

Séance dédiée : « Les complications cardiovasculaires du diabète »

COMMUNICATION

Le risque cardiovasculaire du diabétique : les évidences

MOTS-CLÉS: DIABÈTE. CARDIOVASculaire. INFARCTUS DU MYOCARDE. AVC

Cardiovascular risk of the diabetic patient: which evidence?

KEY-WORDS: DIABETES. CARDIOVASCULAR. CORONARY DISEASE. STROKE

Fabrice BONNET *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La prévention des complications cardiovasculaires du patient diabétique représente un objectif important pour le clinicien car les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité des patients diabétiques, devant le cancer. Le risque de maladies cardiovasculaires est ainsi deux fois plus important pour les patients avec un diabète par rapport à la population non-diabétique d'âge équivalent. L'artériopathie des membres inférieurs est deux à trois fois plus fréquente chez le patient diabétique que chez le non-diabétique. En France, l'incidence de l'accident vasculaire cérébral (AVC) est supérieure à celle de l'infarctus du myocarde chez les patients diabétiques. Des données récentes sont en faveur d'un sur-risque relatif de mortalité comparable pour un patient diabétique de type 2 et un patient non-diabétique en prévention secondaire, soulignant le haut niveau de risque des individus diabétiques. De nombreuses études convergentes soulignent que le sur-risque

* Service Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU de Rennes, Hôpital Sud, 16 Bd de Bulgarie 35200 Rennes.

Tirés à part : Professeur Fabrice BONNET, même adresse postale ;

e-mail : fabrice.bonnet@chu-rennes.fr

Article reçu le 12 avril 2018, accepté le 23 avril 2018

relatif d'infarctus ou d'AVC associé au diabète est plus élevé chez les femmes que chez les hommes par comparaison à une population non-diabétique, ce qui suggère d'optimiser la prévention cardiovasculaire pour les femmes diabétiques.

SUMMARY

Prevention of cardiovascular disease in diabetes is a key goal for the physician as cardiovascular disease is the primary cause of death in patients with diabetes, ahead of cancer. Cardiovascular risk is about two times higher among diabetic patients as compared to non-diabetic individuals of similar age. Peripheral arterial disease is three times more common in diabetic patients than in a non-diabetic population. In France, incidence of stroke is higher than that of myocardial infarction in diabetic individuals. Recent data on mortality support the view that diabetes is a cardiovascular disease equivalent in secondary prevention. Compelling recent evidence show a greater excess risk in women with diabetes as compared to men, which suggests to optimize cardio-vascular prevention among women with diabetes.

INTRODUCTION

La prise en charge du patient diabétique implique le contrôle de l'hyperglycémie afin de prévenir l'apparition des complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie diabétique) mais également d'éviter la survenue des événements cardiovasculaires qui demeurent beaucoup plus fréquents que dans la population générale malgré les progrès thérapeutiques de la cardiologie depuis 20 ans.

Les maladies cardio-vasculaires représentent en effet la première cause de mortalité des patients diabétiques, devant le cancer. Dans l'étude ENTRED qui a analysé un échantillon de sujets diabétiques de type 2, représentatif de la population des patients français, 32 % des décès étaient dus aux maladies cardiovasculaires contre 28 % pour le cancer [1]. La mortalité des patients diabétiques en France est 40 % plus importante pour les hommes et 70 % plus élevée pour les femmes, par comparaison à la population non-diabétique d'âge équivalent [2].

COMPARAISON PAR RAPPORT AU PATIENT NON-DIABETIQUE

En 1998, une étude Finlandaise avait fait sensation en montrant que le risque de décès au cours d'un suivi de 7 ans pour un patient diabétique de type 2 en prévention primaire était aussi élevé que celui d'un sujet non-diabétique après un infarctus du myocarde [3]. Ces données avaient donné lieu à une controverse car certains auteurs jugeaient surestimé cet équivalent d'une prévention secondaire pour un patient diabétique de type 2.

Cependant, les données d'un consortium géant regroupant près de 690 000 participants en Europe et aux USA (*Emerging risk factors collaboration*) a permis de

confirmer que le risque de mortalité d'un patient DT2 était comparable à celui d'un patient non-diabétique qui a un antécédent d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral (AVC), par comparaison à une population de patients non-diabétiques d'âge équivalent en prévention primaire [4].

Dans cette étude, le niveau de risque absolu d'événements cardiovasculaires fatals est plus élevé pour un patient non-diabétique la première année qui suit un infarctus du myocarde ou un AVC, par rapport à un patient diabétique indemne d'antécédents cardiovasculaires. Cependant, après 3 ans, le niveau de risque devient comparable entre les deux populations [4].

Il est à noter que le risque relatif de décès d'un patient diabétique qui a également des antécédents de maladie cardiovasculaire est extrêmement élevé (risque relatif de 4 par rapport à un individu de même âge sans diabète en prévention primaire), soulignant l'importance des mesures de prévention chez ces individus diabétiques en prévention secondaire.

RISQUE D'INFARCTUS

Une étude récente a montré qu'en France en 2013 il y a eu 2.2 fois plus d'hospitalisations pour infarctus du myocarde chez les patients diabétiques (traités pharmacologiquement) que dans la population non-diabétique d'âge équivalent (Tableau I) L'incidence de ces deux pathologies vasculaires augmente avec l'âge et atteint son pic après 70 ans. En France, l'âge moyen des patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde était ainsi de 70.7 ans [5]. Il a été montré que la durée du diabète, indépendamment de l'âge des patients et des principaux facteurs de risque conventionnels, était associé à la mortalité d'origine coronarienne [6].

TABLEAU 1

Incidence standardisée des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques en France en 2013

	Population diabétique (/100 000)	Population non-diabétique (/100 000)	Indice comparatif d'incidence
Infarctus du myocarde	367	168	2.2
Accident vasculaire cérébral	470	301	1.6
Amputation membre inférieur	232	33	7.0

Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 chez les personnes âgées de plus de 45 ans. D'après référence [5].

Entre 2010 et 2013, le taux d'incidence des hospitalisations pour infarctus est resté stable, alors que l'incidence des hospitalisations pour AVC a augmenté [5].

Il existe des disparités régionales avec notamment une incidence des complications cardiovasculaires plus élevée dans les départements d'Outre-Mer qu'en Métropole.

RISQUE D'AVC

Le diabète constitue un facteur de risque indépendant pour l'AVC, avec un doublement du risque relatif selon les cohortes étudiées [5, 7]. Les données de la sécurité sociale française révèlent qu'en France, chez les diabétiques de type 2, l'incidence de l'AVC est plus élevée que celle de l'infarctus du myocarde, que ce soit pour les hommes ou pour les femmes considérées séparément, même si le sur-risque relatif lié au diabète est plus faible pour l'AVC que pour l'infarctus en France [5].

Les femmes diabétiques ont un pronostic de l'AVC plus défavorable, par rapport aux hommes, comme cela a été rapporté dans l'étude UKPDS [8] et dans l'étude MONICA en Europe [9].

Enfin, une méta-analyse très récente confirme que le sur-risque d'AVC associé au diabète est plus marqué pour les femmes diabétiques que pour les hommes diabétiques [10]. Les auteurs ont analysé les données de 64 études de cohortes incluant 777 385 individus. Après ajustement pour les facteurs de risque conventionnels, le risque relatif d'AVC lié au diabète était de 2.28 (IC 95 % : 1.93-2.69) pour les femmes et de 1.83 (IC 95 % : 1.60-2.08) pour les hommes avec un risque relatif d'AVC augmenté de 27 % chez les femmes diabétiques par rapport aux hommes diabétiques (Table 1).

Cette différence dans le risque relatif d'AVC selon le sexe était retrouvée de manière consistante dans différents sous-groupes prédéfinis (quels que soient l'origine géographique, le statut tabagique, l'âge, la méthode de diagnostic du diabète) [10]. De plus, la même disparité en défaveur des femmes était observée pour le risque relatif d'AVC fatal (Table 1) [10]. Il faut noter que les données concernaient surtout les AVC ischémiques mais la même tendance avec un excès de risque relatif pour les femmes diabétiques était retrouvée pour les AVC hémorragiques [10].

RISQUE D'ATTEINTE ARTÉRIELLE PÉRIPHÉRIQUE

L'artériopathie des membres inférieurs est trois fois plus fréquente chez le patient diabétique que chez le non-diabétique [11, 12].

L'incidence de l'artériopathie des membres inférieurs augmente avec la durée du diabète atteignant 11 % après 10 ans dans l'étude UKPDS [13]. Le tabagisme, l'HTA et le degré d'hyperglycémie constituent les principaux facteurs de risque de survenue de cette complication.

La prévalence de la sténose carotidienne est également plus élevée chez le patient diabétique de type 2 que dans la population non-diabétique. L'incidence d'une amputation d'un membre inférieur (qui est le plus souvent liée à une cause vasculaire) est sept fois plus élevée pour les patients diabétiques en France par comparaison à la population non-diabétique (Tableau I).

RISQUE SPÉCIFIQUE DE LA FEMME DIABÉTIQUE

Les femmes diabétiques perdent la protection cardiovasculaire conférée par leur sexe. Les femmes diabétiques ménopausées ont un risque relatif multiplié par trois de développer des événements cardiovasculaires par rapport aux femmes non-diabétiques du même âge [14]. Cette augmentation du risque relatif CV chez les femmes diabétiques est décrite également au décours d'un infarctus du myocarde et dans l'année qui suit l'événement: les femmes diabétiques présentent une surmortalité multipliée par quatre par rapport aux hommes diabétiques après un infarctus [15].

Le risque absolu des femmes diabétiques demeure certes plus faible que celui des hommes diabétiques de même âge mais le risque relatif est plus élevé par comparaison aux femmes non-diabétiques d'âge équivalent [16].

Les données d'une méta-analyse récemment publiée compilant 64 cohortes observationnelles et près de 858 507 individus montrent que le diabète augmente nettement le risque incident d'événements coronariens dans la population générale avec une augmentation plus forte chez les femmes (RR: 2,82 ; IC 95 %: 2,35-3,38) que chez les hommes par rapport aux sujets non-diabétiques (RR: 2,16 ; IC 95 %: 1,82-2,56) [17]. L'augmentation du risque relatif pour les événements coronariens était de 44 % chez les femmes diabétiques par rapport aux hommes diabétiques (Tableau I).

En France, entre 2001 et 2007, il a été constaté une réduction du sur-risque de mortalité chez les hommes diabétiques par rapport à la population non-diabétique mais cette réduction n'a pas été observée chez les femmes [2].

Les mécanismes sous-jacents à cet excès de risque chez les femmes demeurent mal connus. Plusieurs hypothèses ont été évoquées: un profil cardio-métabolique plus altéré, une insulino-résistance plus marquée chez la femme diabétique de type 2, un retard dans le dépistage et l'initiation des thérapeutiques intensives, dans la mise en place des mesures de prévention cardiovasculaire, voire une observance thérapeutique différente. Le risque cardiovasculaire de la femme diabétique est probablement encore sous-estimé par certains cliniciens et par les femmes elle-même qui redoutent davantage un cancer du sein que l'infarctus du myocarde. Des études spécifiques sont à présent nécessaires pour étayer davantage ces pistes et permettre de réduire le sur-risque vasculaire des femmes diabétiques en France.

TABLEAU II

Sur-risque relatif des femmes diabétiques par rapport aux hommes diabétiques pour les complications cardiovasculaires.

	Ratio des risques relatifs femmes/hommes	IC 95 %
Incidence des événements coronariens	1.44	1.27-1.63
Incidence des événements coronariens fatals	1.44	1.20-1.73
Incidence des AVC	1.27	1.10-1.46
Incidence des AVC fatals	1.32	0.97-1.79

Données issues de méta-analyses récentes. Les risques relatifs considérés étaient ajustés. D'après les références [10, 17].

CONCLUSION

Malgré les progrès dans la prise en charge du syndrome coronarien et les nouveaux traitements apparus au cours des 20 dernières années, les patients diabétiques demeurent à haut niveau de risque en 2018, y compris en France. L'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires liée au diabète est estimée entre 60 et 100 % par rapport à une population non-diabétique d'âge équivalent. De même, le niveau de risque d'un patient diabétique peut être considéré comme proche de celui d'un sujet non-diabétique d'âge comparable ayant eu un infarctus du myocarde. La femme diabétique conserve un niveau de risque cardiovasculaire élevé par rapport aux femmes non-diabétiques et ce sur-risque demeure souvent sous-estimé.

Ces données épidémiologiques sont en faveur d'un renforcement ou d'une optimisation de la prévention cardiovasculaire pour nos patients diabétiques en prévention primaire. La réduction des complications cardiovasculaires du diabète passe par la prise en charge des facteurs de risques associés, surpoids, hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme et sédentarité. Ces données plaident également pour l'arrivée sur le marché français de nouveaux traitements anti-diabétiques ou hypocholestérolémiants qui ont démontré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

RÉFÉRENCES

- [1] Romon I, Rey G, Mandereau-Bruno L, et al. The excess mortality related to cardiovascular diseases and cancer among adults pharmacologically treated for diabetes-the 2001-2006 ENTRED cohort. *Diabet Med.* 2014;31:946-53.

- [2] Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Rey Get al. Evolution de la mortaliteet de la surmortalitea5 ans des personnes diabetiques traiteµs pharmacologiquement en France metro-politaine : comparaison des cohortes entred 2001 et entred 2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016; 37-38:668-75.
- [3] Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. 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.
- [4] Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Kaptoge Set al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA.* 2015;314:52-60.
- [5] Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, OlieV. Les hospitalisations pour infarctus du myocarde ou accident vasculaire cerebral chez les personnes diabetiques traiteµs pharmacologiquement en France en 2013. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;35-35:625-31.
- [6] Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW, Framingham Heart S. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2004;27:704-8.
- [7] Banerjee C, Moon YP, Paik MCet al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2012;43:1212-7.
- [8] Davis TM, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 29. *Arch Intern Med.* 1999;159:1097-103.
- [9] Eriksson M, Carlberg B, Eliasson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the Northern Sweden MONICA study. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:153-60.
- [10] Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014;383:1973-80.
- [11] Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004;110:738-43.
- [12] American Diabetes A. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:3333-41.
- [13] Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:894-9.
- [14] Goldberg RJ, Larson M, Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1996;156:505-9.
- [15] Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men. *Circulation.* 1991;83:484-91.
- [16] Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006; 332:73-8.
- [17] Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia.* 2014;57:1542-51.

DISCUSSION

M. Jacques BATTIN

Le terme de complications cardiovasculaires, voulez-vous préciser les différences les diabètes de type 1 et 2 ?

Le diabète de type 1 qui est lié à une carence en insuline et non à une insulino-résistance comme dans le diabète de type 2, est associé également à un plus grand risque de complications cardio-vasculaires. Ceci suggère que l'hyperglycémie chronique est bien impliquée dans le développement de l'atteinte macroangiopathique.

M. Pierre GODEAU

Quel est le rôle des divers traitements dans le mécanisme des accidents athéromateux et notamment le risque de perte de poids au stade où le diabète de type 2 devient insulino-nécessitant ?

Le traitement par insuline est le plus souvent associé à une prise de poids. Cependant, plusieurs études ont montré que cette prise de poids ne semblait pas augmenter le risque cardiovasculaire des patients traités.

M. André KAHAN

Le diabète de type 2 est très souvent associé au syndrome métabolique. Aussi bien dans les études épidémiologiques que dans les études thérapeutiques, comment tient-on compte dans le risque cardio-vasculaire des facteurs du syndrome métabolique associé (tour de taille, HTA, hyperlipidémie) ?

La coexistence de plusieurs altérations cardio-métaboliques comme il est observé au cours du syndrome métabolique augmente en effet le risque cardiovasculaire des patients diabétiques. Il est difficile en pratique de distinguer le poids relatif de l'hyperglycémie par rapport aux autres facteurs de risque associés mais il a été démontré que plus le nombre de facteurs de risque présentés par le patient diabétique de type 2 est élevé, plus le niveau de risque CV est important.

M^{me} Marie-Germaine BOUSSER

La fibrillation atriale est-elle plus fréquente chez les diabétiques ?

Qu'en est-il du bénéfice de l'aspirine dans la prévention des accidents cardiovasculaires chez les diabétiques ?

En effet, la fibrillation atriale est plus fréquente chez les patients diabétiques, en lien avec une atteinte cardiaque sous-jacente associée. Ceci peut expliquer au moins en partie l'incidence plus élevée des AVC ischémiques chez les patients diabétiques.

Le bénéfice de l'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques n'a pas été clairement démontré malgré leur niveau de risque plus élevé que la population générale. Ce bénéfice a en revanche bien été démontré en prévention secondaire. Il a été proposé que cette absence nette de bénéfices soit liée à une résistance à l'action de l'aspirine sur les plaquettes et à un turn-over plaquettaire augmenté, ce qui a conduit certains auteurs à suggérer une prise bi-quotidienne de l'aspirine mais nous devons attendre le résultat d'études en cours à ce sujet.

