Éditorial

La diabétologie est en effervescence et cela atteint… les cardiologues

P. VALENSI
Unité d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, Hôpital Jean Verdier, CINFO, CRNH-IdF, Université Paris Nord, Sorbonne Paris Cité, BONDY.

Les outils thérapeutiques et de monitoring glycémique sont en plein essor en diabétologie. La panoplie thérapeutique dans le diabète de type 2 s'est enrichie récemment de nouveaux traitements anti-hyperglycémiants (NTAH) : les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP1-RA) disponibles depuis quelques années et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) dont l'un des représentants est disponible depuis quelques mois en France. Ces deux familles améliorent le contrôle glycémique, qui est essentiel pour la prévention des complications microangiopathiques, sans exposer en elles-mêmes aux hypoglycémies, ce qui est précieux en particulier chez les patients fragiles ou ayant une maladie cardiovasculaire (CV) avancée. Mais elles font aussi perdre du poids et abaissent un peu la pression artérielle. Elles offrent dans l'ensemble un bon profil de sécurité et exposent à peu d'effets indésirables. Elles sont ainsi particulièrement utiles en seconde ligne, après les mesures hygiéno-diététiques et la metformine. En outre, plusieurs des médicaments de ces classes ont démontré un bénéfice dans la réduction des événements CV, ce qui amène à les positionner dans la prévention CV. Avec **Pierre Attali**, nous avons synthétisé dans ce dossier les principaux résultats issus de ces grands essais de sécurité CV (CVOTs).

Ces données majeures sur le bénéfice CV ont accéléré l'actualisation des recommandations des sociétés savantes, la Société francophone du diabète (SFD) [1] et, au plan international notamment, l'American Diabetes Association (ADA) avec l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) [2] et l'European Society of Cardiology (ESC) en collaboration avec l'EASD [3]. Ces sociétés ont bien pris acte du bénéfice apporté par les NTAH en prévention CV, et en plus pour les iSGLT2 dans la prévention du déclin de la fonction rénale, et positionnent ces classes avec une certaine similarité. Les NTAH trouvent ainsi une place de choix selon le niveau de risque CV ou rénal, et selon la présence ou l'absence d'une maladie CV.

Importance de l'évaluation du risque CV chez tout patient diabétique

Le risque d'événements CV (RCV) des patients diabétiques a nettement baissé au cours des 20 dernières années grâce au meilleur contrôle des facteurs de risque s'appuyant sur une approche multifactorielle qui est maintenant largement préconisée à la suite de l'étude danoise Steno-2. La prévalence de l'ischémie myocardique silencieuse (IMS) a beaucoup baissé également, passant d'environ 30 % dans nos études

Le dossier – Cœur, vaisseaux et diabète

menées dans les années 1990 à environ 10 % actuellement, mais sa présence est toujours associée à un plus mauvais pronostic.

Le risque résiduel d'événements CV demeure toutefois supérieur chez les diabétiques comparativement à la population non diabétique. Le contrôle plus étroit des facteurs de risque incluant, en particulier pour les lipides, un taux de LDL-cholestérol plus bas et un taux adéquat de cholestérol non-HDL (en objectif secondaire une fois le taux de LDL-cholestérol à l'objectif visé), et maintenant l'utilisation des NTAH devrait contribuer à réduire ce risque résiduel. La prise en charge de la maladie coronaire silencieuse pourrait aussi y contribuer, mais cela reste à démontrer formellement.

Déterminer le niveau de RCV d'un patient doit donc servir à identifier les patients justifiant la recherche de la maladie coronaire silencieuse ou d'autres atteintes artérielles, et à définir les objectifs thérapeutiques à atteindre et les moyens pour y parvenir. C'est selon ce fil directeur qu'ont été conçus les recommandations ESC/EASD 2019 [3] et le "*Position paper*" SFD-SFC sur l'évaluation du risque coronaire et le dépistage de la maladie coronaire chez les patients diabétiques asymptomatiques [4].

Le statut CV (avec ou sans maladie CV établie) et la stratification du risque CV sont encore plus importants qu'auparavant dans la mesure où ils vont amener à définir la place et le choix des NTAH. Trois grades de risque sont ainsi retenus : modéré, élevé ou très élevé, en s'appuyant sur des critères cliniques ou biologiques courants (type et ancienneté du diabète, existence d'autres facteurs de risque) et sur les atteintes d'organes cibles (dont néphropathie, index de pression systolique chevilles-bras [IPS], score de calcifications coronaires [CAC]…) qui prédisent effectivement la survenue d'événements CV majeurs.

Trop d'explorations CV, écho-Doppler artériels et recherche d'IMS, sont pratiqués avec une efficience qui n'est pas établie. Rationnaliser ces examens est fondamental. Dans ce dossier, **Marc Sirol** résume l'intérêt du CAC score en termes d'évaluation du risque coronaire et de première étape dans la recherche de la maladie coronaire silencieuse. Et **Victor Aboyans** synthétise quand et comment mener le bilan vasculaire chez le patient diabétique asymptomatique. Les marqueurs de risque CV comme la présence de plaques d'athérome, l'IPS et le CAC score interviennent comme des modificateurs du RCV et permettent d'affiner son évaluation. Ils peuvent ainsi faire passer un patient du risque élevé à très élevé, justifiant alors de pratiquer d'autres explorations et d'atteindre des objectifs thérapeutiques plus exigeants.

L'évaluation du RCV est fondamentale pour comprendre les résultats des CVOTs [5] qui ont inclus des cohortes constituées surtout de patients en prévention secondaire, mais aussi de patients en prévention primaire porteurs de plusieurs facteurs de risque et/ou d'atteintes d'organes cibles (AOC). Ces patients avec AOC ne sont plus strictement en prévention primaire, mais proches de la prévention secondaire, en primo-secondaire pourrait-on dire. Les patients avec athérosclérose sans manifestation clinique sont en règle inclus dans les CVOTs dans les cohortes de "maladie CV établie". Le bénéfice démontré des NTAH a été analysé sur les populations totales incluses et en sous-groupes (analyses prévues à l'avance) chez les patients avec ou sans maladie CV clinique ou infraclinique. Le bénéfice concerne essentiellement les patients avec maladie CV, amenant à positionner ces médicaments dans la prévention CV avant tout chez ces patients.

Il faut toutefois noter que cette stratification du risque (ESC/EASD ou SFD/SFC) concerne essentiellement le risque d'événements ischémiques. Or, l'insuffisance cardiaque (IC) est une complication émergente du diabète [6] et les iSGLT2 réduisent clairement les hospitalisations pour IC, même chez des patients sans antécédent d'IC et sans maladie athérosclérotique.

Plus spécifiquement, un GLP1-RA ayant démontré son bénéfice a une place privilégiée en présence d'une maladie athérosclérotique pour réduire l'incidence d'événements ischémiques. Un iSGLT2 a une place privilégiée pour prévenir l'IC ou son aggravation et pour retarder le déclin de la fonction rénale. Un traitement par un iSGLT2 peut être envisagé pour prévenir l'IC dès le grade du risque CV élevé.

Un nouveau paradigme thérapeutique dans le diabète de type 2

Le choix des traitements dérivé du risque ainsi stratifié prend en compte les résultats éblouissants obtenus avec les NTAH, incluant une réduction de la mortalité CV. Le niveau de risque CV introduit donc un nouveau paradigme thérapeutique dans le diabète de type 2. Lorsque ces médicaments sont indiqués pour la prévention CV et/ou rénale, tout particulièrement s'il existe des atteintes CV même asymptomatiques, leur prescription est conseillée indépendamment du taux d'HbA1c et de l'objectif d'HbA1c à atteindre, et pourrait même se situer en première intention, avant la metformine, si le diabète vient d'être découvert ou redécouvert en présence d'une complication CV comme le proposent les recommandations ESC/EASD [3].

Cette attitude suscite encore un certain inconfort car adhérer à cette nouvelle stratégie implique des modifications de nos pratiques. Notamment lorsqu'il s'agit, chez certains patients, d'instituer un médicament dans un but de prévention CV alors que ce médicament a été développé pour contrôler la glycémie et que le taux d'HbA1c est satisfaisant sous le traitement en cours.

Nécessité d'une collaboration plus étroite entre spécialistes impliqués dans la prise en charge des patients diabétiques

Si ces NTAH ont atteint le Graal des médicaments de prévention CV, et cela pour la première fois en diabétologie, ils génèrent également une effervescence parmi les cardiologues. Certains sont même tentés d'initier ces traitements chez leurs patients diabétiques de type 2 et, lorsque cela sera possible, auront même la main qui brûle de prescrire un iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque chez un non-diabétique.

Si un des NTAH lui paraît approprié chez un patient diabétique, il est profitable que le cardiologue le suggère au diabétologue ou au MG, en sachant que la prescription requiert souvent certains ajustements thérapeutiques, en particulier chez des patients fragiles, ayant un diabète évoluant depuis de nombreuses années et sous plurithérapie.

La collaboration étroite entre cardiologues et diabétologues est plus que jamais justifiée [7]. Elle concourt à une meilleure évaluation du risque CV, à une connaissance partagée du statut CV du patient, à une définition consensuelle des objectifs thérapeutiques et au choix des classes thérapeutiques, sur un mode individualisé pour chaque patient. En ce sens, un cursus en cardio-diabétologie pourrait bénéficier aux praticiens en formation.

Enfin, il est clair que les décisions doivent être partagées avec le médecin généraliste et que le patient doit être informé de la démarche et qu'il y adhère.

J'espère que vous prendrez plaisir à lire ce dossier et qu'il vous sera utile.

BIBLIOGRAPHIE

1. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L *et al.*; Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019. *Med Mal Metab*, 2019;13:711-732.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A *et al.* 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2020;43:487-493.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*, 2020;41:255-323.
4. Valensi P, Henry P, Boccara F *et al.* Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Arch Cardiovasc Dis* et *Diabetes Metab*, 2020, sous presse.
5. Valensi P, Prévost G. CVOTs: What did the endocrinologist learn? *Diabetes Res Clin Pract*, 2020;159:107947.
6. Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz*, 2019;44:210-217.
7. Valensi P, Picard S, Pathak A. Type 2 diabetes: Why should diabetologists and cardiologists work more closely together? *Diabetes Metab*, 2019;45:501-504.