

MALADIE CARDIOVASCULAIRE ET DIABETE

Le diabète est une maladie chronique sévère réduisant d'un tiers l'espérance de vie. Les deux tiers des diabétiques meurent d'accidents cardiovasculaires et les femmes diabétiques, même non ménopausées, ne sont pas épargnées. Cette affection, qui touche 3% de la population dans les pays occidentaux et dont la prévalence est en augmentation régulière, représente un problème majeur de santé publique et le dépistage et le traitement préventif et curatif de ses complications doit être assuré le mieux possible.

DEPISTAGE

La maladie coronarienne est la première cause de décès des diabétiques de type 2 et n'épargne pas les diabétiques de type 1 âgés de plus de 30 ans. Vers 45 ans, environ 1/4 des diabétiques de type 1 et de type 2 sont atteints comme l'a montré une étude de l'OMS (1). @ prévalence de l'ischémie myocardique silencieuse de type 1 (IMS1), sans manifestations cliniques ni électrocardiographiques, est 3 à 6 fois plus élevée chez le diabétique que dans la population générale (2). Aussi, pour la plupart des diabétologues, le simple ECG annuel (indispensable et montrant parfois une nécrose passée inaperçue) n'est pas suffisant. Bien qu'il n'y ait pas de consensus officiel sur ce sujet en raison du coût des examens, L'ALFED@ (Association de Langue Française pour l'Etude du DIAbète et des maladies Métaboliques) recommande la pratique d'explorations non invasives pour la détection de l'IMS1 en fonction des facteurs de risque suivants: artériopathie des membres inférieurs ou des troncs supra aortiques ± microalbuminurie élevée (ou protéinurie) ± dyslipidémie ± hypertension artérielle ± tabagisme ± antécédents familiaux de coronaropathie ± age supérieur à 65 ans (3). Peu d'études ont évalué les performances respectives des examens non invasifs chez les diabétiques. C. Paillole et Coll. ont soumis 59 diabétiques aux trois tests usuels (Holter ECG, épreuve d'effort, scintigraphie myocardique thallium/dipyridamole) avant coronarographie. Les sensibilité et spécificité étaient respectivement pour ces trois tests, de 11 et 88% (holter ECG), 67 et 73% (épreuve d'effort), 89 et 89% (scintigraphie) (4). Bien que ce dernier examen semble obtenir les meilleures performances, il apparaît raisonnable, pour des raisons économiques, de proposer en première intention une épreuve d'effort, la scintigraphie n'étant réalisée que lorsque l'ergométrie d'effort est impossible (ce qui arrive souvent chez les patients obèses et/ou souffrant de neuropathie) ou ininterprétable (3). L'échographie de stress sous Dobutamine paraît être un excellent examen de dépistage de l'insuffisance coronaire lorsqu'elle est réalisée par un opérateur entraîné, mais ses performances sont encore insuffisamment évaluées chez le diabétique. Il est vraisemblable que cet examen devienne très utile chez ces patients pour lesquels l'effort est souvent difficile.

Un ou plusieurs tests de dépistage anormaux conduisent généralement à la coronarographie. Elle montre souvent des lésions plus diffuses et plus sévères que chez le non diabétique mais peut aussi être normale, malgré une forte suspicion clinique (5). Cette constatation peut être attribuée à des anomalies organiques ou fonctionnelles de la microcirculation coronaire chez le diabétique, responsables en partie d'un véritable cardiomyopathie qui grève lourdement le pronostic de ces patients.

La coexistence d'une **neuropathie autonome cardiaque (NAC)** est un autre facteur aggravant la macroangiopathie coronaire du diabétique. Cette neuropathie d'origine métabolique est fréquente: l'étude EURODIAB (6), incluant plus de 3.000 diabétiques de type 1 a trouvé des anomalies de l'espace R-R et une hypotension orthostatique chez respectivement 19.3% et 5.9% des patients. Des prévalences voisines sont retrouvées chez les diabétiques de type 2 (7). L'existence d'une NAC est associée à une surmortalité (8). Les causes invoquées sont les troubles du rythme ventriculaire par allongement de l'espace QT, les perturbations du @e tensionnel nyctéméral avec hypertension artérielle nocturne responsable d'accidents vasculaires cérébraux, les altérations de la fonction ventriculaire gauche, les accidents anesthésiques, les hypotensions orthostatiques répétées, les hypoglycémies non ressenties. En outre, classiquement, la NAC est tenue pour responsable du caractère indolore des nécroses myocardiques, mais ceci prête à discussion.

Les tests de dépistage de la NAC sont nombreux. Les plus performants sont la mesure de l'intervalle R-R lors de 6 inspirations/expirations forcées (analysé par ECG simple ou systèmes informatisés), la mesure

de la fréquence cardiaque lors d'épreuve d'orthostatisme (simple ou " tilt test " et l'épreuve de Valsalva (contre indiquée en cas de rétinopathie sévère).

TRAITEMENT

Les services de cardiologie sont peuplés de diabétiques. Si la prise en charge de ces patients est assurée au plan purement cardiologique (tous les gestes de revascularisation sont possibles chez les diabétiques), leur prise en charge métabolique est souvent plus aléatoire. Après nécrose myocardique, la surmortalité du diabétique est de l'ordre de 25%. Cette surmortalité est attribuée à la diffusion des lésions coronariennes, la cardiomyopathie, la NAC, mais aussi au trouble métabolique. L'hyperglycémie soutenue est en effet responsable d'anomalies de la fibrinolyse (par augmentation de PAI 1) et d'une augmentation de la bêta oxydation des acides gras réduisant l'utilisation du glucose au niveau du myocarde. L'étude DIGAMI (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) (9, 10) a eu pour but d'évaluer l'impact d'un traitement strict du diabète sur la mortalité après infarctus du myocarde et de déterminer les facteurs pronostiques de surmortalité. Après randomisation, 306 diabétiques ont bénéficié d'un traitement intensif du diabète par infusion continue d'insuline puis ont été traités par insuline pendant au moins trois mois et ont été comparés à 314 diabétiques traités de manière conventionnelle. A un an, la mortalité était réduite de 30% dans le groupe intensif par rapport au groupe témoin et cette différence significative persistait à 3 ans. L'hyperglycémie et l'augmentation du taux d'HbA1c à l'admission étaient des facteurs de risque indépendants de surmortalité. Bien que cette étude comporte quelques imprécisions (on ignore en effet quel était la proportion de patients toujours traités par insuline à 3 ans), elle incite à veiller à un contrôle strict du diabète en période péri infarctus par infusion continue d'insuline, à proposer ultérieurement une insulinothérapie chronique si nécessaire et à travailler en collaboration avec un diabétologue.

Le meilleur traitement de ces accidents est évidemment **préventif**. La question de l'influence du bon contrôle du diabète sur les complications dites " dégénératives " a été posée il y a de nombreuses années. Deux études prospectives récentes ont partiellement répondu tout en fournissant une masse considérable d'informations. La première étude (DCCT: Diabetes Control and Complications Trial) , publiée en 1993 (11) a concerné les diabétiques de type 1 et a clairement montré que l'équilibre strict du diabète par multi-injections d'insuline prévenait l'apparition de la microangiopathie rétinienne et rénale et de la neuropathie. Il existait une tendance non significative à la réduction de la macroangiopathie, mais les sujets, jeunes, étaient peu exposés aux complications de ce type durant les huit ans de suivi. La deuxième étude (UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study), débutée en 1977, terminée en 1997 (médiane de suivi: 10,7 ans) et publiée fin 1998 (12, 13) a enrôlé plus de 4.000 diabétiques de type 2, traités de manière conventionnelle par régime, ou de manière intensive (sulfamides ou insuline), ou par biguanides (obèses). Cette étude a montré, outre la difficulté de maintenir un bon contrôle au fil des années, que le traitement intensif permettant la diminution de 0.9 point d'HbA1c réduisait de 12% les événements liés au diabète, essentiellement par diminution de la microangiopathie, réduite de 25%. Le risque d'accidents coronariens était réduit de 16%, mais ce résultat n'était pas significatif. La prise de poids occasionnée par l'insuline, endogène ou exogène, était peut-être en cause dans ce résultat médiocre. On peut cependant souligner que le risque coronarien n'a pas été accru par l'hyperinsulinémie et ceci est en accord avec la réfutation actuelle du rôle de l'insuline dans la genèse de la macroangiopathie. Les résultats ont été

meilleurs dans le groupe pouvant être contrôlé par biguanides seuls: absence de prise de poids, réduction significative de 39% du risque coronarien, mais il s'agissait de patients bon répondeurs à la Metformine, les autres, selon le protocole, étant passés dans le groupe sulfamides/ou insuline/ou traitement mixte.

A partir de 1987, le paramètre hypertension artérielle a été considéré et les patients ont été inclus dans un groupe contrôle strict (par IEC ou beta bloquants), ou dans un groupe contrôle moins strict. L'obtention d'une pression artérielle de 144/82 mmhg, versus 154/87 mmhg, a réduit de façon significative le risque d'événements liés au diabète, de complications microvasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux, mais

non celui d'accidents coronariens. Les IEC et les bêta bloquants ont obtenu des résultats identiques.

Malheureusement, l'UKPDS n'a pas inclus la dyslipidémie dans les paramètres analysés. Chez le diabétique, la diminution du chiffre de LDL cholestérol sous statine réduit encore plus le risque d'évènements coronariens que chez le non diabétique (15). Ceci n'est guère étonnant puisque les diabétiques sont exposés à un très fort risque, au moins égal à celui des non diabétiques ayant déjà eu un accident coronarien (16). Toutefois, le profil lipidique habituel des diabétiques n'est pas celui d'une hyperLDL cholestérolémie isolée, mais associe une hypertriglycéridémie à une diminution du HDL cholestérol, profil également très athérogène. Ce dernier type de dyslipidémie est plus sensible aux fibrates qu'aux statines et récemment, le Gemfibrozil a montré son efficacité dans la prévention secondaire d'évènements vasculaires (étude VAHIT) (17). Chez le diabétique, il convient donc de choisir le type d'hypolipémiant le plus adapté au profil lipidique du patient.

En conclusion, la prise en charge du diabétique vis à vis du risque vasculaire doit être multifactorielle: contrôle de l'hyperglycémie, mais aussi de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie, réduction du surpoids sans oublier celui d'un éventuel tabagisme. *Les bons médicaments (et la bonne hygiène de vie) sont ceux qui permettent de normaliser ces paramètres.*

-