



### Quel traitement de contrôle du diabète de type 2 à la sortie de l'USIC ?

*Bruno Vergès, Service Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques CHU de Dijon  
bruno.verges@chu-dijon.fr*

**L**e risque cardiovasculaire significativement élevé des patients diabétiques de type 2 fait qu'environ un tiers des patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu sont diabétiques.

**La question de la prise en charge du diabète chez les patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu est donc importante.**

Lors de la première phase d'hospitalisation en Unité de Soins Intensifs Cardiologiques (USIC), la thérapeutique repose sur l'insuline administrée en perfusion continue systématiquement lorsque la glycémie à l'admission est supérieure ou égale à 1,80 g/l (10 mmol/L) <sup>(1)</sup>. L'utilisation du protocole d'insulinothérapie proposé par le consensus conjoint de la SFD/SFC permet en règle de contrôler sans trop de difficultés la glycémie chez le patient diabétique lors de son passage en USIC <sup>(1)</sup>. En revanche, la prise en charge du diabète à la sortie de l'USIC est nettement plus complexe car elle pose la question, souvent difficile, du traitement du diabète de type 2 et du choix des thérapies les plus adaptées en fonction du profil physiopathologique du diabète du patient. Par ailleurs, l'effet potentiellement délétère sur le système cardio-vasculaire de certains agents hypoglycémiants devra aussi être pris en compte.

### Principes généraux du traitement du diabète de type 2

Le diabète de type 2 comprend deux composantes physiopathologiques, l'insulino-résistance et le déficit sécrétoire en insuline, dont les rôles respectifs sont variables chez chaque patient. L'arsenal thérapeutique à notre disposition comprend des "armes" efficaces pour lutter contre l'insulino-résistance et d'autres destinées à traiter le déficit sécrétoire en insuline.

La réduction pondérale, l'activité physique et la metformine sont des moyens efficaces pour réduire l'insulino-résistance.

Les glinides, les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline représentent des traitements du déficit sécrétoire en insuline.

Les incrétines, représentés par les inhibiteurs DPP-4 et les agonistes GLP-1, favorisent la sécrétion d'insuline mais

réduisent aussi la sécrétion de glucagon et les agonistes GLP-1 ont de plus un effet réducteur de l'insulino-résistance.

D'une façon générale, dans le diabète de type 2 la stratégie thérapeutique sera dictée par le profil physiopathologique du patient. Il est important, chez chaque patient, d'authentifier et de préciser l'importance de chaque cible thérapeutique: l'insulino-résistance et le déficit sécrétoire en insuline, afin de conduire un traitement optimal.

### Traitement du diabète à la sortie de l'USIC

Après la période d'hospitalisation en USIC, le traitement par insuline n'est plus obligatoire et l'utilisation de plusieurs autres traitements hypoglycémiants peut être considérée. Le choix du traitement hypoglycémiant sera dicté par le profil physiopathologique du patient. Le choix du traitement optimal n'est pas toujours aisé et il ne faudra pas hésiter à prendre un avis spécialisé auprès d'un diabétologue et plus particulièrement en cas de diabète mal contrôlé (HbA1c  $\geq$  8%).

#### METFORMINE

La metformine est un traitement hypoglycémiant efficace chez les patients insulino-résistants. Certaines études ont montré un effet cardiovasculaire favorable de la metformine. Ainsi, dans l'étude UKPDS, le traitement par metformine en monothérapie était associé à une réduction significative de la mortalité (-36%), et du risque d'infarctus du myocarde (-39%) <sup>(2)</sup>. Une méta-analyse a montré que le traitement par metformine était associé à une réduction de la morbidité et mortalité cardiovasculaire comparé aux autres traitements hypoglycémiants et le registre REACH a mis en évidence sous metformine une réduction de la mortalité, chez les patients diabétiques de type 2 avec antécédents cardiovasculaires même chez ceux atteints d'insuffisance cardiaque <sup>(1)</sup>. Ainsi la metformine n'est pas contre-indiquée en post-syndrome coronaire aigu. En revanche elle reste contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale (DFG < 30 ml/mn). Par ailleurs, bien que les données de plusieurs études rétrospectives

suggèrent des effets plutôt bénéfiques en cas d'insuffisance cardiaque <sup>(1)</sup>, son utilisation demeure déconseillée en cas d'insuffisance cardiaque sévère.

### **SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS**

Comme les sulfamides hypoglycémiantes se fixent sur les canaux potassiques ATP-dépendants, il a été suggéré qu'ils pourraient avoir un effet défavorable en réduisant le préconditionnement ischémique. Les données de la littérature sur l'effet potentiellement délétère des sulfamides hypoglycémiantes sur le myocarde ne sont pas convergentes<sup>(1)</sup>. Les résultats divergents des différentes études sont peut-être liés au fait que les effets cardiovasculaires des sulfamides hypoglycémiantes ne sont pas identiques entre les différentes molécules de la classe. Ainsi, dans le registre danois, le risque cardiovasculaire des patients traités par sulfamides était plus élevé sauf pour les patients sous gliclazide pour lesquels le risque cardiovasculaire n'était pas augmenté <sup>(3)</sup>. Dans le registre FAST-MI les patients recevant des sulfamides à action spécifique sur le pancréas, gliclazide ou glimépiride ont une mortalité hospitalière moins élevée que ceux traités par glibenclamide<sup>(4)</sup>. Ainsi, en post syndrome coronaire aigu immédiat, le consensus recommande de ne pas utiliser les sulfamides de première génération et le glibenclamide <sup>(1)</sup>.

### **GLINIDES**

Les glinides sont des agents insulino-sécréteurs d'action courte se fixant sur le même récepteur que les sulfamides hypoglycémiantes. Les données sur les effets cardiovasculaires des glinides sont limitées mais laissent penser que cette classe thérapeutique n'a pas d'effet délétère sur le cœur. En effet, les analyses réalisées à partir du registre Danois, n'objectivent pas d'augmentation significative du risque d'évènements cardiovasculaires sous glinides <sup>(1)</sup>.

Par ailleurs, l'étude prospective NAVIGATOR, n'a pas objectivé d'augmentation de la morbidité ou mortalité cardiovasculaire sous nateglinide comparé au placebo. Ainsi, l'utilisation des glinides est possible en post syndrome coronaire aigu immédiat <sup>(1)</sup>.

### **ACARBOSE**

L'acarbose est un inhibiteur de l'alpha-glucosidase qui ralentit l'absorption du glucose et qui, de ce fait, est efficace pour réduire la glycémie post-prandiale.

Dans l'étude STOP-NIDDM, le traitement par acarbose était associé à une réduction significative du risque d'évènements cardiovasculaires<sup>(5)</sup>. Par ailleurs, une diminution significative du risque d'infarctus du myocarde

sous acarbose est rapportée dans une méta-analyse <sup>(6)</sup>. Ainsi, l'acarbose peut être utilisé en post syndrome coronaire aigu immédiat <sup>(1)</sup>.

### **INHIBITEURS DPP-4 (DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4)**

Les inhibiteurs DPP-4 réduisent la dégradation du GLP-1 endogène permettant ainsi une augmentation de son taux plasmatique.

Toutes les données sur l'innocuité des inhibiteurs DPP-4 sur le système cardiovasculaire sont rassurantes. Les études prospectives SAVOR avec la saxagliptine, EXAMINE avec l'alogliptine et TECOS avec la sitagliptine n'ont pas objectivé d'augmentation du risque cardiovasculaire avec cette classe thérapeutique. Ainsi les inhibiteurs DPP-4 peuvent être prescrits en post syndrome coronaire aigu immédiat <sup>(1)</sup>.

### **AGONISTES GLP-1 (GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1)**

Les agonistes GLP-1 réduisent l'hyperglycémie en favorisant la sécrétion d'insuline de façon glucose-dépendante et en diminuant la production de glucagon. Par ailleurs, ils entraînent une réduction pondérale significative et réduisent la résistance à l'insuline. Certaines études cliniques suggèrent un effet favorable des agonistes GLP-1 sur le système cardio-vasculaire (réduction de lésions de nécrose myocardique, amélioration de la contractilité du ventricule gauche et de la fonction endothéliale).

Lorsque les données des études cliniques avec les 2 principaux agonistes GLP-1, exenatide et liraglutide, sont combinées, il apparaît une réduction significative des évènements cardiovasculaires majeurs sous agonistes GLP-1 <sup>(7)</sup>. Il faudra cependant attendre les résultats des études prospectives cardiovasculaires en cours afin de préciser si les agonistes GLP-1 possèdent un réel effet cardio-protecteur. Ainsi les agonistes peuvent être utilisés sans problème en post syndrome coronaire aigu immédiat <sup>(1)</sup>.

### **INSULINE**

Dans certains cas, le traitement par insuline sera nécessaire chez le patient diabétique de type 2, en particulier en cas de déficit sécrétoire en insuline.

Les données de l'étude prospective ORIGIN sont rassurantes, car il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs ou de décès sous insuline glargine sur un suivi médian de plus de 6 ans.

Ainsi, quand l'indication d'une insulinothérapie est retenue, celle-ci pourra être initiée sans crainte d'effet délétère propre sur le myocarde.

## II Attention aux hypoglycémies

Chez le patient diabétique coronarien, le risque d'hypoglycémies doit être au centre des préoccupations. En effet, les hypoglycémies, chez le patient diabétique de type 2 sont associées à un risque accru d'accidents cardiovasculaires et de mortalité. Ainsi, il a été montré, chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline, que la survenue d'hypoglycémies augmentait significativement le risque d'évènements cardiovasculaires de 60% chez ceux avec antécédents cardiovasculaires et de 49% chez les autres. Par ailleurs, il a été rapporté, dans cette étude, en cas d'hypoglycémies, une augmentation significative de la mortalité globale de 74% chez les patients avec antécédents cardiovasculaires. Ainsi, il est recommandé, chez les sujets coronariens de limiter, autant que possible, les traitements hypoglycémisants pourvoyeurs d'hypoglycémies (sulfamides, glinides, insuline), et s'ils sont nécessaires d'être particulièrement vigilant et de rechercher au moyen d'un interrogatoire approprié et de l'auto-surveillance glycémique la survenue d'éventuelles hypoglycémies.

## III Quand demander un avis diabétologique ?

Plusieurs consensus ont souligné l'intérêt d'adresser un patient diabétique à un diabétologue au cours d'une hospitalisation non directement reliée à son diabète <sup>(8)</sup>. Solliciter une consultation auprès d'un diabétologue chez un patient diabétique hospitalisé pour un syndrome coronaire aigu offre l'occasion d'optimiser le traitement anti-diabétique ainsi que d'initier ou de compléter une prise en charge éducative au bénéfice du patient.

En cas de diabète nouvellement découvert ou de diabète mal contrôlé, la prise en charge éducative apparaît très importante. En effet, plusieurs études ont clairement montré que de nombreuses erreurs de prise médicamenteuse et de nombreux effets secondaires, et plus particulièrement les hypoglycémies, étaient liés à une absence d'éducation efficace au cours d'une hospitalisation <sup>(9)</sup>. Plusieurs études ont montré qu'une éducation adaptée sur le diabète, au cours d'une hospitalisation entraînait un meilleur contrôle glycémique, moins d'hospitalisations ultérieures, moins d'acido-cétoses et une réduction de la durée d'hospitalisation <sup>(1)</sup>.

A côté de la prise en charge éducative, la prise en charge thérapeutique par un diabétologue apparaît aussi bénéfique. Il a, ainsi, été montré qu'une prise en charge thérapeutique par un diabétologue au cours d'une hospitalisation, non directement liée au diabète, entraînait un

meilleur contrôle glycémique, moins d'hospitalisations pour diabète, une réduction de la durée d'hospitalisation et des coûts de santé <sup>(1,10)</sup>.

Pour ces différentes raisons, le consensus de la Société Française de Cardiologie (SFC) et de la Société Francophone du Diabète (SFD) recommande de prendre systématiquement l'avis d'un diabétologue, pour tout patient diabétique hospitalisé pour un syndrome coronaire aigu dans les situations suivantes :

- Diabète jusqu'à présent méconnu, découvert lors de l'hospitalisation pour syndrome coronaire aigu
- Diabète mal contrôlé (HbA1c  $\geq$  8,0%)
- Introduction d'une insulinothérapie lors de l'hospitalisation en cardiologie
- Hypoglycémies sévères ou répétées

**Correspondance :** Pr. Bruno Vergès

Service Endocrinologie, Diabétologie  
et Maladies Métaboliques  
Hôpital du Bocage  
2Bd Maréchal de Lattre de Tassigny  
F-21000 Dijon  
Tel : 03 80 29 34 53  
Fax : 03 80 29 35 19  
E-mail : [bruno.verges@chu-dijon.fr](mailto:bruno.verges@chu-dijon.fr)

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : consultant et études cliniques avec la société Boston.

### RÉFÉRENCES

1. Vergès B, Avignon A, Bonnet F, Catargi B, Cattan S, Cosson E, et al. Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab.* 2012 Apr;38(2):113-27.
2. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
3. Horsdal HT, Johnsen SP, Søndergaard F, Jacobsen J, Thomsen RW, Schmitz O, et al. Sulfonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009 Sep;25(6):515-22.
4. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, et al. Impact of Type of Preadmission Sulfonylureas on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov 1;95(11):4993-5002.
5. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003 Jul 23;290(4):486-94.
6. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J.* 2004 Jan;25(1):10-6.
7. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Exp Diabetes Res [Internet].* 2011 [cited 2012 Oct 6];2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092497/>
8. American Diabetes Association. *American Diabetes Association Recommendations.* 2011;34(Suppl 1):S45-6.
9. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann Intern Med.* 2003 Feb 4;138(3):161-7.
10. Levetan CS, Passaro MD, Jablonski KA, Ratner RE. Effect of physician specialty on outcomes in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1999 Nov;22(11):1790-5.