop élevés ou à l'inverse des taux de HDL-cholestérol trop bas est un facteur de risque de survenue de pathologies cardio-vasculaires. La prise en charge d'une dyslipidémie repose en premier lieu sur les mesures hygiéno-diététiques, à savoir l'adoption d'un régime alimentaire approprié et la lutte contre la sédentarité. Lorsque celles-ci s'avèrent insuffisantes, un traitement médicamenteux est instauré [4].

Bénéfices des traitements hypolipémiants sur la prévention cardio-vasculaire

Pour être pleinement efficace, les traitements hypolipémiants doivent être pris au long cours et de manière régulière. Par ailleurs, les traitements médicamenteux doivent impérativement être accompagnés des mesures hygiéno-diététiques qu'ils ne remplacent en aucun cas. Enfin, il convient de lutter parallèlement contre les autres facteurs de risque cardio-vasculaire évitable (hypertension artérielle, surpoids, sédentarité, tabagisme, diabète) [4].

À l'heure actuelle, les classes d'hypolipémiants les plus utilisées sont les statines, les fibrates et, dans une moindre mesure, les résines échangeuses d'ions. L'efficacité des traitements hypolipémiants en termes de prévention des pathologies cardio-vasculaires a été étudiée avec des essais cliniques randomisés comparés à un placebo, principe pharmacologiquement inactif.

Les patients répartis en groupes « traité » et « placebo » par tirage au sort sont ensuite suivis pendant un certain nombre d'années. La durée de ce suivi, qui varie selon les études, est en moyenne de l'ordre de cinq ans. Au terme de ce suivi, la fréquence des pathologies cardio-vasculaires survenues dans le groupe traité est comparée à celle du groupe placebo.

Ces essais peuvent être réalisés soit chez des patients sans antécédents de pathologie cardio-vasculaire (prévention primaire), soit chez des patients qui en avaient déjà eu auparavant (prévention secondaire). Nous allons résumer pour chaque classe d'hypolipémiants les résultats des principaux essais qui ont rapporté des bénéfices significatifs en termes de prévention cardio-vasculaire.

Les fibrates

Les molécules actuellement commercialisées en France sont le fénofibrate (Lipanthyl®), le bésafibrate (Befizal®), le ciprofibrate (Liponor®) et le gemfibrozil (Lipur®).

Mécanisme d'action et indications

Les fibrates induisent une diminution de la synthèse

des triglycérides au niveau du foie et augmentent leur catabolisme. Ils tendent aussi à diminuer les taux sanguins de cholestérol total, par inhibition partielle de l'HMG-CoA-reductase, et à augmenter le HDL-cholestérol [12]. L'action des fibrates sur le LDL-cholestérol est plus variable et moins marquée que sur les triglycérides. Les indications des fibrates sont les hypercholestérolémies mixtes et les hypertriglycéridémies, en association avec un régime alimentaire et la pratique d'une activité physique adaptée.

Bénéfices en prévention cardio-vasculaire

Des études cliniques contrôlées ont montré en prévention primaire une diminution significative de l'incidence des pathologies cardio-vasculaires (-34 %) chez des patients traités par gemfibrozil (étude HHS). Ces résultats ont été retrouvés dans une étude qui incluait uniquement des patients diabétiques de type II (étude SENDCAP). L'efficacité clinique des fibrates a aussi été étudiée en prévention secondaire. L'étude VAHIT a été conduite chez des patients dont les taux moyens de LDL-cholestérol étaient normaux ou peu élevés, mais avec des concentrations sanguines de HDL-cholestérol diminuées. La survenue de décès d'origine coronarienne ou d'infarctus du myocarde étaient significativement moins fréquente dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (-22 %).

En résumé, ces études suggèrent un bénéfice des fibrates en termes de prévention cardio-vasculaire. Ce bénéfice serait plus marqué chez les patients avec des triglycérides élevés ou des HDL-cholestérol diminués.

Néanmoins, les fibrates n'ont pas montré à ce jour leur efficacité en termes de mortalité totale (cardio-vasculaire et non cardio-vasculaire) contrairement aux statines.

Les statines

Plusieurs générations de statines sont actuellement sur le marché en France. La première génération d'origine naturelle comprend la simvastatine (Zocor®, Lodalés®) et la pravastatine (Elisor®, Vasten®). Une deuxième génération partiellement synthétique est ensuite apparue avec la fluvastatine (Lescol®, Fractal®). Les statines de troisième génération, purement synthétiques, sont l'atorvastatine (Tahor®). La rosuvastatine (Crestor®) a récemment reçu l'autorisation de mise sur le marché.

Mécanisme d'action et indications

L'action spécifique des statines est d'inhiber une enzyme clé de la synthèse du cholestérol (hydroxy-3-méthyl-glutaryl Coenzyme A ou HMG-CoA-reductase). La diminution de la synthèse du cholestérol a lieu principalement au niveau hépatique. Les statines diminuent aussi le taux de LDL-cholestérol sanguin en stimulant les récepteurs hépatiques au LDL-cholestérol. Leurs effets sur les triglycérides et le HDL-cholestérol sont plus inconstants

et moins marqués. Par ailleurs, les statines auraient d'autres propriétés qui auraient un impact en termes de prévention cardio-vasculaire (effets pléiotropes), non directement liées à la baisse du cholestérol plasmatique qui sont en cours d'évaluation. Ainsi, les statines agiraient sur l'inflammation des vaisseaux, la thrombogénèse. Les statines sont indiquées pour les hypercholestérolémies isolées ou mixtes (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie associées). En revanche, elles ne sont pas recommandées pour les hypertriglycéridémies isolées.

Bénéfices en prévention cardio-vasculaire

Leur impact bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires est désormais bien démontré tant en prévention primaire (études AFCAPS/TextCAPs, Woscops, Ascot-LLA) que secondaire (4S, HPS, Care, Lipid, Lips). Une étude réalisée spécifiquement chez des patients âgés (>70 ans), à la fois en prévention primaire et secondaire, a été récemment conduite (Prosper).

Les résultats de ces études ont montré de manière concordante que les patients sous statines présentaient des taux de survenue d'événements coronariens significativement diminués par rapport aux patients recevant un placebo. Les définitions de ces événements coronariens variaient selon les études et combinaient généralement les infarctus du myocarde non fatals, les décès pour cause coronarienne ou cardiaque, et parfois l'angor instable. Les différences de fréquence d'événements coronariens observées entre les groupes « traité » et « placebo » variaient selon les études citées ci-dessus, mais elles étaient toutes significatives. De plus, certaines d'entre elles ont retrouvé des différences de l'ordre de 30 %, voire supérieures (Ascot-LLA, Afcaps/TextCAPs, Woscops, 4S).

Lorsqu'on considérait plus particulièrement la survenue d'infarctus du myocarde non mortels, des diminutions significatives étaient observées chez les patients traités par rapport au groupe placebo (-24 % dans l'étude Care et -29 % dans l'étude Lipid). Il en est de même pour la mortalité cardio-vasculaire (de -17 % dans l'étude HPS à -35 % dans l'étude 4S). Des diminutions significatives de la mortalité totale dans le groupe traité par rapport au groupe placebo ont été retrouvées avec la simvastatine (études 4S et HPS) et la pravastatine (études Woscops et Lipid).

Par ailleurs, les statines ont également montré leur efficacité pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux avec des diminutions de l'ordre de 25 à plus de 30 % selon les études entre les groupes traités et les groupes placebo. Enfin, la prise de statines diminue significativement le recours aux techniques de revascularisation cardiaque (angioplasties) pendant les années suivant l'introduction du traitement (études 4S, HPS, Prosper, Care).

D'une manière générale, les bénéfices apportés par les statines en termes de réduction de morbidité ou de mortalité cardio-vasculaires par rapport au placebo sont perceptibles dans ces études au bout de deux

ou trois ans, parfois moins. Par la suite, la différence observée entre le groupe traité et le groupe placebo ne fait que s'accroître au cours du temps [24].

Jusqu'à présent, les indications de traitements anti-hypolipidémiants étaient plus limitées pour les patients âgés de plus de 70 ans par rapport aux patients plus jeunes, notamment en raison de l'absence de données épidémiologiques suffisantes attestant du bénéfice apporté par le traitement dans cette population [7]. Or, des études récentes, comme Prosper ou HPS, viennent d'objectiver des bénéfices cardio-vasculaires chez les patients âgés sous statines, comparables à ceux observés chez des patients plus jeunes. De ce fait, l'utilisation des statines devient de plus en plus fréquente chez les personnes âgées.

Les études Asscot-LLA et HPS ont montré un effet cardio-vasculaire protecteur des statines chez des patients dont la cholestérolémie était normale ou modérément augmentée. Aussi des experts ont suggéré que les statines soient utilisées pour des patients avec des risques cardio-vasculaires, sans nécessairement avec des taux de LDL-cholestérol élevés, comme les recommandations le préconisent actuellement [7].

Enfin, l'effet bénéfique des statines a aussi été étudié dans les suites immédiates d'un infarctus du myocarde ou d'un angor instable (Miracl, Florida). Dans l'étude Miracl, l'administration précoce des statines améliorait significativement le pronostic des patients au bout de quelques semaines, indépendamment de leurs valeurs de LDL-cholestérol initiales. L'étude Florida a aussi trouvé une tendance protectrice à l'administration des statines dans un contexte similaire, mais les résultats n'étaient pas significatifs, probablement en raison du faible nombre de patients inclus dans l'étude.

En raison de leur efficacité et des perspectives de nouveaux champs d'utilisation possibles, les statines sont devenues un traitement de choix dont l'usage tend à s'imposer largement dans la pratique médicale, parfois au-delà des recommandations officielles.

Les résines échangeuses d'ions

La colestyramine (Questran®) est l'unique résine commercialisée en France.

Mécanisme d'action et indication

Les résines diminuent l'absorption intestinale du cholestérol et des acides biliaires, ce qui entraîne une demande accrue du foie en cholestérol pour la synthèse des acides biliaires. Les résines diminuent ainsi les taux sanguins du cholestérol total et du LDL-cholestérol. Les indications de la colestyramine sont les hypercholestérolémies essentielles. Cette classe thérapeutique est déconseillée en cas d'hypertriglycéridémie, qu'elles peuvent aggraver. De plus, la colestyramine n'est pas toujours bien tolérée sur le plan digestif.

Bénéfices observés en prévention cardio-vasculaires

En prévention primaire, un essai clinique a montré que les patients traités par colestyramine avaient des risques de morbi-mortalité coronarienne significativement



La prévention des maladies cardio-vasculaires

diminués par rapport à des patients traités par un placebo (étude LRC-CPPT) [50].

Autres traitements

Il faut citer les huiles de poissons riches en acides gras poly-insaturés en omega-3, avec un médicament de cette classe commercialisé (Maxepa®). Il n'est pas remboursé par l'assurance maladie. Ces huiles diminuent la synthèse hépatique des triglycérides. En prévention secondaire, une étude a mis en évidence que des patients supplémentés en acides gras poly-insaturés oméga-3 avaient une mortalité totale et une mortalité post-infarctus du myocarde inférieures à celles d'un groupe recevant un placebo (Étude GISSI) [4].

D'autres traitements sont aussi utilisés pour les hyperlipidémies, comme le Tiadénol (Fonlipol®), le Benfluorex (Mediator®) ou des antioxydants (bêta carotène, vitamine E, vitamine C). Toutefois, leur place dans l'arsenal thérapeutique de l'hyperlipidémie est plus marginale voire discutée, soit parce que leur efficacité sur la morbidité ou la mortalité cardio-vasculaires est nettement inférieure à celles des principales classes d'hypolipidémifiants, soit parce que cette efficacité reste à ce jour insuffisamment étayée. À noter que l'étude HPS n'a pas trouvé d'effet protecteur concluant des antioxydants (vitamine C, vitamine E, bêta carotène) sur la morbidité cardio-vasculaire.

En conclusion, les études expérimentales mentionnées plus haut ont montré clairement que les hypolipidémifiants les plus utilisés, les fibrates et en particulier les statines, ont une influence réelle sur la réduction du risque cardio-vasculaire. Cependant des études observationnelles suggèrent que en pratique médicale courante, les patients atteints d'hyperlipidémie sont souvent insuffisamment traités. Par ailleurs, les objectifs thérapeutiques en LDL-cholestérol définis par les recommandations de l'Andem (Anaes) [7] sont rarement atteints (Euroaspire II) [20]. Des problèmes d'observance des traitements par les patients pourraient aussi expliquer ces résultats. Il faut enfin rappeler que l'efficacité des traitements hypolipidémifiants nécessite également une prise régulière du traitement hypolipidémifiant et le respect des mesures hygiéno-diététiques associées [4].

Coût de la prise en charge

Le coût de la prise en charge de l'hyperlipidémie en tant que facteur de risque des maladies cardio-vasculaires comprend logiquement le coût du dépistage de cette anomalie, celui de la mise en place d'un éventuel traitement (en commençant, selon les recommandations en vigueur, par le régime alimentaire et, si besoin, par les médicaments prescrits), ainsi que le coût du suivi médical et biologique. Cela correspond à la prévention primaire et secondaire.

Précisons d'emblée que la plupart des études de coûts sur le sujet s'intéressent essentiellement aux coûts médicaux directs, sans mesurer les coûts indirects (pour la société : perte de production, par exemple)

ni intangibles (ou psychologiques). En outre, peu de données sont disponibles en France sur la prévalence réelle et les associations des facteurs de risque cardio-vasculaire, rendant l'évaluation du coût de la prise en charge globale de l'hyperlipidémie difficile au niveau de la population générale.

Une revue de la littérature nous a pourtant fourni des approches microéconomiques du coût en France, estimé sur des populations étudiées disparates. Nous l'avons complétée en tentant nous-mêmes une estimation à partir d'éléments macroéconomiques divers, centrant notre propos sur les coûts médicaux directs à travers les dépenses présentées au remboursement de l'assurance maladie, et négligeant de fait les coûts indirects.

Apport des études micro-économiques publiées récemment en France

Les études recensées ne fournissent pas d'éléments sur le coût des régimes alimentaires suivis, non remboursés par l'assurance maladie. Le coût des médicaments est le plus étudié ; il représente plus des trois quarts de la dépense médicale. Mais si le traitement par hypolipidémifiants a montré son efficacité dans la prévention cardio-vasculaire, les bénéfices médicaux étant plus élevés que les coûts correspondants dans les conditions d'opportunité du traitement, des travaux récents révèlent des écarts importants par rapport aux référentiels de pratique médicale, générant des coûts évitables.

Une étude de l'assurance maladie [46] rapporte une estimation de la prévalence de l'hyperlipidémie dans la population générale de 8,4 % au cours du dernier trimestre de l'année 2000, soit 5 millions de Français. Parmi un échantillon de personnes chez lesquelles est instauré un traitement hypolipidémiant en mars 2002, les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) sont très fréquemment non suivies. La prévention primaire concerne 89 % des patients. Un tiers n'a pas eu de détermination du LDL-cholestérol, plus de la moitié de ceux qui en ont bénéficié ont débuté leur traitement malgré un taux inférieur aux seuils déterminés par les experts. Toutes populations confondues, 53 % n'avaient pas suivi de régime hypolipidémiant. Un élargissement important de l'utilisation des médicaments hypolipidémifiants apparaît bien au-delà des recommandations. Tous ces écarts aux référentiels représentent un coût évitable qui n'a pas été chiffré en tant que tel ici.

Une étude plus ancienne menée à partir des données recueillies lors du projet Monica (MONitory trends and determinants in CARdiovascular disease) [36] comportait un échantillon représentatif de volontaires de la population des 35 à 64 ans dans deux régions françaises et à deux périodes (1985-1989 et 1995-1997). En seconde période, environ un tiers des personnes présentaient une hypercholestérolémie. Ramenés à la population française du même âge, les sujets traités rassemblaient

près de 10 % des individus. Seul un sur trois recevait des hypolipémiants, dont 33 % de statines et 55 % de fibrates. Les coûts médicamenteux journaliers minima corrigés de l'inflation étaient restés stables entre ces périodes, alors que les maxima avaient considérablement augmenté, du fait du doublement du nombre de sujets traités et de la progression des statines. En 1995-1997, ils s'établissaient entre 0,40 et 1,20 euro par jour. Près de la moitié des sujets hyperlipidémiques traités n'avait pas de taux de LDL-cholestérol équilibrés et le coût de cette « non-efficacité thérapeutique » était évalué à 459 milliers d'euros par an sur la France entière, probablement sous-estimé.

Estimation macro-économique du coût de la prise en charge

Nous avons tenté une estimation du coût médical direct global de la prise en charge de l'hyperlipidémie sur la France entière et pour l'année 2001, en nous plaçant du point de vue de l'assurance maladie et à partir de trois sources : d'abord, un travail publié par le Credes en 2003 [34], portant sur les dépenses de prévention dans les comptes nationaux de la santé de 1998 et estimées pour 2001 en appliquant les taux d'accroissement des postes correspondants dans les comptes nationaux de la santé ; ensuite, les données de l'assurance maladie sur la biologie et le médicament (cf. Biol'AM 2001 et Médic'AM 2002, www.ameli.fr), extrapolées à la France entière pour l'année 2001. Le tableau 1 établit des estimations minimales et probablement sous-estimées des dépenses globales France entière. Il évalue également la dépense minimale rapportée à un individu traité en se basant sur une prévalence de 5 millions de patients hyperlipidémiques [46]. Notons qu'une telle répartition entraîne une légère surestimation du coût associé à chaque malade, car elle intègre le coût du dépistage systématique pour d'autres populations (par exemple suivi de contraception).

Le coût médical direct global de prise en charge de l'hyperlipidémie se monterait au minimum à 1,7 milliard d'euros en 2001, soit 1,14 % de la dépense courante de santé (DCS)¹. Les médicaments représentent 79 % de la facture et les examens biologiques 11 %. Ce coût représente une dépense moyenne d'environ 0,92 euro par patient traité et par jour, dont 0,73 euro de médicaments, estimation située dans la fourchette calculée sur l'échantillon Monica en 1995-1997. Elle paraît faible au regard des fortes augmentations de coûts observées ces dernières années. En effet, si la vente des hypolipémiants a augmenté de 1988 à 2001 à un rythme moyen annuel proche de 20 %, les dépenses remboursables concernant les seules statines ont progressé de 38,2 % entre 2000 et 2001 (Médic'AM), non

compensées par une baisse des dépenses dues aux fibrates et autres hypolipémiants. Cette progression est due à l'effet conjugué du prix élevé des statines et de l'accroissement du nombre de bénéficiaires traités. En 2002, les statines représentent désormais plus de 81 % du coût des hypolipémiants. Concernant la biologie, le nombre d'explorations lipidiques progresse peu ; en revanche, les montants remboursables correspondants augmentent aussi de près de 20 % entre 2000 et 2001, du fait d'un effet structure au profit de l'examen « exploration d'une anomalie lipidique » (+38,6 %) (Biol'AM).

Enjeu de santé publique, le risque lipidique est aussi un enjeu économique

En raison de leur efficacité et de nouvelles perspectives qu'elles offrent pour la prévention cardio-vasculaire, l'importance des statines ne cesse de croître, tant en nombre de patients traités qu'en part de dépenses de santé consacrées à leur remboursement. Toutefois, malgré un bénéfice sanitaire indéniable, il convient aussi de considérer l'aspect financier lié à leur prescription. La Cour des comptes, pour sa part, estimait dans son rapport de septembre 2001 que, « si tous les Français de 45 à 65 ans ayant un taux de cholestérol supérieur à 2,5 g/l devaient être traités par une statine en prévention primaire, le coût de traitement avoisinerait 5,3 milliards d'euros ». L'apparition prochaine de génériques de ces molécules modèrera-t-elle la progression du coût global ? L'utilisation des statines et des examens biologiques observée occasionne certes une dépense supplémentaire, mais elle est un progrès au niveau de la qualité de la prise en charge plus conforme aux données actuelles

tableau 1

Estimation du coût global de prise en charge de l'hyperlipidémie en France en 2001

Postes de consommation médicale pour hyperlipidémie Bases minimales des coûts médicaux directs	Évaluation globale France entière pour 2001 Millions d'euros	Coût moyen par personne (réparti sur 5 millions de malades hyperlipidémiques traités)	
		Par an euros	Par jour euros
Prévention primaire et secondaire hors médicaments ^a			
Soins hospitaliers et sections médicalisées	2,8	0,56	0,00
Consultations médicales (fraction attribuable à l'hyperlipidémie)	170,1	34,03	0,09
Biologie : exploration lipidique ^b	177,7	35,55	0,10*
Médicaments hypolipémiants ^c	1 332,3	266,46	0,73
Total hyperlipidémies	1 683,0	336,61	0,92

a. Source Credes. b. Source Biol'AM. c. Source Médic'AM.

* Ce coût se situe dans la fourchette calculée à partir de l'étude de la consommation des statines en Île-de-France, janvier 2001, Urcam-Idf.

1. La dépense courante de santé mesure l'effort consacré par l'ensemble des financeurs du système au titre de la santé. Elle regroupe l'ensemble des paiements intervenus au cours d'une année et son champ est plus étendu que celui de la consommation médicale totale.



de la science. Cependant, une véritable réflexion de santé publique s'impose pour promouvoir les règles hygiéno-diététiques préconisées en cas d'hyperlipidémie et pour lutter contre les autres facteurs de risque tels que l'obésité et le tabagisme, ce qui permettrait une diminution des coûts évitables. Il semble aussi nécessaire d'agir auprès des prescripteurs afin que ces médicaments soient prescrits à bon escient.

Perspectives dans le domaine thérapeutique

Deux grandes perspectives se dessinent dans le domaine thérapeutique, avec pour objectifs d'obtenir d'une part de meilleurs résultats en termes de baisse du LDL-cholestérol sanguin, et d'autre part d'augmenter le HDL-cholestérol sanguin chez les patients qui présentent des taux insuffisants en cette composante.

Pour faire baisser le LDL-cholestérol des patients, une nouvelle classe thérapeutique pourrait être utilisée en complément des statines : l'Ezetimibe, qui a reçu l'autorisation de mise sur le marché en France en 2003 (Ezetimibe ou Ezetrol) [21].

L'Ezetrol a pour propriété d'inhiber l'absorption intestinale du cholestérol. Il entraîne de ce fait une diminution des concentrations de LDL-cholestérol sanguin. Ses indications sont l'hypercholestérolémie primaire chez des patients qui ne sont pas contrôlés par une statine seule ou chez des patients chez qui les statines ne sont pas tolérées ou appropriées. Il est également indiqué en association avec une statine dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote et en monothérapie dans la sitostérolémie familiale homozygote. L'efficacité sur les dosages biologiques en termes d'abaissement du

LDL-cholestérol est bien démontrée à ce jour. Des essais cliniques ont comparé l'association de l'Ezetrol à une statine par rapport à une statine associée à un placebo d'une part, et au doublement de doses de statines d'autre part. Ces études ont conclu à une efficacité sur le LDL-cholestérol significativement supérieure de l'association statine + Ezetrol. L'intérêt de l'Ezetimibe a aussi été démontré en monothérapie par rapport au placebo [21]. Cette classe thérapeutique est cependant trop récente pour que nous disposions à ce jour de données sur les bénéfices au long cours sur la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires.


Enfin, un autre axe de prévention pourrait voir le jour avec le développement de médicaments dont le mode d'action serait centré sur l'augmentation des taux de HDL-cholestérol sanguin. Les statines ont un effet modéré sur cette composante du cholestérol. De nouvelles molécules, comme par exemple les inhibiteurs de l'enzyme « cholesteryl ester transfer protein » [11], pourraient s'ajouter à l'arsenal thérapeutique des patients dyslipidémiques, plus particulièrement pour ceux avec des taux de HDL-cholestérol bas. 

tableau 2

Abréviations des essais cliniques cités

Abréviation	Nom de l'étude	Hypolipidémiant étudié
Ascot-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm	Atorvastatin
Afcaps/TexcCAPs	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study	Lovastatin
Care	Cholesterol And Recurrent Events	Pravastatin
Florida	Fluvastatin on Risk Diminishing After Acute Myocardial Infarction	Fluvastatin
Gissi	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico	Acides gras poly-insaturés oméga-3
HHS	Helsinki Heart Study	Gemfibrozil
HPS	Heart Protection Study	Simvastatin
Lipid	Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease	Pravastatin
Lips	Lescol Intervention Prevention Study	Fluvastatin
LRC-CPPT	Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial	Colestyramine
Miracl	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering	Atorvastatin
Prosper	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk	Pravastatin
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study	Simvastatin
Sendcap	St Mary's Ealing Norwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention	Bezafibrate
Woscops	West of Scotland Coronary Prevention Group	Pravastatin

Les études REVERSAL, AFCAPS/TexcCAPs, WOSCOPS, ASCOT-LLA, 4S, HPS, CARE, LIPID, LIPS, MIRACL et FLORIDA sont décrites dans la revue bibliographique de Gresser *et al.* [24]. Les références des études HHS, VAHIT et SENDCAP sont dans la revue bibliographique de Chapman [12].

Prévention des accidents cardio-vasculaires chez les diabétiques

Bernard Charbonnel

Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service, Clinique d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, Hôtel Dieu, Nantes

Le diabète sucré, du moins le diabète de type 2, est un grand pourvoyeur d'accidents cardio-vasculaires. Il y a en France plus de 2 millions de diabétiques, ce nombre augmente inexorablement d'année en année et les accidents cardio-vasculaires sont la principale complication de la maladie.

Les diabètes sucrés, le syndrome métabolique : quelques définitions

Le diabète sucré se définit par une hyperglycémie. Le taux normal de la glycémie à jeun (taux de sucre dans le sang) est inférieur à 1 g/l. Un sujet est diabétique si sa glycémie à jeun est régulièrement supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l), seuil au-delà duquel s'observent toutes les complications de la maladie. Les hyperglycémies modérées entre 1 et 1,26 g/l n'exposent pas à toutes les complications du diabète, mais représentent un facteur de risque cardio-vasculaire.

Le diabète de type 1 (moins de 10 % des diabètes) est la conséquence de la destruction élective des cellules à insuline du pancréas par un processus immunologique. L'insuline est l'hormone qui contrôle le niveau glycémique, et sa carence entraîne une hyperglycémie majeure et engage le pronostic vital, d'où la nécessité d'un traitement indéfini par l'insuline. Souvent, ce traitement, qui est de maniement difficile, ne contrôle qu'imparfaitement le niveau glycémique. L'hyperglycémie chronique qui en résulte entraîne à la longue des complications oculaires, rénales, nerveuses et représente un facteur majeur de risque cardio-vasculaire, du moins après 45 ans. Le diagnostic de diabète de type 1 est généralement porté chez des sujets jeunes et le risque cardio-vasculaire est minime avant 45 ans, y compris chez les diabétiques. Mais ce risque cardio-vasculaire du diabète de type 1 se démasque ensuite.

Le diabète de type 2 (90 % des diabétiques) est une maladie généralement observée après 40 ans chez des sujets en surpoids. Il s'agit d'une maladie complexe où, à la différence du diabète de type 1, l'hyperglycémie, qui définit le diabète, n'est qu'une anomalie parmi beaucoup d'autres.

L'essentiel est sans doute dans ce qu'il est convenu d'appeler le syndrome métabolique. Dans un environnement caractérisé par une alimentation excessivement calorique et par une sédentarité se produit une accumulation graisseuse là où il ne faudrait pas, en particulier la graisse intra-abdominale (ce que suggère un tour de taille supérieur à 90 cm), la graisse dans le foie, la graisse dans le muscle. Il résulte de cette graisse dite ectopique une résistance à l'action de l'insuline (il faut beaucoup plus d'insuline pour avoir le même effet), elle-

même à l'origine de nombreuses anomalies : anomalies du cholestérol (baisse du HDL-cholestérol, augmentation des triglycérides), anomalies de la coagulation, anomalies de la capacité des vaisseaux sanguins à se dilater, etc. Toutes ces anomalies agrégées les unes aux autres dans ce syndrome métabolique additionnent leurs effets pour favoriser l'athérome et la thrombose, autrement dit le risque cardio-vasculaire.

Si les cellules à insuline sont normales, elles sécrètent beaucoup d'insuline pour contrecarrer la résistance à l'insuline et la glycémie reste normale : il s'agit d'un syndrome métabolique, autrement dit une situation à haut risque cardio-vasculaire, mais sans diabète.

Si les cellules à insuline sont déficientes, même partiellement, pour des raisons génétiques, se développe une hyperglycémie : il s'agit alors du diabète de type 2 où l'hyperglycémie vient ajouter son risque cardio-vasculaire spécifique à celui du syndrome métabolique.

On comprend pourquoi le diabète de type 2 est un facteur majeur de risque cardio-vasculaire. À titre d'illustration, quelques chiffres :

- Un patient sur 4 hospitalisé pour infarctus du myocarde dans une unité de soins intensifs cardiologique est un diabétique.
- Le chiffre est même de 2 patients sur 3 dans certaines études si on additionne diabète de type 2 et hyperglycémie modérée.
- Pour un diagnostic de diabète à 50 ans, un patient sur 4 aura présenté un infarctus du myocarde avant 65 ans.

Dépister les complications cardio-vasculaires du diabète

Étant donné la fréquence de l'atteinte vasculaire du diabétique, il est souhaitable de la dépister avant les accidents aigus, autrement dit avant l'infarctus du myocarde, avant l'accident vasculaire cérébral, avant la gangrène d'un orteil par artérite des membres inférieurs.

Ce dépistage repose sur des gestes cliniques simples à pratiquer une fois par an chez les diabétiques :

- recherche par l'interrogatoire d'une douleur thoracique d'effort, même atypique,
- recherche à l'auscultation d'un souffle sur les carotides,
- palpation des poulx au niveau des pieds.

Une question très débattue est de savoir si il faut faire d'autres examens et à quel rythme si le patient ne se plaint de rien et si l'examen clinique de base, y compris un électrocardiogramme, est normal.

La Société française de diabétologie (l'Alfediam) et la Société française de cardiologie viennent de rédiger



La prévention des maladies cardio-vasculaires

en 2004 des recommandations sur ce sujet, dont voici les éléments essentiels :

- il faut effectuer environ tous les cinq ans des examens complémentaires à la recherche d'une atteinte silencieuse des coronaires (éventuellement un examen écho-doppler des carotides) chez les diabétiques à haut risque vasculaire ;
- sont considérés comme à haut risque vasculaire, et justifiant donc cette exploration, les diabétiques de plus de 60 ans et/ou présentant un diabète depuis plus de dix ans et qui ajoutent au diabète au moins deux autres facteurs de risque vasculaire : anomalies du cholestérol, hypertension artérielle, tabagisme, antécédents cardio-vasculaires familiaux avant 60 ans chez les apparentés au premier degré ;
- chez ces patients, il faut commencer par un électrocardiogramme d'effort et compléter ce dernier si besoin par une scintigraphie myocardique ou une échographie de stress pour décider ou non d'une coronarographie. Le but de ce bilan est de dépister des artères sténosées pour les dilater.

Prévenir les complications cardio-vasculaires du diabète : traiter l'hyperglycémie

Une méta-analyse sur 20 études et 95 783 personnes a montré une relation linéaire et hautement significative entre accidents cardio-vasculaires et glycémie, observée bien en dessous du seuil de 1,26 g/l. À titre d'illustration, le risque cardio-vasculaire est augmenté de 33 % pour une glycémie à jeun à 1,10 g/l comparée à une glycémie strictement normale à 0,75 g/l. Cette corrélation entre risque cardio-vasculaire et glycémie est encore plus nette pour la glycémie postprandiale, mesurée 2 h après un repas.

Chez les diabétiques, la mesure de la glycémie est généralement remplacée par la mesure de l'hémoglobine glyquée ou HbA1c. Cette mesure intègre toutes les glycémies des trois mois précédents et est donc plus précise qu'une mesure isolée de la glycémie. Chez des sujets non diabétiques, la valeur de HbA1c est inférieure à 6 % (ce qui veut dire que moins de 6 % de l'hémoglobine est glyquée, c'est-à-dire liée à du sucre). Dans la grande étude britannique de référence dite UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) portant sur 5 102 diabétiques de type 2 suivis plus de dix ans, il existait une corrélation linéaire hautement significative entre HbA1c et risque de survenue d'un infarctus du myocarde, dans une fourchette allant de 5,5 à 12 % d'hémoglobine glyquée, sans valeur seuil en dessous de laquelle cette corrélation n'était plus observée. Chaque point d'HbA1c correspond à une majoration du risque de 14 %. L'UKPDS a été aussi une étude d'intervention où on a comparé un traitement dit agressif à un traitement dit conventionnel avec une différence de 1 % d'HbA1c entre les deux approches. Pour cette différence modérée, une réduction du risque de survenue d'un infarctus du myocarde de 16 % a été obtenue dans le groupe dit intensif comparé à l'autre,

exactement le chiffre attendu, à la limite négative de la significativité pendant l'étude, à la limite positive de la significativité dans les cinq ans d'observation qui ont succédé à l'étude proprement dite.

Une autre étude d'intervention a été publiée récemment, il est vrai chez des prédiabétiques et non des diabétiques, avec l'acarbose qui est un hypoglycémiant oral n'agissant que sur la glycémie postprandiale. Le nombre des accidents cardio-vasculaires a été diminué par l'acarbose comparé à un placebo, mais ce nombre a été faible, ce qui relativise les résultats de l'étude.

On peut conclure de ces différentes données que l'hyperglycémie chronique définissant le diabète de type 2 est un facteur important, même si il n'est pas le seul, du risque cardio-vasculaire de la maladie. Il importe donc d'avoir une valeur-cible stricte de l'HbA1c sous traitement, idéalement < 6 %. Cet objectif est en pratique difficile à atteindre et il faut souvent viser un compromis, par exemple une HbA1c vers 7 %.

Pour atteindre cet objectif, on commence par le régime et des conseils d'activité physique. Ces mesures ne suffisent généralement pas et il faut prescrire des hypoglycémiantes oraux. Si ces derniers ne permettent pas (ou ne permettent plus après quelques années) d'atteindre l'objectif de HbA1c < 7 %, il convient de prescrire de l'insuline.

Parmi les différents agents hypoglycémiantes, les sulfamides et l'insuline ont montré une efficacité égale pour prévenir les complications cardio-vasculaires dans l'UKPDS dès lors qu'ils permettaient d'obtenir un bon contrôle glycémique. À même bon contrôle glycémique, l'utilisation de la metformine dans un petit sous-groupe de patients avec surpoids a semblé diminuer plus avant le risque vasculaire. De grandes études sont d'autre part en cours pour démontrer un éventuel bénéfice cardio-vasculaire spécifique des glitazones.

Par ailleurs, la mise en route d'une insulinothérapie se substituant pendant trois à six mois aux antidiabétiques oraux a permis une réduction prolongée du risque de complication coronaire récurrente dans une étude portant sur des diabétiques ayant présenté récemment un infarctus du myocarde. Lors de la prise en charge d'une insuffisance coronaire à la phase aiguë, il semble donc utile de relayer au moins transitoirement le traitement antidiabétique oral par une insulinothérapie.

Prévenir les complications cardio-vasculaires du diabète : traiter le syndrome métabolique et les facteurs de risque vasculaire associés au diabète

Prévenir les complications cardio-vasculaires d'un diabétique, c'est prendre le patient en charge dans sa globalité : le risque cardio-vasculaire global du diabétique est très augmenté parce que le diabétique cumule les facteurs de risque. Il convient de s'adresser à tous ces facteurs.

Prendre en charge le syndrome métabolique

Le régime alimentaire et l'activité physique sont les

mesures essentielles pour diminuer l'excès de graisse intra-abdominale et l'insulinorésistance qui en résulte. Les études en cours avec les glitazones diront si ces médicaments justifient l'espoir légitime qu'ils puissent représenter une classe thérapeutique clé vis-à-vis du syndrome métabolique et du risque cardio-vasculaire qui lui est lié.

Le contrôle du cholestérol

La classe thérapeutique validée par de bonnes études est la classe des statines. L'étude Heart Protection Study (HPS) comportait un groupe important de diabétiques : 2 913 en prévention primaire et 3 050 avec une complication cardio-vasculaire. Cette étude a démontré que l'administration de simvastatine permettait de réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire tant en prévention primaire que secondaire. Ce résultat positif était observé chez les diabétiques quel que soit leur taux de cholestérol. Il est donc légitime de prescrire une statine à un diabétique à haut risque vasculaire, même si ses taux de cholestérol sont normaux.

Le contrôle de la pression artérielle

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardio-vasculaire important dans le diabète. Le risque de complications cardio-vasculaires était associé de façon linéaire avec l'élévation de la pression artérielle dans l'UKPDS, et l'UKPDS a aussi montré qu'un contrôle strict de la pression artérielle était associé à une diminution du risque cardio-vasculaire par comparaison à un contrôle moins strict. L'utilisation préférentielle chez les diabétiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II est d'autre part étayée par plusieurs études.

Il convient donc de normaliser la pression artérielle des diabétiques, avec un objectif inférieur à 140/80 mmHg. C'est même une priorité thérapeutique. On commence généralement par un inhibiteur du système rénine-angiotensine, mais il faut souvent associer entre elles différentes classes thérapeutiques.

Autres mesures

L'arrêt du tabac est évidemment impératif : c'est parfois difficile...

La prescription d'anti-agrégants, par exemple de l'aspirine, ne doit pas être systématique mais est souhaitable s'il existe plusieurs facteurs de risque vasculaire associés au diabète.

En conclusion, la prévention cardio-vasculaire chez le diabétique : une approche agressive tous azimuts

Cette approche multifactorielle, sans privilégier la glycémie ou tel autre facteur de risque, découle logiquement du risque cardio-vasculaire très élevé du diabétique et de ce qui rend compte de ce risque élevé : l'agrégation entre eux de nombreux facteurs de risque vasculaire dans le cadre du syndrome métabolique.

Une telle polychimiothérapie agressive est validée par l'étude Steno 2 qui est venue confirmer l'intérêt de cette prise en charge multiparamétrique du diabétique de type 2. Les 160 patients diabétiques de cette étude danoise ont été randomisés entre un traitement conventionnel peu agressif et un traitement intensif. Le traitement intensif avait un objectif de HbA1c < 6,5 %, un objectif de pression artérielle < 130/80 mmHg et un strict objectif lipidique. Un effort particulier était fait sur le régime alimentaire et l'exercice physique.

Tous les patients n'ont pas atteint ces objectifs, mais il y a eu des différences importantes entre le traitement conventionnel et le traitement intensif pour tous les paramètres. Les résultats ont été impressionnants, avec une réduction de 50 % à quatre ans du risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire dans le groupe traité de manière intensive comparé à l'autre groupe. Il n'est pas possible dans cette étude de dire quelle a été l'intervention individuelle la plus efficace : la bonne réponse est de dire que c'est la prise en charge globale de tous les facteurs par une approche agressive multiparamétrique qui a permis de réduire de moitié les complications. 