

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. 