

# La prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire chez le diabétique

## *Multifactorial approach of the cardiovascular risks in case of diabetes*

**J. Ducobu**

Service de Médecine, C.H.U. Tivoli, La Louvière

### RESUME

*Les patients diabétiques de type 2 présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires. Les facteurs de risque (principalement l'hypertension et la dyslipidémie) sont plus souvent présents chez les patients diabétiques que chez les non-diabétiques. Si le contrôle strict de la glycémie est recommandé en raison de son efficacité sur la prévention des complications microvasculaires, la protection contre les maladies macrovasculaires est moins établie par l'amélioration de l'hémoglobine glyquée.*

*Dès lors, la réduction énergique des facteurs de risque (diminution de la pression artérielle, réduction des lipides, arrêt du tabagisme) doit être une priorité dans une approche multifactorielle du diabète, englobant les patients et les médecins. En plus des conseils d'hygiène de vie et de comportement, un traitement polymédicamenteux est souvent nécessaire.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 255-63*

### ABSTRACT

*All patients with type 2 diabetes are at increased risk of cardiovascular diseases. Diabetics have a greater burden of atherogenic risk factors than non diabetics including mainly arterial hypertension and dyslipidemia.*

*If strict glycemic control is recommended because of proved benefit in terms of microvascular disease the protection against macrovascular disease is less established. Vigorous risk factors reduction (diminution of blood pressure, reduction of lipids, smoking cessation) should be a priority in a multifactorial approach of diabetes treatment, involving the patients and the doctors.*

*In addition to lifestyle and behaviour counselling, polypharmacologic treatment is often needed.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 255-63*

*Key words : diabetes, cardiovascular risk factors, hypertension, dyslipidemia*

### INTRODUCTION

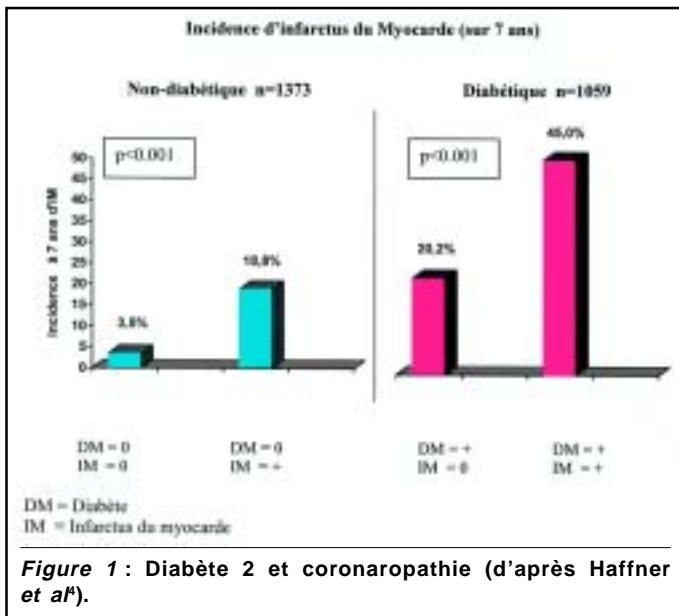
La Belgique compte environ 500.000 diabétiques de type 2. Ce nombre devrait s'accroître dans les années à venir en raison de l'épidémie d'obésité qui sévit partout dans le monde occidental. Les maladies cardiovasculaires constituent la complication la plus fréquente chez les diabétiques. La mortalité cardiovasculaire ajustée pour l'âge est multipliée par 2 chez l'homme et par 4 chez la femme.

Dans de nombreux consensus internationaux, les patients diabétiques sont classés d'office dans le groupe à hauts risques et présentent ce qu'on appelle, un équivalent cardiovasculaire. Ceci implique une prise en charge plus vigoureuse<sup>1</sup>.

### EPIDEMIOLOGIE

Les maladies cardiaques, en particulier les maladies coronaires, sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques. Comparés aux non-diabétiques, les patients diabétiques ont une plus grande prévalence de maladies coronaires, une plus grande extension de l'atteinte coronaire et plus fréquemment une ischémie myocardique silencieuse.

Dans l'étude de Framingham, la présence de diabète est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, même lorsqu'il est ajusté à l'âge, à l'hypertension, au tabagisme, à l'hypercholestérolémie et à l'hypertrophie ventriculaire gauche<sup>2</sup>. Dans l'étude MRFIT, parmi 5.163 hommes qui prenaient des hypoglycémifiants oraux, 9,7 % mouraient d'une maladie



cardiovasculaire sur une période de 12 ans, alors que le taux de décès cardiovasculaires chez 342.815 hommes non diabétiques était de seulement 2,6 %<sup>3</sup>. Cette différence était indépendante de l'âge, du groupe ethnique, du cholestérol, de la tension artérielle et de l'usage du tabac.

L'importance du diabète comme facteur de risque est illustrée dans l'étude de HAFFNER qui a comparé l'incidence à 7 ans de l'infarctus du myocarde chez 1.373 patients non diabétiques et 1.059 patients diabétiques de type 2<sup>4</sup>. Le risque d'infarctus est le plus grand chez les diabétiques avec un infarctus dans les antécédents et le plus bas chez les non-diabétiques sans infarctus (45 vs 4 %). Le sujet diabétique, sans antécédent cardiovasculaire, présente un risque de décès cardiovasculaire équivalent à celui d'un patient avec une histoire d'infarctus du myocarde (Figure 1). Ces observations sont indépendantes des autres facteurs de risque. Des données semblables ont été observées dans une plus grande série de 13.790 patients (étude ARIC)<sup>5</sup>. Après 9 ans de follow up, il y avait 634 décès cardiaques ou infarctus non mortels. Le taux d'événements variait chez les patients avec et sans diabète et avec et sans infarctus de la manière suivante : pas de diabète et pas d'infarctus 3,9 %, diabète et pas d'infarctus 10,8 %, pas de diabète et antécédents d'infarctus 18,8 %, diabète et antécédents d'infarctus au préalable 32,2 %.

Les patients athéromateux ont souvent un diabète qui n'est pas encore diagnostiqué.

Dans une étude réalisée chez 3.266 patients qui avaient subi une coronarographie, 18 % d'entre eux présentaient un diabète méconnu, tandis que 17 % avaient un diabète connu. Autrement dit, plus d'1/3 des patients souffraient du diabète, mais la moitié d'entre eux l'ignoraient<sup>6</sup>.

Beaucoup d'études ont montré que l'extension de la maladie coronaire était plus grande chez les

patients diabétiques. L'étude *Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction* (TAMI) a inclus 148 patients diabétiques et 923 patients non diabétiques, chez lesquels une coronarographie était réalisée à 90 minutes et 7 à 10 jours après une thrombolyse. Les patients diabétiques avaient une atteinte de plusieurs vaisseaux plus fréquemment que les non-diabétiques (66 % vs 46 %)<sup>7</sup>. Dans une étude comprenant 31.000 personnes asymptomatiques qui ont subi un scanner pour détecter les calcifications coronaires, 70 % des diabétiques avaient un taux de calcifications coronaires dans le quartile supérieur<sup>8</sup>.

Enfin, les patients diabétiques ont souvent, en raison d'une dénervation du système autonome du cœur, une appréciation altérée de la douleur ischémique, ce qui favorise l'ischémie ou l'infarctus silencieux<sup>9,10</sup>.

## RISQUES CARDIOVASCULAIRES LIES A L'HYPERGLYCEMIE

Plusieurs mécanismes physiopathologiques liés à l'hyperglycémie et à l'insulinorésistance peuvent expliquer le risque cardiovasculaire chez le patient diabétique<sup>11</sup>.

- L'hyperglycémie entraîne une diminution de la synthèse de l'oxyde nitrique (NO), une augmentation des facteurs de croissance (VEGF et TGF  $\beta$ ), une augmentation du *Nuclear Factor Kappa B* (NF $\kappa$ B) avec stimulation des médiateurs inflammatoires.
- Un autre mécanisme important est l'augmentation de la glycation des protéines. Divers réarrangements chimiques aboutissent à des composés appelés Produits Avancés de Glycation ou *Advanced Glycosylated Endproducts* (AGE), dont l'accumulation irréversible entraîne toute une série de complications vasculaires et notamment un vieillissement tissulaire accéléré.
- L'hyperglycémie entraîne également une surproduction par les mitochondries de super-oxydes par la glycosylation auto-oxydative et donc favorise le stress oxydatif.
- Le diabète a une série d'effets sur la fonction plaquettaire qui peuvent prédisposer à la thrombose coronaire : parmi ceux-ci, l'augmentation de l'agrégation plaquettaire primaire et secondaire, l'activation plaquettaire, la liaison accrue du fibrinogène au complexe glycoprotéine IIb/IIIa, etc.<sup>12</sup>.
- En plus de l'activation plaquettaire, les diabétiques peuvent aussi avoir des anomalies de la coagulation et de la fibrinolyse. Le diabète est associé à une augmentation du fibrinogène plasmatique. De plus, l'activité fibrinolytique est réduite avec une augmentation du *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1), inhibiteur de l'activateur du plasminogène. L'hyperglycémie peut contribuer également à une fibrinolyse altérée par la glycosylation non enzymatique de certaines protéines<sup>13</sup>. Ceci conduit à la dysfonction endothéliale souvent documentée chez les patients diabétiques. Le degré de dysfonction est lié à la durée du diabète et à la présence d'une insulinorésistance<sup>14</sup>.

Si la micro-albuminurie est la manifestation clinique la plus précoce de la néphropathie diabétique, elle est aussi un bon marqueur de la dysfonction endothéliale.

L'importance de la valeur prédictive de la micro-albuminurie est illustrée dans une revue de plus de 9.000 participants à l'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial*)<sup>15</sup>. La micro-albuminurie est associée à une augmentation relative du critère de jugement principal (infarctus du myocarde, AVC et morts cardiovasculaires) chez les patients avec et sans diabète (1,97 et 1,61 respectivement). Le risque d'événements cardiovasculaires augmente avec l'accroissement du niveau de la micro-albuminurie. Tous ces mécanismes interviennent dans le développement des complications microvasculaires (rétinopathie, polyneuropathie et néphropathie). Les perturbations de la microcirculation pourraient aussi rendre compte de certaines particularités de la pathologie coronarienne du sujet diabétique : l'atteinte coronaire anatomique est différente de celle des sujets non diabétiques avec des lésions plus distales et des occlusions coronaires complètes plus fréquentes et un nombre non négligeable d'infarctus silencieux, notamment chez la femme.

## INTERET DU CONTROLE GLYCEMIQUE

Dans l'étude DCCT, chez les diabétiques de type 1, un traitement insulinaire intensif était associé à une réduction significative des complications microvasculaires, mais les auteurs n'observent pas de réduction significative des complications cardiovasculaires (3,2 vs 5,4 % ;  $p = 0,08$ )<sup>16</sup>. L'âge des patients (moyenne 34 ans) à la fin de l'étude a peut-être masqué le bénéfice réel du contrôle glycémique, puisque les complications macrovasculaires du diabète augmentent avec l'âge.

Si plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une relation significative entre l'hémoglobine glyquée et le développement des complications micro- et macrovasculaires, seules 2 études randomisées, l'UKPDS et l'étude Kumamoto ont démontré que l'amélioration du contrôle glycémique conduisait à moins de complications.

Dans l'étude UKPDS, le contrôle strict de la glycémie (Hb A1C = 7,9 % vs 7 %) a entraîné une amélioration des complications microvasculaires de 25 % mais pas des complications macrovasculaires (Tableau 1). L'étude UKPDS n'a pas pu établir quel médicament était le plus efficace car les patients changeaient de traitement quand leur glycémie se détériorait. Deux patients sur 3 ont reçu des médicaments combinés durant la période d'étude<sup>17</sup>.

L'étude Kumamoto a inclus 110 patients de type 2, randomisés en traitement intensif ou conventionnel pendant 6 ans<sup>18</sup>. L'hémoglobine glyquée était de 7,1 % et 9,4 % respectivement dans les 2 groupes et la réduction du risque absolu de rétinopathie était de 4,1/100 patients/année et de 4,0/100 patients/année pour la micro-albuminurie.

Ceci indique que le contrôle de la glycémie ne suffit pas et qu'il faut prendre à bras le corps les autres facteurs de risque majeurs : l'HTA, la dyslipidémie et le tabagisme.

## FACTEURS DE RISQUE

Les diabétiques ont généralement un plus grand nombre de facteurs de risque athérogènes que les non-diabétiques. Ces facteurs de risque sont souvent déjà présents dans l'état prédiabétique avant la conversion vers le diabète de type 2 et sont souvent liés à l'insulinorésistance

Depuis plusieurs années, l'accent est placé sur l'association fréquemment observée entre la résistance à l'insuline et une série d'anomalies métaboliques constatées dans le diabète de type 2 : la dyslipidémie, la lipémie postprandiale, les anomalies du système fibrinolytique ( $\uparrow$  PAI-1), l'hypertension artérielle et surtout l'obésité de type viscéral intra-abdominal (Tableau 2). L'ensemble de ces altérations métaboliques, potentiellement athérogènes, constitue le syndrome polymétabolique ou syndrome X décrit par Reaven<sup>19</sup>. Il s'agit probablement de l'anomalie métabolique la plus fréquemment observée dans les populations occidentales.

Tableau 1 : Résultats de UKPDS<sup>17,20</sup>.

UKPDS				
	Événements cliniques (%)			
	Trait. intensif n = 2.729	Trait. conventionnel n = 1.138	P	Réduction relative
HbA1C	7,0 %	7,9 %	$p < 0,0001$	
Complications macrovasculaires				
o Décès liés au diabète	10,4	11,5	0,34	0,90
o Infarctus	14,7	17,4	0,062	0,84
o AVC	5,6	5,0	0,52	1,11
Complications microvasculaires	8,6	11,4	$p = 0,0099$	0,75

**Tableau 2 : Identification clinique du syndrome polymétabolique.**

<b>Obésité abdominale</b> Homme Femme	<b>Tour de taille*</b> > 102 cm > 88 cm
<b>Triglycérides</b>	> 150 mg/dl
<b>HDL</b> Homme Femme	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
<b>Pression artérielle</b>	> 130/85 mmHg
<b>Glycémie à jeun</b>	> 110 mg/dl
* nouvelle définition de l' <i>International Diabetes Federation</i> pour les Européens : H ≥ 94 cm, F ≥ 80 cm.	

## Hypertension

Le rôle de l'hypertension comme facteur de risque de la maladie cardiovasculaire et son importance sont soulignés dans plusieurs études. Elle est deux fois plus fréquente chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques. L'hypertension (TA > 160/90 mmHg) est présente au moment du diagnostic chez approximativement 40 % des patients diabétiques de type 2, mais généralement elle ne survient qu'après le début de la maladie rénale chez les patients atteints de diabète de type 1. L'hypertension est un facteur de risque majeur pour les complications chez les diabétiques et un contrôle agressif de la tension artérielle est une des composantes les plus importantes du traitement.

Les preuves les plus percutantes démontrant l'importance du contrôle de l'hypertension chez les diabétiques viennent de l'étude UKPDS dans laquelle, lors du follow up de 9 ans, chaque réduction de 10 mmHg de la tension artérielle systolique était associée à une réduction de 12 % de toutes les complications liées au diabète, incluant la maladie cardiovasculaire<sup>20</sup>. Le risque le plus bas est observé lorsque la tension artérielle systolique est inférieure à 120 mmHg. Le taux d'infarctus (mortel et non mortel) passait de 33,1/1.000 patients/année, lorsque la pression artérielle était supérieure à 160 mmHg à 18,4/1.000 patients/année lorsque la pression artérielle systolique était inférieure à 120 mmHg. La mortalité baissait de 32 % dans chaque groupe traité intensément (144/82 vs 154/87 mmHg).

L'étude HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) a recherché quelle était la pression diastolique optimale (90, 85 ou 80 mmHg)<sup>21</sup>. Elle a montré qu'une pression artérielle diastolique inférieure à 80 mmHg était

associée à une réduction d'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs de 51 % par rapport au groupe ayant une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg.

Pour ce qui concerne les complications microvasculaires, l'étude UKPDS a montré une réduction du risque de développer une micro-albuminurie et une protéinurie et les études avec les sartans telles que IRMA2 (*Irbesartan Micro-Albuminuria Study 2*), RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) et IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) ont démontré une réduction significative de la néphropathie diabétique et de l'insuffisance rénale durant le traitement avec des ACE-inhibiteurs ou avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. La réduction du risque absolu était de 2 à 5 événements par 100 patients/année, correspondant à 20 à 50 patients traités pendant 10 ans, pour éviter un événement<sup>22</sup>.

Est-ce qu'il y a un médicament de choix ?

Pour répondre à cette question, il faudrait des études randomisées et contrôlées comparant différents médicaments et utilisant des critères d'évaluation forts comme la survenue de néphropathie, l'incidence des maladies cardiovasculaires ou les taux de décès. Ces études sont rares.

Les effets bénéfiques du traitement hypotenseur sont dominés par les études avec les ACE-inhibiteurs et les sartans. Elles suggèrent que de tels médicaments ont des effets protecteurs en plus de leur effet hypotenseur, en particulier chez les diabétiques.

Dans l'étude HOPE qui a inclus plus de 9.000 sujets, dont 3.577 avec diabète, les participants étaient traités avec un ACE-inhibiteur (le ramipril) ou un placebo en supplément de leur traitement hypotenseur habituel<sup>15</sup>. Parmi les patient diabétiques, une réduction de mortalité totale et cardiovasculaire de 25 % ( $p < 0,0007$ ) et de néphropathie de 30 % ( $p = 0,05$ ) était observée. L'étude LIFE (*Losartan Intervention For End Point Reduction Hypertension*) a démontré un risque significativement plus bas d'événements cardiovasculaires avec le losartan comparé au placebo chez des patients avec hypertension et hypertrophie ventriculaire gauche<sup>23</sup>.

Le NNT (nombre de patients à traiter pour éviter un événement clinique) dans les études UKPDS, HOPE

**Tableau 3 : Résultats de 3 études analysant des antihypertenseurs chez les patients diabétiques.**

Evénements	Etudes	Médicaments	Réduction du risque absolu (RRA)	Nombre de patients à traiter pour éviter un événement (NNT)
Mortalité liée au diabète	UKPDS <sup>17</sup>	Aténolol vs captopril (8,4 années)	5	20
AVC, infarctus, mortalité cardiaque et totale	HOPE <sup>15</sup>	Ramipril vs placebo (4,5 années)	4,6	22
Mortalité totale et cardiovasculaire	LIFE	Losartan vs aténolol (4,8 années)	5,9	17

et LIFE est illustré dans le Tableau 3.

En conclusion, le traitement hypotenseur réduit à la fois les complications micro- et macrovasculaires. Il n'y a pas de chiffre limite entre l'abaissement de la tension et la réduction des complications. Les buts du traitement proposés par l'O.M.S. et par l'*European Society of Hypertension* sont une pression systolique inférieure à 130 mmHg et une diastolique inférieure à 80 mmHg<sup>24</sup>. Ces objectifs thérapeutiques impliquent une modification du style de vie, une intervention pharmacologique avec des diurétiques, des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ACE-inhibiteurs), des sartans ou des alpha-bloqueurs. Cependant, les ACE-inhibiteurs ou les sartans devraient occuper une place centrale dans ce traitement hypotenseur. La discussion de savoir quel devrait être le premier choix n'est pas close mais d'intérêt relativement limité, puisque l'étude UKPDS a démontré que dans 2 cas sur 3, les patients devaient être traités par 2 voire 3 médicaments différents pour arriver à atteindre les objectifs tensionnels.

### Dyslipidémie

Il y a de nombreuses différences entre le profil lipidique des patients diabétiques et des non diabétiques, qui peuvent contribuer à l'augmentation de l'athérosclérose.

- Le profil lipidique observé chez les patients diabétiques de type 1 est largement en rapport avec le contrôle glycémique. L'étude DCCT a montré que les patients diabétiques de type 1, qui étaient raisonnablement contrôlés sur le plan glycémique, avaient des valeurs lipidiques semblables au sujet normal, excepté chez les femmes jeunes qui ont parfois un taux plus haut de cholestérol total et plus bas de HDL. Cependant, un contrôle glycémique insuffisant est associé avec une hypertriglycéridémie et chez certains patients avec des taux élevés de LDL et bas de HDL<sup>25</sup>.
- La dyslipidémie du diabète de type 2 consiste en une association de composants athérogènes incluant des triglycérides (TG) élevés, des LDL petites et denses (*small dense LDL*) et des concentrations basses de HDL. La coexistence de ces 3 facteurs aggrave l'accumulation des lipides dans la paroi artérielle et doit être traitée énergiquement<sup>25</sup>.
- L'augmentation de la sortie d'acides gras libres venant du tissu adipeux viscéral, ainsi qu'une altération de la captation musculaire des acides gras libres ont pour conséquence une augmentation de la production de TG et VLDL par le foie et en particulier la surproduction des particules appelées VLDL1 (Figure 2). Les mécanismes qui règlent l'assemblage des VLDL dans le foie sont complexes et ne sont pas encore tous bien établis. Les facteurs possibles qui modulent la synthèse des VLDL dans le foie incluent :
  - l'augmentation du flux d'acides gras libres ;
  - l'excès de disponibilité de graisses dans les hépatocytes, ce qui stabilise l'Apo B et sa durée de vie ;

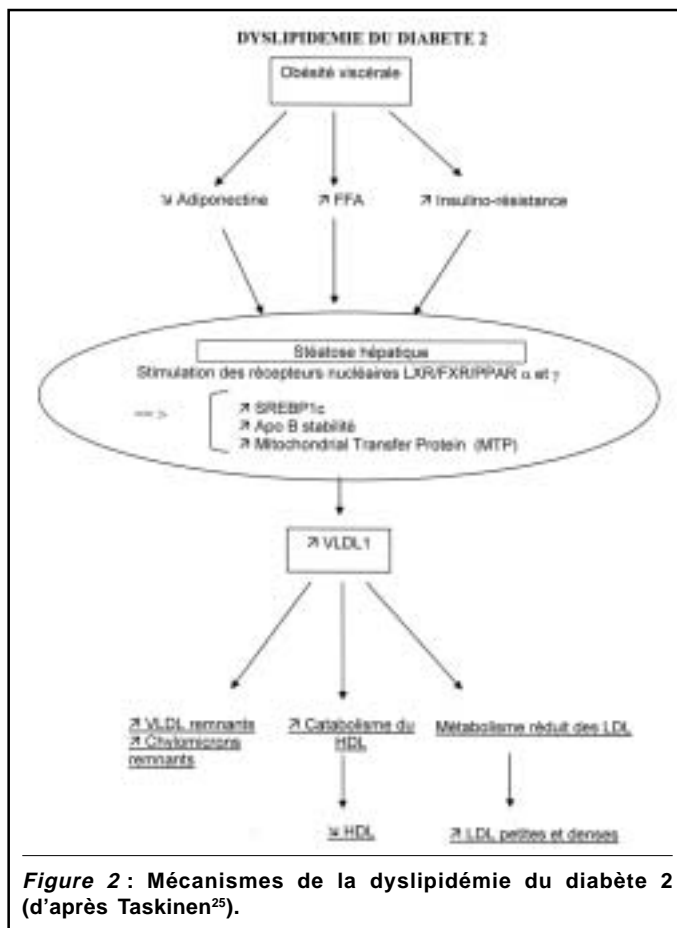


Figure 2 : Mécanismes de la dyslipidémie du diabète 2 (d'après Taskinen<sup>25</sup>).

- l'*up-regulation* du récepteur nucléaire *Sterol Regulatory Element-Binding Protein* (SREBP-1C) qui, au niveau des hépatocytes, augmente la lipogenèse de manière importante ;
- le taux bas d'adiponectine.
- Une augmentation du taux de LDL au-dessus de 160 mg/dl est néanmoins souvent retrouvée chez les patients atteints de diabète de type 2, peut-être en rapport avec une diminution d'activité des récepteurs du LDL. La relation curvilinéaire entre la cholestérolémie et la mortalité coronaire est similaire chez les diabétiques et chez les non-diabétiques mais avec une incidence quatre fois plus élevée chez les diabétiques. Ceci permet de supposer qu'une même quantité de LDL est plus athérogène chez un patient diabétique que chez un sujet non diabétique. Deux mécanismes pourraient expliquer ce caractère plus athérogène des LDL :
  - 1° chez les diabétiques, de petites LDL denses, plus oxydables, donc plus athérogènes sont souvent observées ;
  - 2° une autre anomalie fréquemment constatée est la glycosylation non-enzymatique de l'apoprotéine B (la principale protéine des LDL et des VLDL) liée à l'augmentation de la glycémie. La glycosylation des LDL empêche l'apoprotéine B d'être reconnue par les récepteurs aux LDL, mais favorise par contre la captation du cholestérol-LDL par les macrophages via des récepteurs spécifiques (*scavenger receptors*).
- Le HDL est abaissé en raison de l'élévation des VLDL et de la réduction de la lipolyse par la lipoprotéine lipase (LPL). Cette réduction du HDL pourrait

expliquer une réduction du transport de retour du cholestérol (*Reverse Cholesterol Transport*) et entraîner aussi des effets défavorables sur la paroi artérielle.

Le Tableau 4 résume les anomalies lipidiques observées dans le diabète de type 2<sup>11</sup>.

**Tableau 4 : Synthèse des anomalies lipidiques observées chez les diabétiques de type 2.**

↑ TG  
↑ VLDL1 > VLDL2  
↓ HDL  
↑ LDL petites et denses  
↑ LDL oxydées  
↑ Lp(a) (+/-)

De nombreuses études analysant l'effet des statines et des fibrates ont inclus des patients diabétiques<sup>26</sup>.

• Statines

Dans l'étude CARE et l'étude LIPID, quoique la mortalité coronaire était réduite de manière substantielle par la pravastatine (respectivement -22 % et -27 %) chez les patients sans diabète, la pravastatine n'a réduit la mortalité que de 3 % chez les patients diabétiques<sup>27</sup>.

Par contre, dans l'étude 4S<sup>28</sup> et l'étude HPS<sup>29</sup>, la réduction de la mortalité coronaire par la simvastatine était semblable qu'il y ait ou non diabète (-42 % vs -35 % et -16 vs -19 %). L'étude CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) vient d'être publiée<sup>30</sup>. Dans cette étude consacrée entièrement aux patients atteints d'un diabète de type 2, sans antécédents cardiovasculaires, l'atorvastatine à la dose de 10 mg/j, a entraîné une réduction de 37 % des accidents cardiovasculaires (infarctus, interventions de revascularisation, accidents vasculaires cérébraux (p = 0,001)).

• Fibrates

Dans l'étude VA-HIT, qui comprenait 30 % de patients diabétiques, le gemfibrozil a réduit significativement l'incidence combinée d'infarctus myocardiques, de morts coronaires ou d'infarctus du myocarde ou d'AVC chez les patients diabétiques (-39 % ; p = 0,01). Cependant, lorsque le diabète ou le syndrome métabolique n'était pas présent, le gemfibrozil n'a pas réduit la mortalité cardiovasculaire (-1 %) <sup>31,32</sup>.

Ces observations ont aussi été faites dans l'étude d'Helsinki (prévention primaire) avec le gemfibrozil<sup>33</sup>. L'étude FIELD (*Fenofibrate in Event Lowering in Diabetes*) étudie l'effet du fenofibrate chez 9.795 patients porteurs d'un diabète de type 2 avec un HDL moyen de 41 mg/dl, mais les résultats ne sont pas encore connus.

Contrairement aux statines, les fibrates entraînent moins de réduction du LDL, mais diminuent de manière

plus importante les triglycérides et élèvent davantage le HDL. De plus, les fibrates réduisent les LDL petites et denses. Les fibrates élèvent le HDL en augmentant la synthèse de l'Apo A1 et de l'Apo A2 par le foie. Leurs effets moléculaires sont liés à l'activation des récepteurs nucléaires appelés *Peroxisome-Proliferator Activated Receptors* (PPAR $\alpha$ ) avec augmentation de la transcription des gènes liés au métabolisme du HDL et du "*Reverse Cholesterol Transport*", notamment en augmentant les récepteurs SRB-1 et ABC-1. Il est clair que, comme les statines, les fibrates ont aussi des effets anti-inflammatoires sur la plaque. Ils réduisent d'ailleurs la hs-CRP et d'autres paramètres inflammatoires<sup>34</sup>.

En pratique, la décision de traiter la dyslipidémie d'un patient diabétique ne doit pas être basée sur le niveau arbitraire d'un seul facteur de risque mais, au contraire, sur l'évaluation clinique globale. Les Recommandations Européennes et celles du *Belgian Lipid Club* ont proposé un tableau d'évaluation qui permet d'estimer en fonction de 5 paramètres le niveau de risque<sup>35,36</sup>. Le nouveau système de l'estimation du risque est basé sur le système SCORE, pour lequel il existe un tableau adapté à la Belgique. Ce tableau est surtout utile en prévention primaire, car en prévention secondaire, il n'est pas nécessaire de calculer le risque cardiovasculaire puisque le patient est de toute façon à haut risque.

Il n'y a pas de tables distinctes pour les patients diabétiques car les études sur lesquelles SCORE est basé ne comprennent pas clairement le diagnostic de diabète. Mais puisque les relations entre les facteurs de risque et les maladies cardiovasculaires sont pratiquement parallèles chez les patients diabétiques et chez les non diabétiques, quoique à un niveau supérieur, les tables de SCORE peuvent être utilisées chez les diabétiques, en sachant que le risque sera 2 fois supérieur chez l'homme, 4 fois supérieur chez la femme diabétique, comparé à celui donné par les tables de Framingham. Le risque cardiovasculaire total peut être supérieur à celui indiqué dans la table chez les patients présentant une intolérance au glucose ou avec des taux bas de HDL ou avec des concentrations élevées de triglycérides et notamment en cas de syndrome polymétabolique ou syndrome X.

Le Tableau 5 rappelle que chez les patients diabétiques de type 2 et les patients diabétiques de type 1 avec micro-albuminurie, les objectifs des lipides

**Tableau 5 : Cibles lipidiques selon l'European Atherosclerosis Society (2003) et le Belgian Lipid Club (2004).**

**Population générale**  
 > Cholestérol < 190 mg/dl  
 > LDL < 115 mg/dl  
**Diabétiques (diabète de type 2 et diabète de type 1 avec micro-albuminurie) et patients avec maladie cardiovasculaire**  
 > Cholestérol total < 175 mg/dl  
 > LDL < 100 mg/dl  
**HDL et triglycérides : pas d'objectifs spécifiques.**  
**Marqueur d'un risque plus élevé si**  
 > HDL < 40 mg/dl chez l'homme ou < 46 mg/dl chez la femme  
 > Triglycérides > 150 mg/dl

plasmatiques sont plus stricts (cholestérol < 175 mg/dl et LDL < 100 mg/dl).

L'obtention d'un contrôle glycémique optimal et l'équilibre alimentaire constituent les premières étapes du traitement des dyslipidémies<sup>37</sup>.

Néanmoins, lorsque les lipides demeurent trop élevés malgré ces diverses mesures appliquées pendant au moins 3 à 6 mois, un traitement hypolipidémiant est alors nécessaire<sup>38</sup>.

- Les fibrates sont particulièrement indiqués pour le traitement initial des patients avec un HDL bas et/ou un syndrome polymétabolique<sup>39</sup>.
- Les statines entraînent des réductions substantielles du taux de cholestérol et de LDL et ont également des effets favorables mais plus modérés sur les triglycérides et le cholestérol HDL. Elles gardent des effets bénéfiques quel que soit le niveau de LDL de départ, peut-être en rapport avec leurs effets pléiotropes extra-lipidiques très marqués.
- L'association de fibrates et de statines peut être envisagée si le LDL reste élevé, en restant vigilant sur le risque de lyse musculaire.
- L'acide nicotinique élève le HDL-cholestérol, diminue les triglycérides, le LDL et la Lp(a). Récemment, une nouvelle forme galénique avec libération soutenue d'acide nicotinique (Niaspan) semble être sûre chez les diabétiques. Les effets secondaires (*flushing* et hépatotoxicité) sont réduits avec cette forme<sup>40</sup>.
- Les séquestrants biliaires (résines) n'ont plus leur place, vu leurs effets secondaires. Ils ont été remplacés par l'ézétimibe qui diminue le LDL-cholestérol, mais n'élève pas les triglycérides. La combinaison d'ézétimibe et de statines est particulièrement efficace sur le LDL. De plus, l'association d'ézétimibe et de fibrates semble prometteuse.

## Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque majeur chez les diabétiques, encore plus sévère que chez les non-diabétiques. La suppression radicale du tabac est absolument impérative, mais ne sera pas discutée dans cet article.

## PRISE EN CHARGE GLOBALE

La meilleure approche semble être une approche multifactorielle du risque, en plus du contrôle glycémique. Une réduction substantielle de la mortalité chez les patients diabétiques peut être atteinte en stoppant le tabac, en donnant de petites doses d'aspirine et en traitant agressivement l'hypertension et la dyslipidémie. Il est vrai que ces conseils sont difficiles à suivre car ils bouleversent les habitudes depuis longtemps ancrées dans le comportement des patients.

Le bénéfice d'une telle intervention multifactorielle pour réduire le risque coronarien chez les patients diabétiques de type 2 a été démontré dans l'étude STENO 2<sup>41</sup>. 160 sujets avec micro-albuminurie ont été

randomisés, soit vers un traitement conventionnel soit vers un traitement intensif. Ce traitement incluait une réduction des graisses alimentaires, un exercice régulier, l'arrêt du tabac, un contrôle glycémique sévère (avec hémoglobine glyquée inférieure à 6,5 % dans le groupe intensif), un contrôle sévère de la tension artérielle (inférieure à 140/85 pour le début de l'étude et inférieure à 130/80 pour les deux dernières années). Un ACE-inhibiteur était prescrit, quelle que soit la pression artérielle. Un traitement hypolipidémiant (pour atteindre un cholestérol inférieur à 190 mg/dl pour les premières années d'étude et inférieur à 175 mg/dl pour les deux dernières années, ainsi que des triglycérides inférieurs à 150 mg/dl), était conseillé ainsi que de l'aspirine, de la vitamine C, de la vitamine D, des folates et du chrome. De plus, les patients recevaient une aide psychologique pour modifier leur comportement alimentaire et accroître leur activité physique. Les différences observées entre les deux groupes ont révélé une amélioration plus grande du contrôle glycémique (hémoglobine glyquée -0,5 % dans le groupe intensif vs +0,2 % avec le traitement conventionnel), de la pression artérielle (-14/12 mmHg vs -3/8 mmHg) et du cholestérol (-50 mg/dl vs -3 mg/dl).

Après une période moyenne d'observation de 7,8 années, les patients dans le traitement intensif ont montré une réduction significative de 53 % du critère de jugement principal primaire (infarctus non fatals, maladies coronaires, AVC, amputations) (odd ratio = 0,47 ; intervalle de confiance 0,24 à 0,93). Des réductions significatives ont également été observées dans la progression de la néphropathie (odd ratio = 0,42), de la rétinopathie (odd ratio = 0,59) et de la neuropathie autonome (odd ratio = 0,37). Il est clair que ces excellents résultats impliquent un suivi médical rigoureux, une observance stricte et un coût financier important<sup>42</sup>.

## CONCLUSION

Il est recommandé de cibler l'ensemble des facteurs de risque et non pas seulement de contrôler la glycémie. Tous les patients avec un diabète de type 2 devraient avoir une modification du style de vie et du comportement et devraient subir une évaluation individuelle de leurs facteurs de risque cardiovasculaire pour recevoir un traitement médicamenteux approprié si nécessaire.

Les objectifs à atteindre chez les patients diabétiques sont résumés dans le Tableau 6. Ils sont

**Tableau 6 : Objectifs thérapeutiques dans le diabète de type 2 selon l'European Atherosclerosis Society (2003) et le Belgian Lipid Club (2004).**

1. Arrêt du tabac
2. BMI entre 20 et 25
3. TA < ou = 130/80 mmHg
4. Cholestérol < ou = 190 mg/dl
5. LDL < ou = 100 mg/dl
6. HDL > 40 mg/dl
7. HbA1C < 7,0 %

sévères car ces patients sont considérés comme étant d'emblée en prévention secondaire. Leur mise en œuvre est délicate et fait l'objet d'un article séparé.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL *et al* : Diabetes and Cardiovascular Disease : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 1999 ; 100 : 1134-8
2. Kannel W, McGee D : Diabetes and cardiovascular risk factors : The Framingham Study. *Circulation* 1979 ; 59 : 8-12
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D : Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 434-40
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T *et al* : Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 229-34
5. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL : Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004 ; 109 : 855-9
6. Taubert G, Winkelmann BR, Schleiffer T *et al* : Prevalence, predictors, and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3.266 patients scheduled for coronary angiography. *Am Heart J* 2003 ; 145 : 195-7
7. Stein B, Weintraub W, King S : Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995 ; 91 : 979
8. Pajunen P, Nieminen MS, Taskinen MR *et al* : Quantitative comparison of angiographic characteristics of coronary artery disease in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus compared with matched nondiabetic control subjects. *Am J Cardiol* 1997 ; 80 : 550-5
9. Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME *et al* : Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999 ; 100 : 813-20
10. Watkins PJ, Mackay JD : Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1980 ; 92 : 304-7
11. Ducobu J : Dyslipidémie et diabète. *Rev Med Liege* 2005 ; 60 : 578-85
12. Winocour P : Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992 ; 41 : 26-9
13. Sobel BE, Woodcock-Mitchell J, Schenider DJ *et al* : Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients. A potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998 ; 97 : 2213-30
14. Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ : Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004 ; 117 : 109-15
15. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators : Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000 ; 355 : 253-9
16. The DCCT Research Group : Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. *Diabetes Care* 1992 ; 15 : 886-94
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-45
18. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E *et al* : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 ; 28 : 103-17
19. Reaven GM : Non-insulin-dependent diabetes mellitus, abnormal lipoprotein metabolism, and atherosclerosis. *Metabolism* 1987 ; 36 : 1-8
20. UK Prospective Diabetes Study Group : Tight Blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *Br Med J* 1998 ; 317 : 703-13
21. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG *et al*, for the HOT Study Group : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755-62
22. Hostetter TH : Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 910-2
23. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B *et al* : Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359 : 1004-10
24. Guidelines Committee : 2003 European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 1011-53
25. Taskinen MR : Diabetic dyslipidemia. *Diabetologia* 2003 ; 46 : 733-49
26. Ducobu J : HDL, Syndrome Polymétabolique et Fibrates. *J Cardiol* 2004 ; 16 : 170-8
27. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA *et al* : The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1001-9
28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Randomized trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 ; 344 : 1383-9
29. Heart Protection Study Collaborative Group : MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5.963 people with diabetes : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 2005-16
30. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN *et al* : Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 685
31. Rubins HB, Robins SJ, Collins D *et al* : Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 410-8
32. Robins SJ, Rubins HB, Fass FH *et al* : Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL-cholesterol : the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1513-7
33. Frick MH, Elo O, Haapa K *et al* : Helsinki Heart Study : primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1237-45
34. Fruchart JC, Duriez P, Staels B : Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing



- lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999 ; 10 : 245-57
35. Debacker G : European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.  
*Eur J Cardiovasc Rehab* 2003 ; 10 : S1-S78
36. Belgian Lipid Club : Recommandations pour le diagnostic et le traitement des dyslipidémies (Guide de Poche) – 4ème édition
37. American Diabetes Association : Dyslipidemia management in adults with diabetes.  
*Diabetes Care* 2004 ; 27 (Suppl 1) : S58-S68
38. Vijan S, Hayward RA : Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus : background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 650-8
39. Robins SJ : Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome : should statins or fibrates be first line lipid therapy ? *Curr Opin Lipidol* 2003 ; 14 : 575-83
40. Grundy SM, Vega GL, Mc Govern ME *et al* : Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes.  
*Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 1568-76
41. Gaede P, Vedel P, Larsen N *et al* : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.  
*N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383-91
42. Lauritzen T, Griffin S, Borch-Johnsen K *et al* : The Addition study : proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactorial intervention on morbidity and mortality among people with type 2 diabetes detected by screening.  
*Int J Obes Relat Metab Disord* 2000 ; 24 : S6-11

**Correspondance et tirés à part :**

J. DUCOBU  
C.H.U. Tivoli  
Service de Médecine  
Avenue Max Buset 34  
7100 La Louvière

Travail reçu le 8 mars 2005 ; accepté dans sa version définitive le 23 mai 2005.