



## Les recommandations 2013 ESC-EASD sur diabète, pré-diabète et maladies cardiovasculaires.

Deuxième partie : prise en charge de la maladie coronaire, de l'insuffisance cardiaque et de pathologies cardiovasculaires spécifiques chez le patient diabétique.

Nicolas Danchin, HEGP, Paris - nicolasdanchin@yahoo.fr

**A**près les recommandations générales sur la prise en charge du diabète et du pré-diabète, le texte européen, élaboré par des experts cardiologues et diabétologues, propose une conduite adaptée à la prise en charge de pathologies cardiovasculaires spécifiques.

### La maladie coronaire chez les patients diabétiques

Traitement médical optimal du coronarien diabétique (tableau 1)

La présence d'un diabète est associée à un pronostic plus sévère chez le coronarien, particulièrement pour les femmes. L'essentiel des données disponibles provient des analyses de sous-groupes d'essais thérapeutiques menés chez des coronariens tout-venants, ce qui ne permet pas une caractérisation détaillée de la maladie diabétique. D'une façon générale, les traitements ont une efficacité comparable chez les diabétiques et les non-diabétiques.

Si **les bêta-bloquants** peuvent augmenter l'insulino-résistance et masquer les signes d'hypoglycémie, leur balance bénéfique/risque reste favorable chez les patients diabétiques.

**Les IEC ou les ARA2, comme les statines**, sont indiqués chez les coronariens diabétiques, pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.

**Les nitrés et les antagonistes calciques** sont essentiellement indiqués à visée symptomatique, en évitant l'association de bêta-bloquants et d'antagonistes calciques bradycardisants. **L'ivabradine** n'a pas d'effet défavorable sur le métabolisme glucidique et peut être utilisée comme anti-angineux.

**L'aspirine et le clopidogrel** diminuent le risque d'événements cardiovasculaires, sans doute de façon un peu moins marquée chez le diabétique. En cas de syndrome coronaire aigu, **l'association aspirine-inhibiteur du P2Y12** est recommandée, en privilégiant le prasugrel ou le ticagrelor.

L'hyperglycémie dans les syndromes coronaires aigus est associée à une majoration du risque cardiovasculaire. Plusieurs voies ont été étudiées pour sa prise en charge : les essais avec les solutions de glucose-insuline-potassium (GIK) n'ont pas été concluants ; l'effet favorable de l'insuline, constaté dans l'étude DIGAMI, n'a pas été retrouvé dans DIGAMI-2, où les patients recevaient un traitement de prévention plus conforme aux recommandations actuelles. L'étude HI-5 n'a pas non plus montré d'impact favorable de l'insuline. Toutefois, dans ces deux derniers essais, la différence de glycémie entre les groupes était faible.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DIABÉTIQUES AVEC UNE MALADIE CORONAIRE STABLE OU INSTABLE.

Recommandations	Classe	Niveau
Il est recommandé de rechercher des anomalies du métabolisme glucidique chez les patients ayant une atteinte cardio-vasculaire.	I	A
Il faut envisager un traitement bêta-bloquant pour réduire la morbi-mortalité chez les patients diabétiques ayant un syndrome coronaire aigu.	IIa	B
Les IEC et les ARA2 sont recommandés chez les coronariens diabétiques pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.	I	A
Les statines sont indiquées chez les coronariens diabétiques pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.	I	A
L'aspirine est indiquée chez les coronariens diabétiques pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.	I	A
L'inhibition du récepteur P2Y12 est recommandée chez les patients diabétiques ayant un syndrome coronaire aigu, en association à l'aspirine.	I	A
L'utilisation de l'insuline pour contrôler la glycémie doit être envisagée chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu avec une hyperglycémie significative (> 10 mmol/l ou > 180 mg/dl), avec une cible adaptée en fonction des éventuelles comorbidités.	IIa	C
Il faut envisager un contrôle glycémique, qui peut être obtenu par différents agents hypoglycémisants, chez les patients diabétiques ayant un syndrome coronaire aigu.	IIa	B

Tableau 1

## Revascularisation myocardique

### Indications de la revascularisation myocardique (Tableau 2)

Dans la maladie coronaire stable, l'étude BARI-2D n'a pas montré de différence significative sur les événements cardiovasculaires à 5 ans, chez des patients diabétiques ayant une revascularisation par angioplastie ou chirurgie, par rapport à ceux recevant uniquement un traitement médical optimal. Dans la strate chirurgie, où la maladie coronaire était plus étendue, les événements sont significativement moins nombreux qu'avec le traitement médical seul, mais la mortalité n'est pas significativement différente. Au cours du suivi, 38 % des patients du bras médical ont été revascularisés, tandis que 20 % de ceux du bras revascularisation ont subi une deuxième intervention.

Dans les syndromes coronaires aigus, avec ou sans sus-décalage de ST, le rôle de l'angioplastie ou des stratégies invasives est similaire chez les diabétiques et les non-diabétiques.

### Type d'intervention : chirurgie ou angioplastie coronaire

Dans une grande méta-analyse sur des données individuelles émanant d'essais randomisés comparant la chirurgie et l'angioplastie, la mortalité à 5 ans est réduite de 30 % avec la chirurgie. Ces résultats ont été confortés par ceux de l'étude FREEDOM, menée spécifiquement chez des patients diabétiques multitrunculaires.

L'étude CARDia, qui n'a pu inclure que 510 patients, retrouve des taux de nouvelle revascularisation significativement plus élevés à un an dans le groupe angioplastie. Enfin, les données d'analyses de sous-groupes de l'étude SYNTAX ou les données d'observation sur de larges cohortes confirment l'avantage observé pour la chirurgie. (Encadré ci dessous)

### Autres considérations

Les stents actifs réduisent le risque de récurrence et la nécessité de nouveaux gestes de revascularisation par rapport aux stents nus. Il n'y a pas eu d'étude randomisée comparant la chirurgie avec un ou deux greffons mammaires ; l'utilisation des deux artères mammaires pourrait être associée à un plus grand risque d'infection locale.

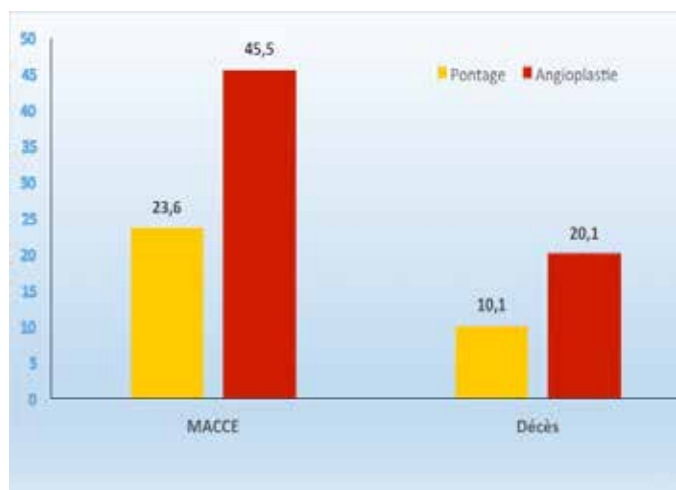
Les traitements antiagrégants ne diffèrent pas de ceux utilisés chez les patients non diabétiques. Par rapport au clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor réduisent le risque d'événements en cas de syndrome coronaire aigu, indépendamment de la présence de diabète.

Il n'y a pas d'argument scientifique pour suspendre le traitement par metformine avant coronarographie (en raison d'un risque potentiel d'acidose lactique).

Il paraît donc préférable de surveiller la fonction rénale après l'examen chez les patients sous metformine, et de ne suspendre le traitement qu'en cas de détérioration de la fonction rénale. Les données anciennes suggérant un risque accru chez les patients sous sulfonurées traités par angioplastie primaire pour un infarctus aigu n'ont pas été confirmées par les observations plus récentes. L'utilisation d'insuline en perfusion avec une cible de glycémie entre 120 et 180 mg/dl, chez les patients subissant un pontage coronaire pourrait améliorer le pronostic des patients.

Dans l'étude BARI-2D, les traitements par insuline sont associés à un plus grand risque de complications, par rapport aux traitements insulino-sensibilisants.

### EN MARGE DES RECOMMANDATIONS : RÉSULTATS À 5 ANS DE L'ÉTUDE SYNTAX CHEZ LES DIABÉTIQUES



Les résultats à 5 ans de l'étude SYNTAX viennent d'être publiés. Pour mémoire, SYNTAX a randomisé des patients ayant une atteinte pluritrunculaire entre chirurgie de pontage et angioplastie avec des stents actifs de première génération (paclitaxel).

Dans le sous-groupe des patients diabétiques, le taux d'événements cumulés à 5 ans est de 45,5 % dans le bras angioplastie, contre 23,6 % dans le groupe chirurgie. La mortalité toutes causes est également deux fois plus élevée : 20,2 % contre 10,1 %. Ces différences sont statistiquement significatives et nettement plus marquées que chez les patients non-diabétiques.

Ces résultats confirment la supériorité de la chirurgie par rapport à l'angioplastie chez les patients diabétiques pluritrunculaires.

# LE POINT SUR...

REVASCULARISATION CORONAIRE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES		
Recommandations	Classe	Niveau
Le traitement médical optimal doit être envisagé comme l'option thérapeutique préférée chez les patients coronariens diabétiques stables, en l'absence de large zone d'ischémie ou de sténose du tronc commun de la coronaire gauche.	Ila	B
Le pontage est recommandé chez les patients diabétiques multitrunculaires ou avec lésions complexes (score SYNTAX >22) pour améliorer la survie sans événements.	I	A
L'angioplastie peut être considérée comme alternative à la chirurgie pour contrôler les symptômes, chez les patients diabétiques avec atteinte multitrunculaire moins complexe (score SYNTAX ≤ 22) lorsqu'une revascularisation est nécessaire.	Ila	B
L'angioplastie primaire est recommandée de préférence à la fibrinolyse, chez les patients diabétiques ayant un infarctus avec sus-décalage, si elle peut être pratiquée dans les temps recommandés.	I	B
Chez les patients diabétiques ayant une angioplastie, il est recommandé d'utiliser des stents actifs, pour diminuer le risque de nouvelle intervention de revascularisation.	I	A
Il est recommandé de surveiller soigneusement la fonction rénale après une coronarographie ou une angioplastie chez tous les patients sous métformine.	I	C
Si la fonction rénale se détériore après coronarographie ou angioplastie chez les patients sous métformine, il est recommandé de suspendre le traitement pendant 48 heures ou jusqu'à ce que la fonction rénale ait retrouvé son niveau antérieur.	I	C

Tableau 2

## II Diabète et insuffisance cardiaque

L'association du diabète et de l'insuffisance cardiaque est fréquente. Dans la population générale, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est de 1 à 4 % et 0,3 à 0,5 % des patients sont également diabétiques.

L'insuffisance cardiaque se développe plus fréquemment chez le diabétique que chez le non-diabétique.

A la longue, l'hyperglycémie peut entraîner le développement d'une cardiomyopathie diabétique, caractérisée initialement par une diminution de la compliance du ventricule.

DÉCEMBRE 2014

A cette atteinte spécifique du désordre métabolique, se surajoute l'impact potentiel de l'hypertension et de la maladie coronaire, fréquentes en cas de diabète. Tout cela explique que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque soient fréquentes chez le diabétique. (Tableau 3)

## Traitement pharmacologique

Le traitement par IEC ou ARA2 améliore les symptômes et réduit la mortalité ; chez les diabétiques, la fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillées.

Les bêta-bloquants doivent être prescrits lorsque la fraction d'éjection est ≤ 40 %. Ils diminuent la mortalité et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le succinate de metoprolol, le bisoprolol et le carvedilol sont spécifiquement recommandés.

Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes ont des bénéfices équivalents chez les diabétiques et les non-diabétiques.

Les diurétiques sont utiles pour améliorer les symptômes. Les diurétiques de l'anse sont préférables, car les thiazidiques peuvent favoriser l'hyperglycémie. L'efficacité de l'ivabradine chez les insuffisants cardiaques en rythme sinusal avec une fréquence cardiaque ≥ 70 battement par minute est similaire chez les diabétiques et les non-diabétiques.

## Traitements non pharmacologiques

Il n'y a pas de raison de penser que l'efficacité de la resynchronisation et des défibrillateurs diffère en fonction du statut diabétique.

L'existence d'un diabète ne contraindique pas la réalisation d'une transplantation cardiaque, mais celle-ci est associée à un moins bon pronostic à long terme.

## Traitements hypoglycémifiants

La réserve initiale sur l'utilisation de la metformine (risque d'acidose lactique en cas d'insuffisance cardiaque) n'est pas justifiée, au regard des données d'observation récentes.

Les données concernant les sulfonylurées sont contradictoires.

Les thiazolidinediones induisent une rétention hydrosodée et augmentent le risque de décompensation cardiaque.

Les données manquent encore pour les analogues du GLP1 et les inhibiteurs de la DPP-4.

L'insuline ne paraît pas associée à un risque d'insuffisance cardiaque.

PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DES PATIENTS DIABÉTIQUES		
Recommandations	Classe	Niveau
Les IEC sont recommandés en association aux bêta-bloquants chez les patients diabétiques de type 2 avec une insuffisance cardiaque par dysfonction systolique.	I	A
Il est possible d'utiliser un ARA2 à la place d'un IEC chez les patients diabétiques insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique, en cas d'intolérance avérée aux IEC.	I	A
Un bêta-bloquant est recommandé en association aux IEC (ou aux ARA2 en cas d'intolérance) chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques avec dysfonction systolique, pour réduire la mortalité et les hospitalisations.	I	A
Un inhibiteur des minéralocorticoïdes est recommandé chez tous les patients conservant des symptômes (NYHA classe II-IV) malgré un traitement par IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance) et bêta-bloquant, et dont la fraction d'éjection est $\leq 35\%$ , pour diminuer le risque de mortalité prématurée et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.	I	A
L'ajout d'ivabradine au traitement par IEC, bêta-bloquant et antialdostérone peut être envisagé chez les patients diabétiques de type 2 en rythme sinusal, ayant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection $< 40\%$ , des symptômes persistants (NYHA II-IV) et une fréquence cardiaque $> 70$ bpm malgré une dose optimale tolérée de bêta-bloquant, en plus du traitement par IEC (ou ARA2 en cas d'intolérance) et inhibiteur des minéralocorticoïdes.	IIb	B
Les thiazolidinediones ne doivent pas être utilisées chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques, car la rétention hydrique peut aggraver ou engendrer l'insuffisance cardiaque.	III	B

Tableau 3

## II Fibrillation atriale et mort subite

### Diabète et fibrillation atriale

La fibrillation atriale est fréquente chez les patients diabétiques et est associée à un plus mauvais pronostic, le diabète majorant notamment le risque d'AVC.

Le diabète est une des composantes des scores CHADS2 et CHA2DS2-VASc, qui permettent d'évaluer le risque embolique chez les patients en fibrillation atriale. En l'absence de contreindication, une anticoagulation par antivitamine K ou par un anticoagulant oral direct doit être préférée à l'aspirine chez les patients ayant au moins un facteur de risque.

### Mort subite

Les patients diabétiques ont un plus grand risque de mort subite, en population générale comme après un infarctus, pour des raisons incomplètement élucidées (maladie coronaire, fibrose myocardique, atteinte microvasculaire

et néphropathie, neuropathie diabétique, anomalies de conduction de l'influx électrique, apnée du sommeil, hypoglycémie...). Pour autant, d'un point de vue pratique, l'essentiel demeure la prévention primaire du diabète et de la maladie coronaire et les mesures de prévention secondaire, si ces maladies sont présentes. (Tableau 4)

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DU RYTHME CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES		
Recommandations	Classe	Niveau
La recherche d'une fibrillation atriale doit être envisagée chez les patients diabétiques, car elle est fréquente et accroît le risque de morbi-mortalité.	IIa	C
Une anticoagulation orale par AVK ou nouveaux anticoagulants (par exemple : dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) est recommandée chez les patients diabétiques ayant une FA (paroxystique ou persistante) en l'absence de contreindication.	I	A
L'évaluation du risque de saignement (score HAS-BLED) doit être envisagée lors de la prescription de traitements antithrombotiques chez les patients diabétiques ayant une FA.	IIa	C
La recherche de facteurs de risque de mort subite doit être envisagée chez les patients diabétiques.	IIa	C
L'implantation d'un DAI est recommandée chez les patients diabétiques ayant une cardiopathie ischémique avec FEVG $< 35\%$ ou après ressuscitation d'une fibrillation ventriculaire ou d'une tachycardie ventriculaire soutenue.	I	A
Les bêta-bloquants sont recommandés chez les patients diabétiques ayant une insuffisance cardiaque ou après un infarctus aigu pour prévenir le risque de mort subite.	I	A

Tableau 4

## III Maladie artérielle périphérique et cérébro-vasculaire

La présence d'une maladie artérielle périphérique (risque 2 à 4 fois plus élevé chez le diabétique) ou d'une maladie cérébro-vasculaire (risque 2,5 à 3,5 fois plus élevé chez le diabétique) est fréquente chez le patient diabétique.

Cela justifie **une recherche spécifique de ces pathologies**, notamment par un examen clinique annuel.

Les lésions distales sont fréquentes au **niveau des membres inférieurs**. Les mesures hygiéno-diététiques (contrôle des facteurs de risque, abandon du tabac, activité physique) sont essentielles, alors que l'utilité des traitements médicamenteux est plus incertaine.

La prise en charge des atteintes carotidiennes est analogue chez les patients diabétiques et chez les non-diabétiques. (Tableau 5)



# LE POINT SUR...

## PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE ARTÉRIELLE PÉRIPHÉRIQUE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Recommandations	Classe	Niveau
Il est recommandé de rechercher une atteinte artérielle périphérique tous les ans et de mesurer l'IPS chez les patients diabétiques.	I	C
Il est recommandé de proposer l'arrêt du tabac à tous les patients diabétiques fumeurs.	I	B
Chez les patients diabétiques ayant une artériopathie périphérique, le niveau de LDL cible recommandé est de < 1,8 mmol/L (70 mg/dl) ou de ≥ 50% de baisse par rapport au niveau initial, si la cible ne peut être atteinte.	I	A
Le niveau de pression artérielle recommandé chez les patients diabétiques ayant une artériopathie est de < 140/85 mm Hg.	I	C
Un traitement antiagrégant plaquettaire est recommandé chez tous les patients diabétiques ayant une artériopathie symptomatique, en l'absence de contreindication.	I	A

Tableau 5

## Atteinte microvasculaire oculaire et rénale

Le diabète est un facteur de risque important d'atteinte rénale et **la rétinopathie est la complication microvasculaire la plus fréquente du diabète.**

Un contrôle glycémique strict réduit le risque de complications microvasculaires en prévention primaire. De même, un bon contrôle glycémique ralentit la progression de l'insuffisance rénale, une fois celle-ci présente. Pour la rétinopathie, le niveau d'HbA1c recommandé est < 7 %. Passé un certain stade, toutefois, le contrôle de la glycémie devient insuffisant pour éviter la progression de la rétinopathie.

La cible de pression artérielle actuellement recommandée pour la prévention de la néphropathie est < 140/85 mm Hg, et on peut envisager un niveau < 130 mm Hg en cas de protéinurie, si le traitement est bien toléré.

Des cibles analogues sont retenues pour la prévention de la rétinopathie.

Les interventions sur les lipides et les plaquettes ne semblent pas modifier la maladie rénale chez les diabétiques. Le traitement hypolipémiant permet de réduire le risque de progression de la rétinopathie (étude ACCORD). Le traitement antiagrégant ne majore pas le

risque d'hémorragies du vitré, mais ne paraît pas avoir d'effet sur la progression de la rétinopathie.

## PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE MICROVASCULAIRE

Recommandations	Classe	Niveau
La recherche annuelle d'une rétinopathie doit être envisagée chez les patients diabétiques de type 2.	IIa	B
Lorsque la rétinopathie progresse rapidement, une intervention multifactorielle est recommandée.	I	B
Pour la prévention primaire de la rétinopathie, il est recommandé d'obtenir une HbA1c < 7 % et une pression artérielle < 140/85 mm Hg.	I	A
Un traitement hypolipémiant doit être envisagé pour retarder la progression de la rétinopathie, diminuer le recours au traitement par laser et les vitrectomies.	IIa	B
Il est recommandé de traiter la rétinopathie proliférative diabétique par photocoagulation laser.	I	A
En cas d'œdème maculaire significatif la photocoagulation laser doit être envisagée.	IIa	B
Un traitement par anti-VGEF intravitréen doit être envisagé chez les patients ayant des troubles de la vision et un œdème maculaire significatif au niveau de la fovéa.	IIa	B

Tableau 6

## II Approche centrée sur le patient

Le texte des recommandations se termine par un plaidoyer sur la nécessité d'une approche orientée vers le patient, pour favoriser notamment les changements de mode de vie nécessaires et améliorer l'adhérence aux médicaments.

L'auteur déclare avoir les liens d'intérêts suivants  
Bourses de recherche : Astra-Zeneca, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi-aventis, Servier, and The Medicines Company  
Honoraires pour conférences ou honoraires de consultance : Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, GlaxoSmithKline, MSD-Schering, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier and The Medicines Company

### RÉFÉRENCES

Ryden L, et al. Eur Heart J 2013; 34: 3035-3087