

LE DOSSIER :

Diabète :

ce que le cardiologue doit savoir

Billet du mois : N'ayons pas peur...

Place de l'échographie d'effort dans la maladie coronaire

Variabilité tensionnelle intervisite : signification pronostique

Syndrome de platypnée-orthodéoxie



Procoralan®

Ivabradine

Insuffisance cardiaque chronique¹

“ Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.”

PROCORALAN 5 mg : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg** : comprimés pelliculés. **Composition** : Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indications** : Traitement de la maladie coronaire : Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique : L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants. **Posologie et mode d'administration *** : Traitement de la maladie coronaire : la posologie initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j par voie orale, une prise le matin et une le soir au cours des repas. Après 3 à 4 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j, selon réponse thérapeutique. Si la fréquence cardiaque (FC) de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg 2 fois/j peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la FC reste < 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique : instaurer traitement uniquement chez les insuffisants cardiaques stables. La poso. initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j. Après 2 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie. Si la FC est comprise entre 50 et 60 bpm, la poso. de 5 mg 2 fois/j peut être maintenue. Si, durant le traitement, la FC de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la poso. inférieure. Si la FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, la poso. peut être augmentée à la poso. supérieure. Le traitement doit être interrompu si la FC reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Instaurer le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé de 75 ans et plus. Utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique modéré et l'insuffisant rénal si $Cl_{crat} < 15$ ml/min. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. CTJ : 1,87 €. **Contre-indications** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ; Fréquence cardiaque de repos < 60 bpm avant le traitement ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) ; Insuffisance hépatique sévère ; Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») ; Bloc sino-auriculaire ; Insuffisance cardiaque instable ou aiguë ; Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) ; Angor instable ; Bloc auriculo-ventriculaire du 3^e degré (BAV III) ; Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, télicycline), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone ; Grossesse, allaitement. **Mises en garde et précautions d'emploi *** : arythmies cardiaques ; patients avec BAV du 2^e degré ; patients présentant une bradycardie ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la FC (vérapamil/diltiazem) ; l'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d'envisager un traitement avec l'ivabradine ; insuffisants cardiaques de classe NYHA IV ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT ; patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur ; contient du lactose. **Interactions *** : Assoc. contre-indiquée : inhibiteurs puissants du CYP3A4. Assoc. déconseillée : Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/vérapamil ; Médicament allongeant le QT. Assoc. nécessitant des précautions d'emploi : diurétiques hypokaliémants (thiazidiques et de l'anse) ; autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allait. *** : Contre-indiqués. **Conduite et utilisation de machines *** : prise en compte de possibles phosphènes. **Effets indésirables *** : Très fréquent : Phosphènes ; Fréquent : Bradycardie, BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'ECG, extrasystoles ventriculaires, vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; pression artérielle non contrôlée ; Peu fréquent : Hyperuricémie, éosinophilie, syncope, vertiges, palpitations, extrasystoles supraventriculaires, hypotension, dyspnée, nausées, constipation, diarrhée, angioedème, rash, crampes musculaires, asthénie, fatigue, élévation de la créatininémie, allongement de l'intervalle QT à l'ECG ; Rare : érythème, prurit, urticaire, malaise ; Très rare : Fibrillation auriculaire ; BAV du 2^e et du 3^e degré ; maladie du sinus. **Propriétés *** : ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. cardiaque par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. **Prescription et délivrance** : Liste I. **Procoralan 5 mg** : 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) : 52,36 € - 34009 567 208 1 1, EU/1/05/316/006 (100 cp, modèle hosp.). **Procoralan 7,5 mg** : 34009 371 679 1 8, EU/1/05/316/010 (56 cp) : 52,36 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.). Collect. Remb. Séc. soc 65 % dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. - Non remboursable à la date du 01/10/2012 : - dans le traitement de la maladie coronaire, en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm, - dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique. (demande d'admission à l'étude). **Info. méd.** : Biopharma – 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier – 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex. **AMM du 25/10/2005, rév. 10/2012**. 13 PA 5024 FF V1.

* Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'EMA.

1. Indication non remboursable à la date du 01/10/2012 (demande d'admission à l'étude)



2 prises par jour
1 prise le matin + 1 prise le soir
cf. schéma posologie et mode d'administration

BILLET DU MOIS

N'ayons pas peur...

“Être démocrate, ce serait agir en reconnaissant que nous ne vivons jamais dans une société assez démocratique.” – Jacques Derrida



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'exercice de la médecine n'est pas aisé. Il faut prendre des décisions qui sont toujours importantes et parfois dans un délai très court. Plus encore, le nombre de critères sur lesquels reposent ces décisions augmente régulièrement, au point que notre formation initiale est rapidement obsolète. Une formation médicale continue est indispensable mais, même là, il est impossible de tout lire, écouter, connaître, et ce même si certaines informations peuvent être importantes pour guider une décision.

Dans ce contexte, les attaques médiatiques répétées contre l'usage de plusieurs médicaments peuvent ajouter à l'angoisse de certains médecins, au point qu'il apparaît clairement que certains d'entre eux viennent à des congrès en partie pour trouver une réassurance auprès de leurs confrères.

Les attaques

Pour les cardiologues, deux attaques récentes contre les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ont constitué une nouvelle charge susceptible de les remettre en cause. Elles ont pu générer des réactions “étonnantes” telles celles de quelques médecins indiquant “Moi, je refuse de prescrire des NACO...”. Cette attitude relevant pour partie d'un mécanisme de défense en situation de dissonance cognitive, rend compte que ces attaques ont pu être vécues comme angoissantes car elles ont été largement relayées par la presse, tendant de nouveau à faire douter de la compétence des médecins auprès des patients. Quelles ont été ces deux attaques ?

>>> **Mi-septembre**, un Syndicat des jeunes biologistes – dans un pays où l'essentiel de la surveillance des AVK se fait dans des laboratoires de ville – a écrit à la ministre de la Santé une lettre ouverte complètement à charge contre les NACO pour lui demander de faire en sorte que ces traitements aient des indications les plus restreintes possibles. On ne peut que s'interroger sur un éventuel conflit d'intérêts entre cette requête et la diminution potentielle des demandes d'INR qui devrait suivre l'augmentation de prescription des NACO. Ce d'autant qu'un rapport récent de l'Inspection générale des finances a considéré que le chiffre d'affaire annuel des 4 000 laboratoires français, qui était en 2012 de 4 milliards d'euros, devrait être amputé de 700 millions d'euros entre 2013 et 2017...

>>> Plus encore, **mi-octobre**, un avocat bordelais a organisé une conférence de presse pour annoncer publiquement qu'il allait porter plainte au nom de 4 familles de 4 villes de France (Lille, Strasbourg, Paris et Grenoble) contre un laboratoire

BILLET DU MOIS

commercialisant un NACO et contre l'ANSM. Les motifs de cette plainte sont la non application du principe de précaution, considérant qu'il n'y a pas d'antidote lors d'une hémorragie sous NACO (c'est ce que la presse a relayé) et, selon le site Internet de cet avocat, le fait que *"l'ANSM a certes placé ce médicament sous surveillance renforcée, mais n'a en revanche pas suffisamment informé le corps médical et les usagers, ou pris aucune mesure que nécessitait la situation."*

Signalons de plus que sur le site Internet de ce cabinet est aussi écrit : *"Vous êtes victime d'un accident médical, c'est-à-dire un problème médical fautif ou non, lié à un acte de soins... La présence d'un avocat expérimenté en réparation de dommage corporel est alors primordiale à toutes les étapes... Votre dossier médical sera étudié par l'un des avocats du cabinet ou par un médecin compétent afin de vous orienter vers la procédure la plus appropriée."*

De quoi inquiéter plus encore les médecins.

Enfin, comment faut-il interpréter le fait que, toujours sur le site Internet de ce cabinet d'avocats, sous l'annonce de la plainte portée contre un NACO, figure la liste des "retombées presse" de la conférence de presse (AFP – 09/10/2013 ; RTL – 09/10/2013 ; Europe 1 – 09/10/2013 ; Le Monde – 09/10/2013 ; Le Figaro – 09/10/2013 ; Le Nouvel Observateur – 09/10/2013, etc.) ?

Le cas des NACO

Le cas des NACO est assez ambigu, en ce sens que leur commercialisation peut donner lieu à des interprétations multiples pour lesquelles certains ont, semble-t-il, voulu utiliser une formule faisant moins appel à une analyse raisonnée d'un dossier complexe qu'à l'émotion suscitée par une formule facile : ces

traitements font saigner et il n'y a pas d'antidote...

Voyons quelques-uns des éléments de ce dossier complexe. Rappelons d'abord que les AVK ont été commercialisés pendant des années sans qu'il n'existe d'antidote.

L'élément le plus complexe de ce dossier est le suivant : lorsqu'on prend en compte une des méta-analyses récentes faisant la synthèse des études ayant comparé les NACO aux AVK, il est **démonstré** que le risque d'hémorragies majeures est significativement plus faible sous NACO que sous AVK : diminution moyenne de 51 % des AVC hémorragiques et diminution moyenne de 14 % des hémorragies majeures. En parallèle, le risque d'AVC et d'embolies a diminué significativement sous NACO, et en moyenne de 19 %, ce qui a permis au total une réduction significative de la mortalité totale de 9 %. On pourrait ainsi envisager que, si les NACO avaient été commercialisés avant les AVK, une évaluation des AVK comparativement à des NACO – et cela même en arguant qu'ils ont un antidote – n'aurait pas permis un enregistrement des AVK puisqu'ils se seraient révélés inférieurs sur de nombreux points aux NACO.

Pourquoi, au terme de cette analyse – et si ce n'est que pour faire appel à la part émotionnelle de chacun et non à sa part de raison – prétendre que l'avantage des NACO ne résulte que d'un souci de confort ? En effet, on peut lire encore sur le site Internet du cabinet d'avocat : *"Il est regrettable de faire le choix d'une prescription potentiellement dangereuse en l'absence d'antidote dans un souci de confort, tant pour le patient que pour le praticien..."*

Il est donc tout à fait possible de renverser l'accusation de perte de chance. Qu'est-ce qui constitue une perte de chance : ne pas proposer à un patient un traitement qui apporte un bénéfice supplémentaire en termes de diminution du

risque hémorragique par rapport à un traitement plus ancien, ou proposer un traitement moins efficace sous prétexte qu'il dispose d'un antidote ?

Enfin, si certains veulent bien admettre du bout des lèvres que les NACO apportent un bénéfice clinique net par rapport aux AVK, c'est pour aussitôt poser la question : les résultats des essais seront-ils reproductibles dans la vraie vie ? Ils soulignent en effet que l'administration des NACO dans un essai clinique est particulièrement surveillée, ce qui pourrait rendre compte de leur avantage dans ces essais. N'oublient-ils pas au passage que l'administration du traitement comparateur, en l'occurrence les AVK, est tout aussi surveillée et donc que le bénéfice des NACO s'est exprimé face à une utilisation particulièrement surveillée des AVK ?

En allant au-delà du problème potentiel de l'antidote, il est difficile de prétendre que les laboratoires commercialisant les NACO et que l'ANSM ont péché par défaut d'information. C'est d'ailleurs un paradoxe, à une époque où le marketing de l'industrie pharmaceutique est particulièrement décrié, de la critiquer maintenant pour un défaut d'information... Les médecins peuvent en tout cas témoigner d'une information abondante sur le sujet : visites de délégués, formations multiples, remise de documents, cartes, etc. symposia dans les congrès, lettres et rapports multiples de l'ANSM...

Par ailleurs, dans l'hypothèse où le médecin estimerait ne pas être suffisamment informé sur l'usage d'un traitement, doit-il l'utiliser ? Comment, dans ce contexte, qualifier juridiquement un défaut d'information sans faire porter la faute sur le médecin ? Comment démontrer un défaut d'information lorsque c'est l'utilisateur ultime qui est juge de la quantité d'information dont il dispose pour utiliser ou non un traitement donné ?

Attendons de voir

Alors, attendons de voir ce que donnera la plainte déposée, sera-t-elle jugée recevable dans les termes posés ? La démarche qui sera adoptée par la justice et les attendus qu'elle rendra seront riches d'enseignements pour la pratique médicale et son encadrement juridique.

Si la plainte est jugée recevable, la justice considérera-t-elle que l'absence d'antidote a représenté une perte de chance pour les patients ? Inversement, considérera-t-elle que l'utilisation des AVK en elle-même aurait constitué une perte de chance ?

Quel arbitrage rendra-t-elle concernant l'information due par un laboratoire et une agence de santé quant à la nécessité pour le médecin de n'utiliser un traitement que lorsqu'il estime être suffisamment informé de ses avantages et de ses risques ? Est-ce que l'information doit être apportée au médecin par les laboratoires et les agences ? À partir de quel niveau considère-t-on qu'il y ait défaut d'information ? Inversement, ne faut-il pas considérer que l'information ne doit

pas être "apportée" mais uniquement disponible et que c'est au médecin de la chercher avant d'utiliser un traitement ? Ce d'autant que les résultats des études et leurs analyses par les agences d'enregistrement sont disponibles sur Internet (gracieusement en ce qui concerne la FDA, le NICE et maintenant l'ANSM) et moyennant finance sur les sites des revues médicales référencées et à comité de lecture.

Alors, comment ne pas se démoraliser ?

Comment exercer la médecine sereinement ? Quelle vision avoir de toutes ces nouvelles contraintes potentielles ? Elle est, en réalité, relativement simple et justifie de prendre un peu de recul. Il suffit de garder à l'esprit que nous vivons dans un pays dont les lois ne sont pas l'apanage exclusif de la volonté d'un seul, un roi ou un despote par exemple, ou d'une volonté religieuse ou d'un parti unique, mais que nous sommes dans une démocratie libérale. Et, comme l'écrit Philippe Nemo dans "**Histoire des idées politiques aux temps modernes et contemporains**" :

"Les penseurs... ont en effet construit un modèle nouveau d'ordre social que l'on peut qualifier de modèle ou paradigme d'ordre par le pluralisme... Ils ont pris conscience que la liberté individuelle et le pluralisme qui en est le corollaire n'étaient pas un facteur d'éclatement social et de désordre, mais une forme supérieure d'organisation des rapports entre les hommes. C'est cette clef intellectuelle qui leur a permis de décrire et de préconiser les institutions de l'État de droit qui, précisément, ont pour spécificité de permettre de gérer un ordre pluraliste : le droit abstrait et universel, les "droits de l'homme", le marché, la démocratie, les institutions académiques libres, la presse libre..."

Ainsi, il faut comprendre que ce qui peut être vécu comme des attaques ou des remises en cause n'est qu'un des rouages permettant à la démocratie libérale de fonctionner. Ces contraintes, inhérentes à notre organisation sociale, ont un avantage : elles permettent de répondre à une attaque et d'analyser les termes d'une remise en cause et, même si la réponse ne sera pas médiatisée, elle n'en existera pas moins.

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet,
Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield,
Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgou,
Pr R. Grolleau, Pr L. Guize,
Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus,
Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy,
Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté,
Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier,
Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz,
Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos,
Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc,
Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert,
Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen,
Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert,
Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard,
Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff,
Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier,
Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert,
Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon,
Pr L. Hittinger, Pr B. Iung, Pr Y. Juillière,
Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt,
Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisançe,
Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer,
Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad,
Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut,
Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama,
Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas,
Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont,
Dr J.M. Foulst, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy,
Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet,
Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice,
Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen,
Dr O. Paziaud, Dr F. Philippe,
Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter,
Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli,
Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur, E. Kerfant

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

E. Lelong

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire: 0117 T 81117
ISSN: 1145-1955
Dépôt légal : 4^e trimestre 2013
PEFC/10-31-1745



Cahier 1
Octobre 2013 #296

➔ BILLET DU MOIS

- 3 N'ayons pas peur
F. Diévert

➔ LE DOSSIER

Diabète :
ce que le cardiologue doit savoir

- 7 Éditorial
B. Vergès
- 9 Diabète de type 2 :
données épidémiologiques
et physiopathologiques,
critères diagnostiques
F. Bonnet
- 13 L'artérite des membres inférieurs
dans le diabète
O. Bourron
- 17 Atteintes cardiaques du diabétique
E. Cosson, P. Valensi
- 22 Les différents angles d'attaque
thérapeutique du diabète de type 2
B. Vergès
- 25 En pratique, on retiendra

➔ REVUES GÉNÉRALES

- 27 Place de l'échographie d'effort dans la
maladie coronaire
A. Pasquet
- 32 Variabilité tensionnelle intervisite :
signification pronostique
C. Ly, M. Safar, D. Agnoletti,
J. Blacher
- 35 Syndrome de platypnée-orthodéoxie
K. Zerhouni, G. Pochmalicki

Un bulletin d'abonnement est en page 26.

Photo de couverture : © shutterstock
Un cahier 2 "European Society of Hypertension
14-17 juin 2013 – Milan – Morceaux choisis"
est routé avec ce numéro.

LE DOSSIER

Diabète: ce que le cardiologue doit savoir

Éditorial

La grande fréquence du diabète, et plus largement des anomalies du métabolisme glucidique, chez les patients coronariens justifie pleinement la réalisation d'un dossier de *Réalités Cardiológicas* dédié à cette pathologie. En effet, les données épidémiologiques convergent pour indiquer qu'un tiers des sujets hospitalisés pour syndrome coronaire aigu est diabétique et qu'un autre tiers est porteur d'anomalies du métabolisme glucidique (hyperglycémie à jeun non diabétique, intolérance au glucose).

Dans le premier article, **Fabrice Bonnet** précise les critères diagnostiques du diabète et les données épidémiologiques récentes qui soulignent la très forte prévalence du diabète de type 2, au sein de la population générale (environ 5 %), atteignant un niveau élevé après 75 ans (environ 15 %), et au sein de la population coronarienne (30-40 %). Par ailleurs, sont abordés dans cet article les bases de la physiopathologie du diabète de type 2 qui associe une insulino-résistance et des anomalies de l'insulinosécrétion.

Olivier Bourron aborde la question de l'artériopathie des membres inférieurs au cours du diabète. Il précise sa grande prévalence chez les patients diabétiques de type 2, son association de façon indépendante à une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue et le rôle important des facteurs de risque cardiovasculaires associés (tabac, HTA, dyslipidémie).

Emmanuel Cosson et **Paul Valensi** traitent des atteintes cardiaques au cours du diabète qui comprennent, outre l'atteinte coronaire avec sa forme particulière d'ischémie myocardique silencieuse, la neuropathie autonome cardiaque et la cardiomyopathie diabétique. Dans cet article, les auteurs insistent sur la grande fréquence de l'ischémie myocardique silencieuse chez les patients diabétiques et la nécessité d'en améliorer le dépistage, en particulier chez les sujets les plus à risque, sous traitement multifactoriel optimisé dans le but de déboucher sur une éventuelle revascularisation coronaire.

Le **dernier article** de ce dossier aborde la question des différents angles d'attaque thérapeutique du diabète de type 2. En effet, les deux cibles thérapeutiques au cours du diabète de type 2 sont l'insulino-résistance et le déficit sécrétoire en insuline. Mais, leur rôle respectif est variable chez chaque patient. Les traitements utilisés au cours du diabète de type 2 ont pour cible l'insulino-résistance ou le déficit insulinosécrétoire. Il apparaît donc important de ne pas appliquer un "traitement uniforme" chez tous les patients diabétiques de type 2, mais d'authentifier et de préciser, chez chacun, l'importance de chaque cible thérapeutique afin de conduire un traitement optimal.



→ B. VERGÈS

Service de Diabétologie et
métabolisme, CHU, DIJON.

COVERAM

1 comprimé par jour

Périndopril arginine - Amlodipine

Par mesure
d'efficacité



COVERAM 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, et 10 mg/10 mg, comprimés blancs. **Composition** : 5 mg périndopril arginine/5 mg amlodipine, 5 mg pér. arg./10 mg amlo., 10 mg pér. arg./5 mg amlo., 10 mg pér. arg./10 mg amlo. EEN : lactose. **Indications** : traitement de l'HTA essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec périndopril et amlodipine pris simultanément à la même posologie. **Posologie et mode d'administration** * : Adultes : 1 cp/j le matin avt repas. Assoc. fixe non appropriée pour trait. initial. Insuf. rén./sujet âgé et insuf. hépat. : cf mises en garde spéciales et précautions d'emploi. CTJ : 0,74 à 1,00 € (30 cp) – 0,70 à 0,94 € (90 cp). **Contre-indications** : Liées au périndopril : • hypersensibilité au périndopril ou à tout autre IEC • antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC • angio-œdème héréditaire ou idiopathique • 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir § Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et § Grossesse et allaitement). Liées à l'amlodipine : • hypotension sévère • hypersensibilité à l'amlodipine ou à tout autre dihydropyridine • état de choc, incluant choc cardiogénique • obstruction au niveau du système d'éjection du ventricule gauche (ex. degré élevé de sténose aortique) • angor instable (sauf angor de Prinzmetal) • insuffisance cardiaque après infarctus aigu du myocarde (pendant les 28 premiers jours). Liées à COVERAM : • Toutes les contre-indications relatives à chacun des monocomposants, citées précédemment, doivent également s'appliquer à l'association fixe COVERAM comprimé • hypersensibilité à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** * : • hypersensib. / angio-œdème : arrêt immédiat du trait. et surveil. appropriée jusqu'à disparition complète des sympt. • réact. anaphylactoides lors d'une aphérèse des LDL ou d'une désensib. • risq. de neutropénie/agranulocytose/ thrombocytopénie/anémie • risq. d'hypotens. en cas de déplétion volumiq. • patients à haut risq. d'hypotens. sympto. ou présentant une isch. cardiaq. ou maladie cérébrovasc. • hypotens. transitoire : poursuite possible du trait. après normalisation de la PA et volémie • sténose de la valve mitrale et aortiq. / cardiomyopat. hypertrophiq. • insuf. rén. (Clcr < 60ml/min) : contrôle périodiq. K⁺ et créat., risque d'augment. de l'urée sanguine et de la créat. sériq. réversible à l'arrêt du trait., risque majoré d'hypotens. sév. et d'insuf. rén. en cas d'hypertens. rénovasc. • insuf. hépat. : arrêt trait. si jaunisse ou élévation enz. hépat. • race noire : tx plus imp. d'angio-œdème • toux • chir./anesthésie : risq. hypotens. • hyperkaliémie • diabétiq. • insuf. card. • présence de lactose (patients présentant galactosémie congénit., malabsor. du glucose et galactose ou déficit en lactase) • assoc. non recommandée au lithium, diurétiq. épargneurs de K⁺, suppléments K⁺, dantrolène • grossesse : cf § Grossesse et allaitement. **Interactions** * : • diurétiq. épargneurs de K⁺ (spironolactone, triamterène ou amiloride), suppléments K⁺ ou substituts de sel contenant du K⁺ : contrôle fréquent K⁺ • lithium : contrôle lithémie • estramustine • AINS incluant aspirine ≥ 3 g/jour • antidiab. (insulines, sulfamides hypoglyc.) • diurétiq. • sympathomim. • Or • dantrolène (perf.) • induc. du CYP3A4 (rifampicine, *Hypericum perforatum*, agents anticonvuls. comme carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) • inhib. du CYP3A4 (itraconazole, kétoconazole) • bêtabloq. utilisés dans l'insuf. cardiaq. (bisoprolol, carvedilol, métoprolol) • baclofène • antihypertens. (tels que bêtabloq., vasodilat.) • corticostéroïdes, tétracosactide • alphabloq. (prazosine, alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine), antidépres. tricycliq., antipsychotiq., anesthésiq. • amifostine. Autres assoc. : en monothérap., amlodipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiq. thiazidiq., bêtabloq., IEC, dérivés nitrés d'action prolongée, nitroglycérine sublinguale, digoxine, warfarine, atorvastatine, sildénafil, anti-acides (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, siméthicone), cimétidine, AINS, antibiotiq. et hypoglycémiant oraux, ciclosporine. **Grossesse** * : Déconseillé pendant le 1^{er} trim. Contre-indiqué aux 2^e et 3^e trim. **Allaitement** * : Déconseillé. **Fertilité** * : modif. bioch. révers. au niv. du spermatozoïde chez cert. patients traités par des inhib. calcîq. **Conduite utilisation de machines** * : risq. de sensation de vertiges ou fatigue. **Effets indésirables** * : Fréquents : étourdissements, céphalées, somnolence, paresthésie, vertiges, troubles de la vision, acouphènes, hypotens. (et effets liés), palpitations, flush, dyspnée, toux, douleurs abdo., nausées, vomissements, dyspepsie, dystrogueusie, diarrhée, constipation, prurit, rash, crampes muscul., œdèmes et œdèmes périph., fatigue, asthénie. **Propriétés** * : IEC et inhibiteur calcîque. **Prescription et délivrance** : Liste I. COVERAM 5 mg/5 mg : AMM 34009 385 802 5 9 : 30 cp, prix : 22,22 €. AMM 34009 385 806 0 0 : 90 cp, prix : 62,60 €. COVERAM 5 mg/10 mg : AMM 34009 385 814 3 0 : 30 cp, prix : 22,22 €. AMM 34009 385 819 5 9 : 90 cp, prix : 62,60 €. COVERAM 10 mg/5 mg : AMM 34009 385 827 8 9 : 30 cp, prix : 30,05 €. AMM 34009 385 831 5 1 : 90 cp, prix : 84,70 €. COVERAM 10 mg/10 mg : AMM 34009 385 839 6 0 : 30 cp, prix : 30,05 €. AMM 34009 385 843 3 2 : 90 cp, prix : 84,70 €. Collect. Remb. Séc. soc à 65 %. **Info. méd.** : Therval Médical – 35, rue de Verdun – 92284 Suresnes Cedex – Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier – 50, rue Carnot – 92284 Suresnes Cedex. AMM du 19/08/2008, rév. 12/2011. 12 PC 5011 FF V4.

* Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'ANSM.



LE DOSSIER

Diabète: ce que le cardiologue doit savoir

Diabète de type 2: données épidémiologiques et physiopathologiques, critères diagnostiques

RÉSUMÉ: La prévalence du diabète de type 2 est en forte augmentation en raison du développement de l'obésité, de la sédentarité et d'apports énergétiques trop importants.

Sur le plan physiopathologique, le diabète de type 2 est dû à des altérations de la fonction des cellules β en association à une insulino-résistance qui est présente pendant de nombreuses années avant l'apparition de l'hyperglycémie.

Le diagnostic de diabète est porté devant une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (7,0 mmol/L) ou une glycémie ≥ 2 g/L (ou 11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée. Une HbA1c supérieure ou égale à 6,5 % évoque très fortement un DT2, mais son utilisation pour le diagnostic du diabète n'est pas recommandée ou remboursée en France pour l'instant.



→ F. BONNET

Service Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU, RENNES.

Le diabète de type 2 (DT2) est une préoccupation de santé publique en raison de l'augmentation inquiétante de sa prévalence. Il concerne de nombreux patients en cardiologie puisque l'on estime que 30 à 40 % des patients hospitalisés pour un SCA ont un diabète de type 2 ou une intolérance au glucose connue ou méconnue [1].

Sur le plan physiopathologique, le diabète de type 2 est dû à des altérations de la fonction des cellules β en association à une insulino-résistance qui est présente pendant de nombreuses années avant l'apparition de l'hyperglycémie.

Données épidémiologiques

La prévalence du DT2 est en forte augmentation dans les pays occidentaux et en France. Les données de l'Assurance maladie à partir du remboursement des médicaments antidiabétiques montrent que la prévalence du diabète traité est

passée de 3,8 % en 2005 à 4,4 % en 2009 en France, soit un taux de croissance annuel moyen de 5,4 % [2]. La prévalence du diabète traité augmente fortement avec l'âge, passant de 0,4 % avant 44 ans à 9,3 % après 45 ans, culminant à 14,8 % chez les sujets de plus de 75 ans. On note par ailleurs une prédominance masculine dans les DOM-TOM.

Il existe une **hétérogénéité géographique** de la prévalence du diabète sur le territoire français (**fig. 1**). La prévalence du DT2 est plus élevée dans le Nord et l'Est (autour de 5 %) et plus faible dans les régions Ouest et Sud-Ouest (3 à 4 %). Les départements d'Outre-Mer se caractérisent avec une prévalence beaucoup plus forte qu'en métropole, avec un maximum de 8,8 % à la Réunion et une prévalence supérieure chez les femmes [2].

Les données d'ENTRED 2007 sur un échantillon représentatif de près de 10 000 adultes diabétiques recevant un traitement médicamenteux montrent

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

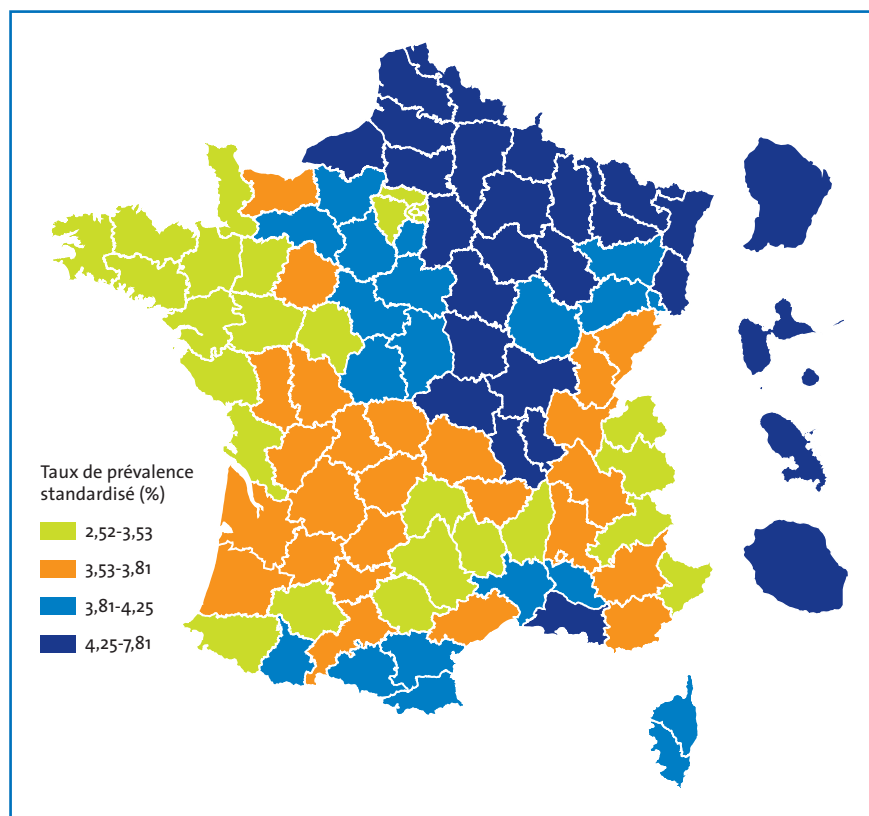


FIG. 1: Taux standardisé de prévalence du diabète traité par département en 2009 (régime général de l'Assurance maladie).

que **92 % des diabétiques français sont des DT2** [3]. L'augmentation de la prévalence du DT2 traité ne semble pas due à une prescription plus fréquente de médicaments antidiabétiques chez les patients dont le diabète vient d'être diagnostiqué. D'après l'Étude nationale nutrition santé, seuls 0,6 % des sujets âgés de 18 à 74 ans avaient un diabète connu mais non traité par des médicaments antidiabétiques [4].

L'augmentation rapide et préoccupante du nombre de sujets souffrant d'obésité est une des raisons majeures de l'inflation épidémique du DT2. En France, chez l'adulte, la prévalence de l'obésité est passée de 8,6 % en 1997 à 13,1 % en 2006 et 14,5 % en 2009, soit une augmentation de 10,7 % entre 2006 et 2009. La prévalence du surpoids ($25 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) est passée de 29,8 % en 1997 à 31,9 %

en 2009 d'après les enquêtes OBEPI. De plus, l'obésité chez l'enfant croît à grande vitesse, ce qui laisse présager une augmentation encore plus importante de la prévalence de l'obésité chez l'adulte au cours des prochaines décennies. L'obésité et en particulier l'accumulation de graisse viscérale induit ou aggrave l'insulinorésistance, l'obésité et l'adiposité abdominale constituent le lien entre la sédentarité et la survenue d'un DT2.

Une modification des habitudes de vie au cours des 20 dernières années, avec un excès d'apports énergétiques et une réduction de l'activité physique, a joué un rôle majeur dans l'évolution épidémiologique observée. Sur le plan alimentaire, la consommation énergétique globale joue un rôle comme vecteur d'obésité. En revanche, la ration quotidienne en glucides ne semble pas influencer le risque

de diabète. La "charge glycémique" qui combine quantité et index glycémique des aliments glucidiques consommés influence l'apparition de l'hyperglycémie. Les sujets consommant des fibres alimentaires ou des céréales complètes sont à moindre risque. Enfin, les polluants organochlorés présents dans notre environnement pourraient favoriser le développement du DT2, comme cela a été suggéré dans des populations très exposées [5]. **Le poids de l'influence du mode de vie dans la survenue du DT2 a été démontré dans plusieurs essais contrôlés randomisés** où la promotion d'une activité physique couplée à des mesures diététiques a réduit très significativement la survenue du DT2 chez des sujets intolérants au glucose (glycémie à 2 heures de l'HGPO entre 1,40 et 2,00 g/L).

En parallèle, **le vieillissement de la population** avec l'allongement de l'espérance de vie constitue l'autre explication principale de l'augmentation de la prévalence du DT2. Les données de la CNAM en 2007 montrent que le pic de prévalence du diabète se situe entre 75 et 79 ans, avec une fréquence de 18,2 % de diabète chez les hommes et de 13,2 % chez les femmes [2].

Une intensification récente du dépistage du diabète ne semble pas avoir joué un rôle important dans l'augmentation de la prévalence du DT2 observée. En effet, le dépistage du DT2 est depuis longtemps largement effectué en France. Plusieurs enquêtes réalisées sur les circonstances de diagnostic du DT2 indiquent que celui-ci a été découvert à l'occasion d'un examen systématique chez 70 % des DT2 connus en France. Ce chiffre, stable depuis une trentaine d'années est environ deux fois plus élevé qu'en Grande-Bretagne.

Physiopathologie du DT2

Le DT2 est lié à des altérations de l'insulinosécrétion favorisées par une

insulinorésistance plus ancienne [6, 7]. L'insulinorésistance correspond à une diminution de l'action de l'insuline dans les tissus cibles (muscles squelettiques, foie, tissu adipeux). L'insulinorésistance s'explique par des anomalies de la signalisation moléculaire de l'insuline après liaison à son récepteur membranaire. L'insulinorésistance précède l'apparition du diabète de type 2 et est associée au risque d'hyperglycémie [6, 7]. L'insulinorésistance hépatique se traduit par une augmentation de la production hépatique de glucose qui est moins freinée par l'insuline, ce qui conduit à une élévation de la glycémie à jeun.

L'insulinorésistance peut être favorisée par des facteurs génétiques, ce qui explique en partie pourquoi certaines ethnies ou populations sont plus à risque de diabète de type 2 (Micronésiens, Aborigènes, Hispaniques, Indiens, Pakistanais, individus du Sud-Est asiatique). La notion de cas familiaux de diabète de type 2 peut suggérer la présence d'une insulinorésistance plus marquée mais la prédisposition génétique à la survenue d'un diabète de type 2 est surtout liée à des altérations de l'insulinosécrétion précoce dans un contexte d'insulinorésistance.

Au-delà de l'index de masse corporelle, la répartition du tissu adipeux a un rôle majeur dans la modulation de la sensibilité à l'insuline. Ainsi, l'expansion du tissu adipeux viscéral s'accompagne d'une insulinorésistance, même en l'absence d'obésité concomitante. Le tissu adipeux viscéral peut être mesuré par la tomodensitométrie ou l'IRM, mais la mesure du tour de taille est un index fiable reflétant l'hypertrophie de la graisse intra-abdominale. Il a été établi que l'élévation du tour de taille (> 94 cm chez l'homme et > 80 cm chez la femme) est associée à une insulinorésistance estimée par la technique de référence du clamp. Un tour de taille élevé constitue dans les études épidémiologiques un robuste facteur de risque de survenue

d'un diabète de type 2, y compris chez des patients non obèses [8].

L'histoire naturelle de la transition entre la phase prédiabétique et l'émergence du DT2 montre que l'insulinorésistance est présente précocement et augmente dans les 5 ans qui précèdent l'apparition du diabète [9]. Une hypertriglycéridémie, un HDL-cholestérol bas, une hypertension artérielle sont des paramètres fortement associés à l'insulinorésistance. La conjonction de ces différents paramètres chez un même individu, comme dans le syndrome métabolique, augmente la probabilité de la présence d'anomalies du métabolisme glucidique [8].

L'insulinorésistance induit une augmentation des contraintes pour les cellules β des îlots de Langerhans et précipite ainsi la survenue d'une défaillance de la fonction insulinosécrétoire (**fig. 2**). L'hyperglycémie n'apparaît que si les cellules β sont devenues incapables de répondre à l'augmentation de la demande par une sécrétion accrue. Dans ce cas, les cellules β s'épuisent, diminuent leur niveau de sécrétion et entrent en apoptose et la glycémie s'élève. En résumé, l'insulinorésistance est principalement d'origine environnementale et l'inadaptation de la cellule β est essentiellement génétiquement déterminée.

Critères diagnostiques

Le diabète est défini par une glycémie veineuse à jeun $\geq 1,26$ g/L (ou 7,0 mmol/L) ou une glycémie $\geq 2,0$ g/L (ou 11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée ou 2 heures après une charge orale en glucose. En raison d'une variabilité intra-individuelle importante, il est recommandé de confirmer à deux reprises l'hyperglycémie sur deux prélèvements différents avant de porter le diagnostic de diabète.

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) nécessitant l'ingestion à jeun de 75 g de glucose dilué dans de l'eau permet de dépister un DT2 si la glycémie à 2 heures est $\geq 2,0$ g/L (ou 11,1 mmol/L). Par ailleurs, l'HGPO peut détecter une intolérance au glucose qui correspond à une glycémie à 2 heures entre 1,40 et 2,0 g/L (7,8 et 11,1 mmol/L). Il s'agit alors d'un état de "prédiabète" lié à une insulinorésistance essentiellement musculaire nécessitant la mise en place de mesures hygiéno-diététiques pour prévenir ou ralentir l'apparition d'un DT2.

Une hyperglycémie modérée à jeun, définie par une glycémie $\geq 1,10$ g/L (ou 6,1 mmol/L) mais inférieure à 1,26 g/L (7,0 mmol/L) correspond aussi à un état

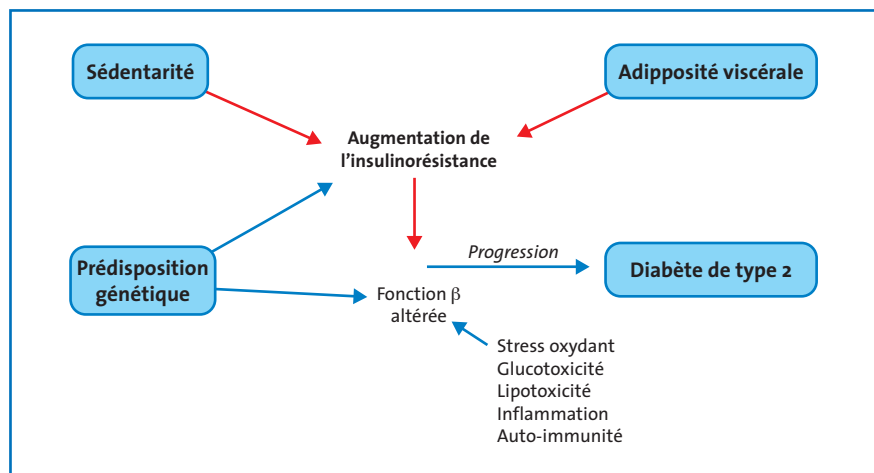


FIG. 2 : Résumé de la physiopathologie du développement du DT2.

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

pathologique de “prédiabète” identifiant des individus avec un risque ultérieur augmenté de DT2. L’hyperglycémie modérée à jeun est associée à une insulino-résistance à prédominance hépatique avec une augmentation de la production hépatique de glucose.

Le dépistage du diabète était réalisé il y a quelques dizaines d’années par la recherche de glycosurie, en particulier en médecine du travail. Cette étape était suivie de mesures de la glycémie chez les sujets ayant une glycosurie positive. Ce mode de dépistage a été le plus souvent abandonné car la recherche de glycosurie ne constitue pas un test suffisamment sensible : bon nombre de sujets répondant aux critères diagnostiques de diabète ont une glycosurie négative.

L’utilisation de la mesure d’HbA1c, qui peut être effectuée non à jeun, pour le diagnostic du diabète a été récemment proposée au niveau international (seuil d’HbA1c définissant le diabète à $\geq 6,5\%$), mais cette utilisation diagnostique n’est pas encore recommandée ni remboursée en France [10]. Son coût demeure élevé à environ 15 euros contre 3 euros environ pour une mesure de la glycémie.

Conclusion

La prévalence du DT2 est en augmentation atteignant près de 5 % de la population adulte en France. Sur le plan physiopathologique, le DT2 est favorisé par une insulino-résistance ancienne qui se complique d’altérations du pic précoce d’insulinosécrétion. En pratique clinique, l’augmentation du tour de taille, une hypertriglycéridémie et/ou un HDL-cholestérol bas et l’hypertension artérielle sont des paramètres cliniques associés à une probabilité accrue d’insulino-résistance. Le diagnostic de diabète est porté devant une glycémie à jeun supérieure ou égale à 7,0 mmol/L ou une HbA1c supérieure ou égale à 6,5 %.

Bibliographie

1. VERGES B, ZELLER M, DENTAN G *et al.* Impact of fasting glycemia on short-term prognosis after acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007;92:2136-2140.
2. RICCI P, BLOTIERE PO, WEILL A *et al.* Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France? *Bull Epidemiol Heb*, 2010;42-43: 425-431.
3. Dossier thématique “Diabète” de l’InVS. Disponible à : www.invs.sante.fr/diabete
4. Unité de surveillance et d’épidémiologie nutritionnelle (Usen). Étude nationale

nutrition santé (ENNS) 2006. http://www.invs.sante.fr/publications/éaàè/nutrition_enns/index.html

5. UKROPEC J, RADIKOVA Z, HUCKOVA M, KOSKA J *et al.* High prevalence of prediabetes and diabetes in a population exposed to high levels of an organochlorine cocktail. *Diabetologia*, 2010;53:899-906.
6. FAERCH K, VAAG A, HOLST JJ *et al.* Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care*, 2009;32:439-444.
7. FERRANNINI E, NANNIPIERI M, WILLIAMS K *et al.* Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 2004;53:160-165.
8. GAUTIER A, BALKAU B, LANGE C *et al.* Risk factors for incident type 2 diabetes in individuals with a BMI of $<27\text{ kg/m}^2$: the role of gamma-glutamyltransferase. Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetologia*, 2010;53:247-253.
9. TABAK AG, JOKELA M, AKBARALY TN *et al.* Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*, 2009;373: 2215-2221.
10. International Expert Committee Report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. The International Expert Committee. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1327-1334.

L’auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d’intérêts concernant les données publiées dans cet article.

LE DOSSIER

Diabète: ce que le cardiologue doit savoir

L'artérite des membres inférieurs dans le diabète

RÉSUMÉ : L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), complication grave du diabète, est le principal facteur de risque d'amputation majeure. L'AOMI est particulièrement fréquente chez les patients à haut risque cardiovasculaire (20 à 30 % des patients coronariens présentent une AOMI) et 50 % des patients diabétiques de type 2 présentent une AOMI.

La prise en charge de l'AOMI chez le patient diabétique est un problème majeur de santé publique, avec des conséquences parfois tragiques pour le patient.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent dans le plus grand nombre de cas de dépister l'AOMI. La lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, dyslipidémie, HTA, hyperglycémie) et les procédures de revascularisation, le cas échéant, sont les bases du traitement de l'AOMI.



→ O. BOURRON

Service de Diabétologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

L'AOMI dans le diabète : un enjeu de santé publique

La cause principale de décès dans le diabète de type 2 est la maladie coronaire. Cependant, la mortalité cardiovasculaire dans cette pathologie a pu être considérablement réduite ces dernières années, essentiellement grâce aux traitements par les statines, les antiagrégants plaquettaires et les bloqueurs du système rénine-angiotensine.

Mais, à l'inverse, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), visiblement moins sensible aux traitements cités précédemment, a vu sa prévalence augmentée. Actuellement, 50 % des patients diabétiques de type 2 présentent une AOMI. Les patients diabétiques ont en effet 4 à 6 fois plus souvent une AOMI que les non diabétiques [1]. Alors que 5 % des patients diabétiques présentent une lésion chronique du pied, l'AOMI est le principal facteur de risque d'amputation majeure [2]. Or le coût des amputations sur une année s'élevait, déjà il y a 20 ans, à 500 millions de francs.

Un autre enjeu du dépistage et de la prise en charge thérapeutique de l'AOMI vient du fait que l'AOMI asymptomatique représente un marqueur prédictif important et indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire (décès par infarctus du myocarde, événements coronaires aigus, accidents vasculaires cérébraux), après ajustement sur l'âge et les différents facteurs de risque. Ainsi, le diagnostic précoce de l'AOMI chez les sujets à risque permet d'identifier des sujets asymptomatiques ayant une autre atteinte cardiovasculaire et de mettre en œuvre les mesures adaptées de prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Les facteurs de risque d'AOMI dans le diabète

1. L'hyperglycémie

Biologiquement, l'hyperglycémie est responsable de plusieurs phénomènes physiopathologiques qui concourent à son rôle pathogène : diminution de la

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

synthèse d'oxyde nitrique, augmentation de la production d'endothéline-1, activation de la protéine kinase C, glycation de protéines et notamment des apolipoprotéines des LDL petites et denses particulièrement athérogènes, altération de la fonction endothéliale, prolifération des cellules musculaires lisses, hyperagrégabilité plaquettaire... Une étude d'intervention, la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) – qui avait pour but d'évaluer l'effet d'un traitement intensif du diabète de type 2 sur la morbi-mortalité due à la maladie – a permis, d'une part, de mettre en évidence que l'hyperglycémie était associée indépendamment à l'AOMI et, d'autre part, que **chaque augmentation de 1 % de l'HbA1C était associée à une augmentation de 28 % du risque d'artériopathie périphérique** (IC 95 % : 1,12-1,46) [3]. Aucune étude interventionnelle n'a pu cependant démontrer avec certitude un bénéfice du contrôle glycémique sur le risque de développer une AOMI ou d'autres atteintes macroangiopathiques.

2. L'hypertension artérielle systolique

Dans l'étude UKPDS, l'HTA multiplie le risque d'AOMI de 2,5 chez l'homme et de 5,7 chez la femme. **Une augmentation de 10 mmHg était associée à une augmentation du risque d'AOMI de 25 %** (IC 95 % : 1,10-1,43) [3].

3. Les dyslipidémies

Le profil glycémique le plus souvent retrouvé dans le diabète de type 2 associe une élévation du taux plasmatique des triglycérides et une diminution de celui des HDL. Dans l'UKPDS, il a été montré qu'à chaque diminution de 0,1 mmol/L de HDL, il y avait une augmentation de 22 % du risque d'AOMI (IC 95 % : 1,07-1,39) [3].

4. Le tabac

En analyse multivariée, dans l'étude UKPDS, **le tabagisme actif était associé à un risque relatif de survenue d'une**

AOMI quasiment triple (OR : 2,9 ; IC 95 % : 1,46-5,73) [3].

5. L'insuffisance rénale sévère

La prévalence des maladies cardiovasculaires est 10 à 30 fois plus élevée chez ces patients que dans la population générale. La prévalence de l'AOMI pourrait atteindre près de 48 % chez les patients en insuffisance rénale préterminale [4].

Physiopathologie de l'AOMI dans le diabète

Les mécanismes concourant au rétrécissement de la lumière artérielle sont très probablement différents dans la maladie coronaire et l'AOMI puisque **seulement 20 % à 30 % des patients diabétiques coronariens ont aussi une AOMI** [5].

On peut distinguer deux grands mécanismes qui participent à la maladie de la paroi artérielle : l'**athérome** (athérosclérose) et la **calcification**. La maladie athéromateuse typique touche les vaisseaux de gros calibre et les artères coronaires. Les facteurs de risque de la formation de cette plaque d'athérome sont bien connus, et les stratégies interventionnelles visant à limiter la formation de la plaque d'athérome sont bien validées. Les calcifications artérielles sont soit localisées au niveau des plaques d'athérome sous-intimales, soit présentes dans la média (médiacalcoses). La calcification artérielle est, lors du diabète, retrouvée plus fréquemment, d'évolution plus rapide, de localisation préférentiellement sous-poplitée, et est plus souvent associée à la neuropathie [6]. La calcification de la paroi des artères sous-poplitées est un facteur de risque indépendant d'amputation, et une médiacalcoses sévère même sans athérome peut conduire à une ischémie critique de jambe et une amputation [7]. Cela explique en partie pourquoi les diabétiques ont un risque relatif 14 fois plus élevé de se faire amputer [8]. Il semble donc que le processus de calci-

fication artérielle soit associé à l'athérogenèse classique au niveau des artères de jambes (sous-poplitées) dans le diabète.

Diagnostic de l'AOMI chez le diabétique (tableau I)

1. L'interrogatoire

Les patients diabétiques ayant une atteinte artérielle périphérique ne présentent que peu ou pas de symptômes. Par exemple, **une ischémie sévère distale peut survenir sans être associée à des douleurs, du fait de la présence d'une neuropathie** avec atteinte des fibres thermo-algiques. L'interrogatoire s'attachera, néanmoins, à rechercher les signes d'artérite distale (claudication intermittente correspondant à une douleur à la marche survenant toujours pour le même périmètre de marche, douleurs de décubitus nécessitant de dormir la jambe pendante).

2. L'examen clinique

Le pied, dans l'artérite, est typiquement froid, la peau est fine, dépilée, parfois le siège de zones de livedo ou de cyanose et avec au niveau des ongles une onychodystrophie. L'examen clinique s'attachera à déterminer la **coloration cutanée** lorsque le pied est surélevé par rapport au cœur et en position déclive (une pâleur du pied à l'élévation associée à une rougeur du pied en position déclive est très en faveur d'une ischémie sévère, mais l'absence de ces signes n'exclut pas une artérite sévère). La **palpation des pouls** distaux (poplités, pédieux et tibiaux postérieurs) fait partie de l'examen de dépistage de l'artérite distale, bien que la reproductibilité soit moyenne, la technique "examineur dépendant", et que les pouls puissent être présents malgré l'existence d'une ischémie significative ou à l'inverse physiologiquement absents sans qu'il n'y ait d'AOMI (dans 9 % des cas pour le pouls pédieux). Enfin, l'absence de pouls ne renseigne pas sur la sévérité de l'atteinte artérielle.

AOMI	Modérée	Sévère
Clinique	Pouls absent(s) Claudication intermittente	PM < 200 m Douleurs de décubitus
Pression de cheville	< 80 mmHg	< 50 mmHg
Pression d'orteil	< 55 mmHg	< 30 mmHg
IPS cheville/bras	< 0,9	< 0,5
IPS orteil/bras	< 0,7	
TcPO ₂	< 60 mmHg	< 30 mmHg

TABLEAU I : Critères diagnostiques de l'AOMI.

3. L'index de pression systolique

L'index de pression systolique (IPS) correspond au rapport de la pression systolique de cheville sur la pression systolique humérale. La pression systolique humérale est prise aux deux bras, et la pression la plus élevée est retenue. La pression systolique de cheville correspond à la pression évaluée par Doppler au niveau de l'artère pédieuse ou de l'artère tibiale postérieure des deux membres inférieurs, et la valeur la plus élevée des deux est retenue. La valeur de la pression de cheville, en elle-même, renseigne sur la perfusion artérielle distale et une valeur inférieure à 80 mmHg indique la présence d'une ischémie significative, et le seuil de 50 mmHg est celui de l'ischémie critique. Un index supérieur à 1,3 indique la pression d'une médiacalcose rendant les artères incompressibles. **Un index inférieur à 0,9 est très en faveur d'une artérite.** Un IPS < 0,5 et une pression de cheville < 70 mmHg sont, par ailleurs, des facteurs de non cicatrisation. À noter que la médiacalcose, en augmentant les valeurs de pression de cheville du fait de l'incompressibilité, peut entraîner une surestimation de l'IPS et des pressions de cheville [9].

4. La pression d'orteil

L'IPS est parfois surestimé en cas de médiacalcose, et on peut conclure à tort à l'absence d'artérite dans de telles situations. La mesure de la pression d'orteil est sans doute plus fiable que l'IPS, du

fait que les artères digitales sont moins fréquemment calcifiées. Une pression d'orteil < 55 mmHg ou un index orteil-bras < 0,7 suggèrent fortement une artérite périphérique [9].

5. La pression transcutanée en oxygène

Une TcPO₂ < 60 mmHg est un facteur en faveur d'une AOMI. Lorsque la valeur est inférieure à 30 mmHg, l'AOMI est considérée comme sévère. Cependant, cette pression transcutanée peut être sous-estimée par l'œdème locale ou l'infection locale. Une TcPO₂ < 30 mmHg est un facteur de mauvais pronostic devant une plaie distale. Cependant, cette pression transcutanée peut être sous-estimée par l'œdème local ou l'infection locale [9].

6. Les techniques d'imagerie

Les techniques d'imagerie permettent de confirmer le diagnostic clinique d'artérite des membres inférieurs :

>>> L'échographie Doppler des artères des membres inférieurs, combinant l'imagerie échographique mode B au Doppler pulsé, permet de détecter les lésions hémodynamiques significatives (> 50% de réduction du diamètre de l'artère) avec une sensibilité de 89 % sur les segments iliaques et de 68 % sur l'artère poplitée. Alors que la capacité d'évaluation des artères de jambes est importante au cours du diabète, l'écho-Doppler est moins fiable au niveau jambier, notamment du fait de la présence

d'atteintes diffuses multisegmentaires, de calcifications artérielles et parfois de la présence d'un œdème local qui gêne l'analyse. Néanmoins, cet examen, du fait de la non invasivité et du coût relativement faible, est l'examen de première intention à proposer devant une artérite symptomatique ou une plaie de pied.

>>> L'angioscanner est une technique plus sensible pour le dépistage des lésions hémodynamiques significatives notamment distales (sensibilité de 92 à 95 %) mais dont les limites (artéfacts dus aux calcifications, imagerie radio-ionisante, agents de contraste néphrotoxiques, coût plus élevé) font que le Doppler lui est préféré en première intention.

>>> L'angio-IRM peut-être une solution alternative chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère et pour qui le Doppler ne permet pas de trancher définitivement sur la nécessité de réaliser une artériographie pour effectuer un geste de dilatation per-artériographie ou à visée diagnostique avant un geste de pontage. L'avantage de l'IRM est l'absence de radiation ionisante, la néphrotoxicité limitée du produit de contraste (il existe tout de même un risque de fibrose systémique néphrogénique chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère). Les désavantages sont la résolution spatiale limitée, la présence d'artéfacts liés au débit sanguin ou à la présence de stents et les contre-indications habituelles (corps étranger ferromagnétique, claustrophobie).

>>> Enfin, l'artériographie est l'examen de référence. Elle permet d'avoir une imagerie de haute résolution du système artériel et de réaliser si besoin une thérapie endovasculaire. Les principaux inconvénients sont les complications locales (hématome du scarpia parfois compliqué de choc hémorragique ou secondairement infecté, dissection artérielle, faux anévrisme, infection au point de ponction...), les réactions allergiques

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

à l'iode, le risque d'insuffisance rénale particulièrement chez les patients présentant une néphropathie préexistante et le risque de surcharge vasculaire chez les patients insuffisants cardiaques. **Le risque d'insuffisance rénale est prévenu par des procédures d'hydratation avant et après l'artériographie** [9].

Traitement de l'AOMI dans le diabète

Comme dans la maladie coronarienne, **le traitement de l'AOMI passe par le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires** précédemment cités. Mais alors que les statines, les antiagrégants plaquettaires et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont pu considérablement limiter les événements coronaires, un tel effet n'a pas été observé dans l'AOMI. Ainsi, l'étude CAPRIE a montré chez les patients diabétiques présentant une AOMI une meilleure efficacité du clopidogrel par rapport à l'aspirine sur un critère composite (associant AVC, événements coronaires et décès d'origine vasculaires), mais pas sur l'AOMI en elle-même. Dans des populations hétérogènes, une méta-analyse et de petites études de faible niveau de preuve suggèrent simplement que les antiagrégants et la simvastatine pourraient améliorer la claudication intermittente. Par ailleurs, en l'absence de troubles trophiques, la pratique de **la marche prolongée permet de développer le réseau artériel de suppléance** et ainsi limite la réduction du périmètre de marche. L'utilisation des prostanoïdes n'est pas à recommander compte tenu du faible niveau de preuve des études et d'un rapport bénéfice/coût très faible.

En dehors de la prévention primaire ou secondaire de l'artérite, **un geste de revascularisation doit toujours être**

envisagé lorsqu'une amputation de membre ou même un geste chirurgical de débridement de parties molles infectées est décidé chez des patients présentant des symptômes d'artérite sévère (douleur de décubitus, IPS, pression de cheville et TcPO₂ en faveur d'un risque élevé de non-cicatrisation...) **ou une lésion ulcéreuse évoluant défavorablement avec un Doppler en faveur d'une artérite significative des membres inférieurs**. L'angioplastie per-artériographie et le pontage veineux représentent les techniques de revascularisation les plus fréquentes. La décision de tels gestes de revascularisation doit être pesée au regard du rapport bénéfice/risque. 10 % des patients bénéficiant d'une procédure de revascularisation présenteront des complications. La présence d'une insuffisance rénale sévère et *a fortiori* terminale, l'âge avancé et la présence de comorbidité préopératoire sont des facteurs de mauvais pronostic. En l'absence de plaies, seuls seront candidats à une possible revascularisation, les patients présentant une claudication intermittente avec périmètre de marche serré et/ou des douleurs de décubitus d'origine artérielle [9].

Conclusion et perspectives

L'AOMI chez le patient diabétique, comme nous l'avons vu, est un problème majeur de santé publique. En dehors du traitement des facteurs de risque cardiovasculaires et des techniques de revascularisation, invasives, coûteuses, d'efficacité parfois limitée ou temporaire et potentiellement iatrogènes, l'AOMI manque donc cruellement d'un traitement médical efficace.

La place de la thérapie génique (stimulation de la néoangiogenèse par des facteurs de croissance comme le VEGF ou

le TGF-1) et de la thérapie cellulaire (formation d'une néoangiogenèse à partir de progéniteurs de cellules endothéliales) sera précisée dans les années à venir.

En outre, la meilleure compréhension de la physiopathologie de l'artérite des membres inférieurs chez le patient diabétique permettrait peut-être de développer de nouvelles thérapeutiques en prévention primaire ou secondaire.

Bibliographie

1. GRIMALDI A, HEURTIER A *et al.* Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes]. *Diabetes Metab*, 1999;25:12-20.
2. KUMAR S *et al.* The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabet Med*, 1994;11:480-484.
3. ADLER AI *et al.* UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002;25:894-899.
4. O'HARE A, JOHANSEN K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2001;12:2838-2847.
5. SINGH PP *et al.* The prevalence and predictors of an abnormal ankle-brachial index in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Diabetes Care*, 2011;34:464-467.
6. GRIMALDI A. [II. Vascular lesions in diabetes]. *J Mal Vasc*, 2002;27:269-271; discussion 284-286.
7. SOOR GS *et al.* Peripheral vascular disease: who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. *Pathology*, 2008;40:385-391.
8. FOSSE S *et al.* Incidence and characteristics of lower limb amputations in people with diabetes. *Diabet Med*, 2009;26:391-396.
9. SCHAPER NC *et al.* Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012;28:218-224.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

LE DOSSIER

Diabète: ce que le cardiologue doit savoir

Atteintes cardiaques du diabétique

RÉSUMÉ: Trois quarts des diabétiques décèdent de complications cardiaques, c'est donc une population à très haut risque cardiovasculaire. L'évaluation de ce risque peut *a priori* être affinée en considérant la néphropathie, l'équilibre glycémique, la durée du diabète, la rétinopathie mais aussi, pour les complications cardiovasculaires, la neuropathie autonome cardiaque et l'ischémie myocardique silencieuse.

La présence d'une neuropathie autonome cardiaque avérée doit être recherchée tous les ans et devrait être identifiée avant une anesthésie générale (en raison d'un risque propre associé) et prise en considération dans les programmes de réadaptation fonctionnelle.

L'ischémie myocardique silencieuse devrait être recherchée chez les diabétiques les plus à risque, sous traitement multifactoriel optimisé, afin de documenter une ischémie résiduelle qui pourrait bénéficier d'une revascularisation en cas de sténoses coronaires.

Enfin, la cardiomyopathie diabétique, indépendamment d'une maladie coronaire et d'une cardiopathie hypertensive, est caractérisée en particulier par une hypertrophie ventriculaire gauche et la dysfonction diastolique, longtemps infracliniques.



→ E. COSSON, P. VALENSI

Service d'Endocrinologie-
Diabétologie-Nutrition,
CRNH-IdF, BONDY.

On estime que 75 % des diabétiques décèdent des complications de l'athérosclérose. C'est la cardiopathie ischémique qui en est la principale cause, mais la part de l'insuffisance cardiaque se développe progressivement avec le vieillissement de la population. Le diabète est souvent considéré comme un équivalent de maladie coronaire, notamment dans les recommandations portant sur les objectifs lipidiques.

En réalité, l'évaluation du risque cardiovasculaire *a priori* peut être affinée dans cette population. Le diabétique de type 2 a un risque cardiovasculaire très élevé, non seulement en raison du diabète mais aussi des facteurs de risque classiques associés. Il faut également considérer des facteurs de risque spécifiques: microalbuminurie et de façon encore plus marquée macroprotéinurie et insuffisance rénale, mauvais équilibre glycémique, exposition longue (>10 ans) au diabète, rétinopathie et neuropathie autonome cardiaque (NAC). Évaluer

les conséquences de l'exposition aux différents facteurs ou marqueurs de risque sur des cibles cardiovasculaires communes constitue une autre stratégie d'évaluation du risque. L'ischémie myocardique, la dysfonction endothéliale, la rigidité artérielle ou l'épaisseur intima-media augmentée sont ainsi considérées comme des intégrateurs de risque cardiovasculaire, et peuvent être explorées de façon non invasive par le cardiologue.

Nous développerons dans cet article trois aspects caractéristiques de l'atteinte cardiaque des diabétiques: l'ischémie myocardique silencieuse (IMS), la cardiomyopathie diabétique "vraie" (indépendante d'une atteinte coronaire, d'une HTA et d'une valvulopathie) et la NAC.

Ischémie myocardique silencieuse

L'ischémie myocardique est 2 à 3 fois plus souvent indolore ou silencieuse chez les diabétiques que chez les non

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

diabétiques. Selon les séries, l'IMS touche 10 à 50 % des diabétiques, et des sténoses coronaires sont retrouvées chez 30-70 % des patients avec IMS. Les données de l'interrogatoire peuvent être difficilement interprétables (angor atypique, parfois douleurs épigastriques voire aucun symptôme). L'examen cardiovasculaire clinique minutieux et un ECG de repos, qui peut révéler un infarctus du myocarde silencieux [1] ou des signes d'ischémie de repos, doivent être réalisés annuellement. Si ce premier bilan est normal, il faudra envisager des explorations non invasives supplémentaires si le risque cardiovasculaire est élevé.

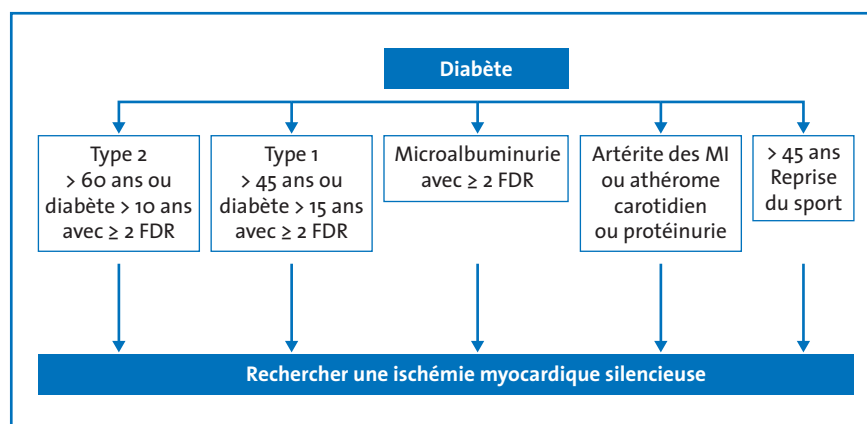
Nous avons montré que les critères de sélection recommandés par les Sociétés Françaises de Diabétologie et de Cardiologie en 2004 (**encadré 1** [2]) sont effectivement associés à l'IMS (odds ratio de 1,5) chez des diabétiques de type 2 ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Cependant, ils restent perfectibles et des critères supplémentaires simples, comme le sexe masculin et la présence d'une rétinopathie, ont une valeur prédictive positive d'IMS indépendante ajoutée [3]. Des marqueurs biologiques (NT-proBNP, ostéoprotégérine, marqueurs de la fonction endothéliale comme un taux abaissé de sélectine L par exemple) ou radiologiques (score calcique coronaire à la tomodensitométrie) permettront probablement à l'avenir de mieux sélectionner les patients justifiant la recherche d'une IMS.

L'exploration recommandée en première intention est l'épreuve d'effort. Si elle est douteuse ou ininterprétable, il est conseillé de réaliser soit une scintigraphie myocardique d'effort et/ou après administration de dipyridamole, soit une échographie de stress selon les ressources et l'expertise locales. Une coronarographie sera réalisée en cas d'ischémie myocardique significative mise en évidence par les explorations non invasives, dans l'objectif d'une éventuelle revascularisation.

L'intérêt du dépistage de l'IMS et des sténoses coronaires est encore débattu. Mais, insistons sur le fait que l'IMS est de mauvais pronostic indépendamment du risque cardiovasculaire *a priori* et conserve ce mauvais pronostic à l'ère du meilleur contrôle des facteurs de risque [4]. Elle peut donc être utilisée comme un intégrateur de risque cardiovasculaire et amener le clinicien à optimiser le traitement de ces patients. La prise en charge de l'IMS peut être médicale : introduction d'un traitement anti-ischémique en plus de l'optimisation du contrôle des facteurs de risque. L'étude DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics*) a suggéré récemment que le dépistage de l'IMS chez des diabétiques de type 2 à risque intermédiaire ne réduisait pas la survenue des événements cardiovasculaires. Néanmoins, le traitement n'était globalement pas modifié en cas d'IMS, et très peu de patients ont eu une coronarographie et ont été revascularisés [5]. *A contrario*, une étude randomisée incluant toutefois un petit nombre de patients a montré une réduction de 78 % des événements cardiovasculaires dans les groupes "dépisté" *versus* "non dépisté". Dans cette étude, des revascularisations avaient été réalisées chez 8 des 9 patients atteints de coronaropathie silencieuse [6]. Le bénéfice de la revascularisation coronaire en cas de

sténoses silencieuses reste à démontrer. Dans la maladie coronaire stable du diabétique, à la suite de l'étude BARI-2D, il apparaît que les revascularisations par pontage, lorsqu'il y a indication, sont plus efficaces qu'un traitement médical seul tandis que les angioplasties précoces, lorsque le patient y est éligible, n'améliorent pas le pronostic comparativement au traitement médical bien conduit. Cependant, 42 % des patients non revascularisés initialement dans le bras "traitement médical seul" ont eu besoin d'une revascularisation dans les 5 ans de suivi [7].

Actuellement, on peut suggérer un traitement médical multifactoriel optimisé (voir chapitre correspondant), un interrogatoire précis et un ECG de repos annuel pour éliminer une ischémie ou un infarctus du myocarde silencieux, et la réalisation sous ce traitement des explorations non invasives à la recherche d'une IMS, seulement chez les patients au risque le plus élevé ou présentant un intégrateur de risque altéré. La présence d'une ischémie résiduelle significative malgré ce traitement médical doit faire pratiquer une coronarographie en vue d'une éventuelle revascularisation. Le traitement médical devrait être ajusté avec renforcement du contrôle des facteurs de risque et initiation d'un traitement bêtabloquant et antiagrégant.



ENCADRÉ 1 : Les indications à la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse selon les recommandations françaises [2] méritent probablement d'être affinées avec d'autres paramètres cliniques et biologiques.

Neuropathie autonome cardiaque (NAC)

La prévalence de la NAC confirmée se situe autour de 20 % [8] ; elle augmente avec l'âge, pouvant dépasser 40 % chez les diabétiques âgés de 40 à 70 ans, et avec l'ancienneté du diabète. La NAC est découverte dès le diagnostic du diabète chez 7 % environ des patients. Les autres déterminants de la NAC sont le déséquilibre glycémique, l'existence d'une neuropathie périphérique diabétique, d'une rétinopathie diabétique, d'une microalbuminurie ou d'une insuffisance rénale. Le rôle des facteurs de risque cardiovasculaire est aussi de plus en plus souvent rapporté : HTA, tabagisme, dyslipidémie, obésité, tour de taille.

La NAC est le plus souvent découverte à un stade infraclinique en recourant à une batterie de quatre épreuves standardisées. Ces épreuves doivent être réalisées dans des conditions rigoureuses, au repos, à distance de la consommation de café ou de tabac et d'un effort physique, et idéalement au moins 24 heures après suspension de tout médicament susceptible de modifier la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle (PA). Ces épreuves peuvent être altérées en cas de fièvre, d'anémie, de cardiopathie ou de pathologie respiratoire, et la NAC peut affecter le cirrhotique ou l'insuffisant rénal. Ces conditions doivent donc être écartées avant d'affirmer l'origine diabétique de la NAC. Une hypotension orthostatique, définie par une baisse de la PA systolique d'au moins 20 mmHg (ou mieux de > 30 mmHg pour une meilleure spécificité) et/ou de la PA diastolique de plus de 10 mmHg dans les 3 minutes suivant le passage à l'orthostatisme, doit être recherchée. Sa présence témoigne, en l'absence de facteur iatrogène, d'une atteinte sympathique et donc d'une NAC sévère. Trois épreuves évaluent les modifications de FC en relation avec les réflexes autonomes cardiovasculaires et rendent compte essentiellement de l'activité

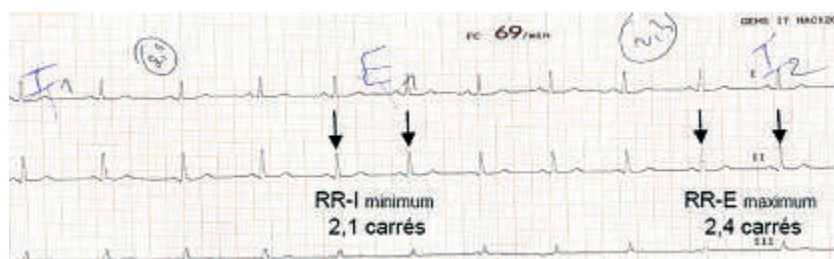
parasympathique. Ces épreuves simples, validées, de bonne sensibilité et spécificité et de bonne reproductibilité sont la respiration profonde, le Valsalva (qui est contre-indiqué en cas de rétinopathie proliférante) et l'épreuve d'orthostatisme actif (**encadré 2**). Les manifestations cliniques ne sont observées qu'à un stade tardif : tachycardie permanente, infarctus du myocarde indolore, hypotension orthostatique, hypotension postprandiale, œdèmes neurogènes des

membres inférieurs qui résultent d'une atteinte sympathique périphérique. Selon le consensus de Toronto [9], la sévérité de la NAC est appréciée en trois grades :

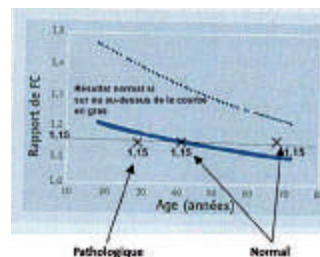
- possible ou débutante si une épreuve cardio-vagale est anormale ;
- définie ou confirmée si au moins deux épreuves cardio-vagales sont anormales ;
- sévère ou avancée en cas d'hypotension orthostatique retrouvée en plus des anomalies des épreuves cardio-vagales.

- **Respiration profonde** : le patient doit s'adapter préalablement à ce type de respiration. Il doit réaliser en décubitus six cycles respiratoires profonds en 1 minute. La FC maximale est atteinte en inspiration et la FC minimale en expiration. Le rapport RR le plus long en expiration/RR le plus court en inspiration est calculé à chaque cycle respiratoire, et les valeurs de ce rapport aux six cycles sont moyennées.

Voici un exemple pour un cycle :



Le rapport RR-E/RR-I est calculé (ici $2,4/2,1 = 1,15$). Il est calculé pour les 6 cycles respiratoires et moyenné ensuite. L'interprétation se fait suivant l'âge du patient. Par exemple, un rapport de 1,15 est anormal si le patient est âgé de moins de 40 ans.



- **Orthostatisme actif** : après 10 minutes de décubitus, le patient se lève rapidement. L'enregistrement ECG débute avant le lever et se poursuit au cours de la minute suivant le passage à la position debout. La FC s'accélère normalement dans les premières secondes suivant le passage à l'orthostatisme, atteint son maximum vers la quinzième seconde, puis se ralentit et atteint sa valeur minimale vers la trentième seconde. Le rapport RR 30/RR15 est calculé.
- **Valsalva** : cette épreuve réalisée en position assise consiste à expirer dans un embout buccal lié à un manomètre en maintenant une pression de 40 mmHg pendant 15 secondes. La FC s'accélère au cours de la phase active et se ralentit après relâche du Valsalva. Le rapport de Valsalva correspond à RR maximum/RR minimum. Il est préférable de répéter ce test trois fois et de moyennner les résultats.

ENCADRÉ 2 : Épreuves standard explorant les variations de la fréquence cardiaque.

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

Une NAC confirmée est associée à un risque de mortalité multiplié par un facteur compris entre 2 et 3,6. La présence d'une hypotension orthostatique aggrave davantage ce risque. Plusieurs mécanismes peuvent rendre compte de l'altération du pronostic associée à la NAC : IMS 2 fois plus fréquente et de moins bon pronostic si elle s'associe à une NAC, altérations des variations nycthémerales de la PA avec augmentation tensionnelle nocturne (*reverse dipping*), dysfonction ventriculaire gauche systolique et surtout diastolique, allongement du QT ou altération de la relation QT-FC au cours des 24 heures, retard au ralentissement de la FC lors de la récupération suivant une épreuve d'effort. La recherche d'une NAC identifie donc utilement les patients à haut risque d'accidents cardiovasculaires, ce qui apparaît encore plus important avant de débiter un programme d'entraînement physique/réadaptation, ou avant une anesthésie générale [10].

La recherche d'une hypotension orthostatique et les trois épreuves testant les réflexes autonomes cardiovasculaires sont recommandées annuellement (recommandation de niveau B) [11]. Ces épreuves peuvent être effectuées dans les services de diabétologie ou de cardiologie, mais aussi lors d'un bilan cardiologique ambulatoire effectué annuellement au cabinet. Leur réalisation prend une dizaine de minutes et l'interprétation des résultats 5 à 10 minutes.

Il est possible de prévenir l'apparition d'une NAC en contrôlant au mieux l'équilibre glycémique, tensionnel et lipidique [12]. Outre ces mesures visant le contrôle métabolique, les traitements fondés sur la physiopathologie de la NAC qui implique une série de cascades métaboliques consécutives à l'hyperglycémie chronique se sont avérées décevantes jusqu'à ce jour.

Insuffisance cardiaque (IC) et diabète

Les diabétiques représentent aujourd'hui environ 1/3 des insuffisants cardiaques et ce taux est en progression, avec un risque relatif compris entre 2 et par rapport à la population non diabétique. Les déterminants sont en premier lieu l'atteinte coronaire et l'HTA, puis l'âge, l'HbA1c, l'ancienneté du diabète, l'insulinothérapie et la présence d'une albuminurie [13].

Si la maladie coronaire et l'HTA constituent les principaux mécanismes responsables de l'IC, la cardiomyopathie diabétique constitue une entité clinique maintenant bien établie et une cause individualisée d'IC.

Dans le diabète, trois types de remodelage ventriculaire peuvent être observés : le remodelage des cardiomyopathies dilatées, le remodelage lié à l'HTA et le remodelage post-infarctus. Outre l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), plusieurs critères anatomopathologiques sont décrits *post mortem*, en l'absence de lésion coronaire : fibrose interstitielle, dégénérescence des myocytes, lésions microvasculaires et accumulation interstitielle de glycoprotéines PAS+ et de lipides myocardiques. Outre ces modifications structurelles et biochimiques, des désordres fonctionnels peuvent favoriser l'IC chez les diabétiques : facteurs métaboliques liés aux acides gras et à l'insulinorésistance, réduction de la perfusion des petits vaisseaux, altération de la fonction endothéliale et NAC.

Deux stades caractérisent la cardiomyopathie diabétique : le stade préclinique décelé par des explorations non invasives et le stade clinique d'IC congestive. Dans une série de 101 diabétiques normotendus asymptomatiques à fonction systolique conservée, une maladie coronaire silencieuse était détectée dans 16 % des cas, une HVG dans 22 % des cas, tandis qu'une dysfonction diastolique était

mise en évidence même en l'absence d'hypertrophie et d'ischémie chez 21 % des patients [14]. Nous avons récemment rapporté les résultats échographiques de 656 diabétiques de type 2 asymptomatiques ayant au moins un facteur de risque (HTA : 74 %) et chez lesquels une IMS et des sténoses coronaires étaient recherchées. Chez les 157 diabétiques sans HTA ni sténose coronaire, l'HVG était l'anomalie la plus fréquente (24,1 %), suivie par dilatation du VG (8,6 %), l'hypokinésie (5,3 %), les troubles de relaxation de type 1 (4,8 %) et la dysfonction systolique (3,8 %). Les déterminants indépendants de l'hypokinésie étaient l'IMS et l'artériopathie périphérique ; ceux de la dysfonction systolique : l'IMS, l'HbA1c et l'index de masse corporelle [15]. Enfin, une dysfonction diastolique affecterait près de la moitié des patients répondant à ces conditions et ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche supérieure à 45 %.

Comme chez le non diabétique, le traitement préventif de l'IC repose sur le contrôle tensionnel rigoureux et l'utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, en particulier en cas d'HVG. Du fait du rôle des catécholamines dans l'hypertrophie, l'ischémie et les dommages myocardiques, les bêtabloquants démontrent un effet bénéfique, en particulier chez les diabétiques avec IC [16]. La prescription d'un bêtabloquant chez les insuffisants cardiaques doit toutefois être instituée progressivement par un cardiologue. La crainte de masquer chez les diabétiques les signaux d'alerte de l'hypoglycémie n'est pas justifiée, en dehors des patients qui ne perçoivent pas les hypoglycémies.

Le rôle de l'insulinothérapie dans l'augmentation de l'incidence d'une IC a été soulevé à partir d'études observationnelles [13] et pourrait être attribué aux effets, directs ou médiés par le système rénine-angiotensine, de l'insuline sur la rétention rénale du sodium ; mais

également à un biais de confusion, l'insulinothérapie étant indiquée chez les patients ayant un diabète de type 2 plus évolué. La contre-indication à la metformine en cas d'IC congestive a été récemment levée, en raison d'un probable effet protecteur [17].

Conclusion

Les diabétiques ont globalement un risque cardiovasculaire élevé, mais il reste actuellement difficile de caractériser ceux dont le risque est le plus élevé. Nous avons vu que ceux présentant une IMS ou une NAC en font partie.

L'IMS ne doit pas être recherchée systématiquement, mais seulement chez les patients ayant le plus haut risque *a priori*: les hommes et ceux présentant une microangiopathie, en plus des critères des recommandations françaises [2]. Nous proposons à présent d'effectuer cette exploration quelques semaines après l'institution d'un traitement multifactoriel optimisé, afin d'identifier les ischémies résiduelles qui pourraient bénéficier d'une revascularisation.

Il est recommandé de rechercher une NAC à la découverte d'un diabète de type 2 ou après 5 ans de diabète de type 1, puis tous les ans par les trois épreuves standardisées analysant les variations de FC et par la recherche d'une hypotension orthostatique [9]. Connaître l'existence d'une NAC améliore l'évaluation du risque et doit conduire à porter plus d'attention sur la mesure de l'intervalle QT, à examiner le profil tensionnel

des 24 heures, et a des incidences sur la réponse hémodynamique à l'effort et sur les programmes de réadaptation fonctionnelle.

Enfin, la cardiomyopathie "vraie" du diabétique, sans HTA ni coronaropathie, existe bien, caractérisée essentiellement par l'HVG présente chez 1/4 d'entre eux.

Bibliographie

1. VALENSI P, LORGIS L, COTTIN Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011;104:178-188.
2. PUEL J, VALENSI P, VANZETTO G *et al*. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab*, 2004;30:3S-18.
3. COSSON E, NGUYEN MT, CHANU B *et al*. The report of male gender and retinopathy status improves the current consensus guidelines for the screening of myocardial ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013;23(6):557-565.
4. COSSON E, NGUYEN MT, CHANU B *et al*. Cardiovascular Risk Prediction Is Improved by Adding Asymptomatic Coronary Status to Routine Risk Assessment in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 2011;34(9):2101-2107.
5. YOUNG LH, WACKERS FJ, CHYUN DA *et al*. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009;301:1547-1555.
6. FAGLIA E, MANUELA M, ANTONELLA Q *et al*. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J*, 2005;149:e1-e6.
7. FRYE RL, AUGUST P, BROOKS MM *et al*. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009;360:2503-2515.
8. VALENSI P, PARIÉS J, ATTALI JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications—the French multicenter study. *Metabolism*, 2003;52:815-820.
9. TESFAYE S, BOULTON AJ, DYCK PJ *et al*. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010;33:2285-2293.
10. KADOI Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part I: preoperative considerations of patients with diabetes mellitus. *J Anesth*, 2010;24:739-747.
11. SPALLONE V, ZIEGLER D, FREEMAN R *et al*. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011.
12. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N *et al*. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003;348:383-393.
13. NICHOLS GA, HILLIER TA, ERBEY JR *et al*. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*, 2001;24:1614-1619.
14. FANG ZY, SCHULL-MEADE R, LEANO R *et al*. Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am Heart J*, 2005;149:349-354.
15. NGUYEN MT, PHAM I, BANU I *et al*. La cardiomyopathie diabétique existe-t-elle? Données à partir d'une série de 656 patients asymptomatiques. *Diabetes Metab*, 2012; 38:[abstract].
16. SHEKELLE PG, RICH MW, MORTON SC *et al*. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:1529-1538.
17. ROUSSEL R, TRAVERT F, PASQUET B *et al*. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*, 2011;170:1892-1899.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

Les différents angles d'attaque thérapeutique du diabète de type 2

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 comprend deux composantes physiopathologiques – une insulino-résistance et un déficit sécrétoire en insuline – dont le rôle respectif est variable chez chaque patient.

L'arsenal thérapeutique à notre disposition comprend des "armes" visant l'insulino-résistance (réduction pondérale, activité physique, metformine...) et d'autres destinées à traiter le déficit sécrétoire en insuline (glinides, sulfamides hypoglycémians, inhibiteurs DPP-4, agonistes GLP-1). D'une façon générale, la stratégie thérapeutique sera dictée par le profil physiopathologique du diabète de type 2 du patient.

Il est important, chez chaque patient, d'authentifier et de préciser l'importance de chacune des cibles thérapeutiques afin de conduire un traitement optimal.



→ **B. VERGÈS**

Service de diabétologie
et métabolisme, CHU,
DIJON.

Les dernières années ont été caractérisées par des avancées dans la compréhension de la physiopathologie du diabète de type 2 et l'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques. L'arsenal thérapeutique dont nous disposons pour traiter le patient diabétique de type 2 nous invite à une prise en charge réfléchie où le choix d'un traitement ou d'une association thérapeutique se fera sur le profil du patient et les composants majeurs de la physiopathologie de son diabète de type 2.

Les deux piliers de la physiopathologie du diabète de type 2 sont l'**insulino-résistance** et le **déficit sécrétoire en insuline**. L'insulino-résistance est un élément majeur apparaissant précocement dans le développement du diabète de type 2, dont l'image clinique est la surcharge pondérale androïde (augmentation du périmètre abdominal). Le développement de l'insulino-résistance est favorisé par une activité physique réduite et/ou une alimentation hypercalorique sur un terrain génétiquement

prédisposé. Dans un premier temps, cet état d'insulino-résistance se traduit biologiquement par une augmentation de sécrétion de l'insuline permettant de maintenir un niveau glycémique normal. Au fil du temps, après plusieurs années, les cellules bêta-pancréatiques vont présenter des signes "de faiblesse", avec une diminution de la production relative d'insuline qui se traduit dans un premier temps par une perte du pic précoce de sécrétion d'insuline en période postprandiale et, plus tardivement, par une diminution globale de la sécrétion d'insuline. Il existe donc en théorie, chez le patient diabétique de type 2, deux cibles thérapeutiques : l'insulino-résistance et le déficit sécrétoire en insuline de la cellule bêta.

Traitements de l'insulino-résistance

La réduction pondérale au moyen d'un régime hypocalorique et d'une augmen-

tation de l'activité physique permet sensiblement de réduire l'insulino-résistance et d'améliorer la glycémie des patients diabétiques de type 2. Des travaux récents indiquent que la mise transitoire des patients diabétiques de type 2 sous régime à très basses calories permet d'améliorer rapidement la sensibilité à l'insuline et de réduire l'hyperglycémie de façon extrêmement prompte et efficace [1].

L'activité physique améliore significativement la sensibilité à l'insuline même pour des activités physiques d'intensité modérée, comme la marche par exemple. Elle représente une arme thérapeutique importante qu'il faudra en permanence promouvoir, et il sera important de motiver le patient à la pratique d'une activité physique régulière. L'autosurveillance glycémique peut, à cet égard, être un outil efficace pour entretenir la motivation du patient qui verra, par lui-même, ses glycémies s'améliorer après une activité physique.

La metformine est un traitement particulièrement efficace de la résistance à l'insuline [2]. La metformine permet de réduire significativement la glycémie des patients diabétiques de type 2 avec un effet beaucoup plus marqué chez les patients insulino-résistants avec obésité abdominale. Elle est un médicament de premier choix dans le diabète de type 2.

Les glitazones (rosiglitazone, pioglitazone) sont des traitements particulièrement efficaces de l'insulino-résistance. Il a bien été montré que les glitazones étaient particulièrement efficaces pour réduire l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 présentant des critères du syndrome métabolique [3]. Cependant, la rosiglitazone en raison d'un risque d'augmentation d'événements cardiovasculaires a été retirée du marché européen il y a 3 ans, et la pioglitazone n'est plus disponible en France depuis plusieurs mois.

Traitements du déficit insulinosécrétoire

Les classiques sulfamides hypoglycémisants ainsi que les glinides, insulinosécréteurs d'action courte agissant sur le même récepteur que celui des sulfamides hypoglycémisants, stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques. Les sulfamides hypoglycémisants ont une action plus prolongée, alors que les glinides ont une durée d'action très courte permettant de couvrir la période postprandiale. Les sulfamides hypoglycémisants comme les glinides peuvent être à l'origine d'hypoglycémies.

L'insuline peut être utilisée dans le traitement du diabète de type 2, en particulier lorsqu'il existe une carence nette d'insulinosécrétion chez les patients. Dans un premier temps, on utilisera des insulines d'action prolongée (insuline glargine ou insuline détémir), injectées le plus souvent une fois par jour, en complément d'un traitement antidiabétique oral. Ce n'est qu'à un stade plus évolué que l'on pourra avoir recours à de multiples injections d'insuline avec l'utilisation d'insuline prémix (mélange d'insuline semi-lente et rapide) ou d'un schéma d'insulinothérapie basal-bolus, comparable à celui utilisé dans le diabète de type 1. L'insulinothérapie au cours du diabète de type 2 nécessite une attention particulière avec, en particulier, auto-surveillance des glycémies capillaires afin d'adapter au mieux les doses d'insuline et d'éviter les hypoglycémies.

Au cours des dernières années, ont été mises à disposition deux nouvelles classes thérapeutiques : les inhibiteurs DPP-4 et les agonistes GLP-1, regroupés sous l'entité des "incrétines". L'effet incrétine est la sécrétion d'insuline liée à des hormones gastro-intestinales libérées lors de l'arrivée du bol alimentaire dans l'intestin. Le GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*) produit par les cellules L (iléon) représente une hormone majeure de l'effet incrétine. En période postprandiale,

le GLP-1, libéré par le tube digestif après stimulation par les glucides alimentaires, va agir au niveau du pancréas, d'une part, en augmentant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta – et cela de façon glucose-dépendante (la sécrétion d'insuline n'est stimulée qu'en cas de glycémie au-dessus de la normale) – et, d'autre part, en réduisant la sécrétion de glucagon, hormone hyperglycémisante par les cellules alpha-pancréatiques. D'une façon globale, l'augmentation de la sécrétion d'insuline et la réduction de production de glucagon, induite par le GLP-1, va réduire significativement l'hyperglycémie.

Chez les patients diabétiques de type 2, l'effet incrétine est globalement réduit, ce qui rend intéressant l'utilisation du GLP-1 en thérapeutique. Cependant, le GLP-1 endogène est rapidement détruit par une enzyme spécifique, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), lui conférant une donnée de vie très courte (moins de 2 minutes). Il a donc fallu trouver "des stratégies" afin de pouvoir restaurer un effet incrétine chez les patients diabétiques de type 2. La première option a été de produire des agonistes GLP-1 qui, après substitution de quelques acides aminés, ont été rendus résistants à l'action de la DPP-4, leur conférant ainsi une demi-vie très longue. Une autre façon d'agir a été d'inhiber directement la DPP-4, enzyme responsable de la dégradation du gène GLP-1, afin d'allonger la durée de vie du GLP-1 endogène. Ainsi, se sont développées deux nouvelles classes thérapeutiques : les agonistes GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4.

Ces deux classes thérapeutiques présentent quelques différences :

- les agonistes GLP-1 sont utilisés par injection sous-cutanée en une fois par jour (liraglutide) ou en deux fois par jour (exénatide). Leur utilisation induit un taux de GLP-1 supraphysiologique qui va avoir non seulement un effet de stimulation d'insulinosécrétion et de réduction de la production de glucagon

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

par le pancréas mais aussi un effet de ralentissement de la vidange gastrique ainsi qu'un effet central de réduction de l'appétit. D'un point de vue clinique, les agonistes GLP-1 permettent non seulement une amélioration de l'équilibre glycémique mais aussi une réduction pondérale significative ;

- en revanche, les inhibiteurs DPP-4 sont administrés *per os*. Ils restaurent un taux physiologique de GLP-1 qui aura un effet significatif sur l'insulinosécrétion et la réduction de production de glucagon par le pancréas. En revanche, l'effet est neutre sur le poids.

À part, citons, dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2, l'acarbose qui est un inhibiteur de l'alpha-glucosidase intestinale, ralentissant l'absorption digestive du glucose et réduisant ainsi la glycémie postprandiale. En raison d'effets secondaires digestifs fréquents, l'acarbose est relativement peu utilisée en France.

Quelle stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 ?

La stratégie thérapeutique est essentiellement dictée par le profil physiopathologique du diabète de type 2 pour lequel nous devons conduire un traitement. En effet, comme vu précédemment, le diabète de type 2 comprend deux composantes physiopathologiques : l'insulinorésistance et déficit sécrétoire en insuline dont le rôle respectif est

variable chez chaque patient. Il est donc essentiel d'authentifier et de préciser, chez un patient donné, l'importance de chacune des cibles thérapeutiques.

La résistance à l'insuline est un élément quasi constant chez le diabétique de type 2. C'est la raison pour laquelle il est conseillé de débiter par des mesures diététiques permettant une réduction pondérale, une activité physique régulière et dès qu'un traitement médicamenteux doit être utilisé, de prescrire de la metformine [4]. Par la suite, lors du passage à une bithérapie, le choix thérapeutique est très ouvert [4]. Chez un patient très insulinorésistant ayant une obésité abdominale, on pourra être tenté d'introduire un traitement par inhibiteur DPP-4 ou agoniste GLP-1, tout en sachant que les agonistes GLP-1 sont peut-être plus intéressants ici en raison de la réduction pondérale qu'ils permettent d'obtenir. Dans une situation où il existe des critères témoignant d'un déficit d'insulinosécrétion (tendance à la perte de poids, augmentation des glycémies postprandiales beaucoup plus importantes que les glycémies à jeun), le choix d'un insulinosécréteur (glinides, sulfamide hypoglycémiant) apparaît judicieux ; une insulinothérapie pouvant par la suite être tout à fait utile chez ce type de patients.

L'initiation et l'intensification d'un traitement antidiabétique le plus précoce possible est essentielle. Cependant, le choix d'un traitement antidiabétique n'est jamais simple et il est impératif

d'évaluer en permanence son efficacité en vérifiant régulièrement les taux d'HbA1c. En cas de mauvais contrôle glycémique, il ne faudra pas hésiter à arrêter un traitement se révélant inefficace et à le remplacer par une autre molécule. Chez tout patient diabétique pour lequel les traitements essayés n'ont pas permis l'obtention d'un équilibre glycémique satisfaisant ($HbA1c < 7\%$), il ne faudra pas hésiter à prendre un avis spécialisé. Enfin, dans la prise en charge du diabète de type 2, il faut mettre le patient lui-même au centre de la prise en charge de sa maladie. À ce titre, l'éducation du patient ainsi que la création et l'entretien de sa motivation sont essentiels.

Bibliographie

1. LIM EL, HOLLINGSWORTH KG, ARIBISALA BS *et al.* Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*, 2011;54:2506-2514.
2. BOSI E. Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab*, 2009;11:3-8.
3. VERGES B, RADU L, BAILLOT-RUDONI S *et al.* Low HDL-cholesterol: a strong predictor of glycemic response to glitazone treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011;93:e44-e48.
4. INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22526604>

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

LE DOSSIER

Diabète: ce que le cardiologue doit savoir

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Diabète de type 2 : données épidémiologiques et physiopathologiques, critères diagnostiques

- ☞ La prévalence du DT2 augmente en raison de l'accroissement de l'obésité.
- ☞ L'adiposité viscérale et la sédentarité favorisent l'insulinorésistance et prédisposent à la survenue d'un DT2.
- ☞ Le DT2 est lié à une insulinorésistance qui se complique d'altérations de l'insulinosécrétion.
- ☞ La survenue d'une hyperglycémie est le témoin de l'existence d'une défaillance de la fonction bêta cellulaire.
- ☞ Une HbA_{1c} $\geq 6,5$ % permet d'évoquer le diagnostic de DT2, mais son utilisation à visée diagnostique n'est pas encore recommandée ni remboursée en France.

L'artérite des membres inférieurs dans le diabète

- ☞ L'artérite des membres inférieurs est le principal facteur de risque d'amputation chez le patient diabétique.
- ☞ L'objectif à atteindre de LDL-cholestérol dépend, entre autres, de la présence ou non d'une atteinte cardiovasculaire ; en cas d'AOMI, il est recommandé d'atteindre un LDL < 1 g/L, et même pour les recommandations américaines un LDL $< 0,7$ g/L.
- ☞ Les patients artéritiques, étant à haut risque cardiovasculaire, doivent être explorés au niveau des autres axes vasculaires (coronaires, aorte, troncs supra-aortiques). Une autre atteinte artérielle significative est retrouvée dans 30 % des cas.
- ☞ Le seul traitement curatif repose sur la revascularisation endovasculaire ou chirurgicale et ne doit concerner que les patients présentant une claudication intermittente avec périmètre de marche serré, des douleurs de décubitus d'origine artérielle ou des troubles trophiques.

Atteintes cardiaques du diabétique

- ☞ En prévention primaire, le diabétique doit être considéré à très haut risque cardiovasculaire s'il est atteint de néphropathie, d'ischémie myocardique silencieuse ou de neuropathie autonome cardiaque.
- ☞ L'ischémie myocardique silencieuse devrait être recherchée chez les diabétiques les plus à risque, recevant un traitement multifactoriel optimisé, afin de documenter une ischémie résiduelle qui pourrait bénéficier d'une revascularisation en cas de sténoses coronaires.
- ☞ La neuropathie autonome cardiaque est une complication précoce du diabète. Longtemps asymptomatique, elle doit être recherchée par des tests cliniques simples tous les ans.
- ☞ La présence d'une neuropathie autonome cardiaque avérée est associée à un mauvais pronostic cardiovasculaire. Elle devrait être prise en considération dans les programmes de réadaptation fonctionnelle et identifiée avant une anesthésie générale.
- ☞ Outre la maladie coronaire et la cardiopathie hypertensive, il existe bien une cardiomyopathie diabétique dont les caractéristiques les plus fréquentes sont l'hypertrophie ventriculaire gauche et la dysfonction diastolique, longtemps infracliniques.

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Les différents angles d'attaque thérapeutique du diabète de type 2

- ➞ Les deux cibles thérapeutiques du diabète de type 2 sont l'insulinorésistance et le déficit sécrétoire en insuline. Leur rôle respectif est variable chez chaque patient.
- ➞ Les traitements visant à réduire l'insulinorésistance sont principalement la réduction pondérale, l'activité physique et la metformine (les glitazones, agents thérapeutiques ciblant la résistance à l'insuline, ne sont plus disponibles en France).
- ➞ Les traitements destinés à traiter le déficit sécrétoire en insuline sont les glinides, les sulfamides hypoglycémiants, les inhibiteurs DPP-4 et les agonistes GLP-1.
- ➞ Il est essentiel, chez chaque patient diabétique de type 2, d'authentifier et de préciser l'importance de chaque cible thérapeutique.
- ➞ L'initiation et l'intensification d'un traitement antidiabétique le plus précocement possible sont essentielles. Il est conseillé de prendre rapidement un avis spécialisé en cas de diabète de type 2 mal contrôlé.

réalités

[Bulletin d'abonnement]

Je m'abonne à
réalités Cardiologiques

- | | |
|---------------------------|--|
| Médecin | ☐ 1 an : 60 € |
| | ☐ 2 ans : 95 € |
| Étudiant/Interne | ☐ 1 an : 50 € |
| (joindre un justificatif) | ☐ 2 ans : 70 € |
| Étranger | ☐ 1 an : 80 € |
| (DOM-TOM compris) | ☐ 2 ans : 120 € |

BULLETIN À RETOURNER À :
PERFORMANCES MÉDICALES
91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE
75011 PARIS



Déductible des
frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

Code postal

E-mail

Règlement ☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire (sauf American Express)

carte n°

cryptogramme date d'expiration

Signature

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

Place de l'échographie d'effort dans la maladie coronaire

RÉSUMÉ : L'échographie d'effort est née du mariage de l'épreuve d'effort et de l'échographie transthoracique. Son principe est simple: l'ischémie entraîne une dysfonction régionale du myocarde; cette anomalie de contraction est mise en évidence par l'échocardiographie.

L'échographie d'effort a une sensibilité de 80-85 % et une spécificité de 84-86 % pour la détection de la maladie coronaire, ce qui est nettement supérieur aux valeurs de l'épreuve d'effort simple. Ses valeurs diagnostique et pronostique sont comparables à celles de la scintigraphie myocardique à l'effort. Son utilisation est particulièrement intéressante chez les femmes où l'épreuve d'effort a une faible valeur diagnostique et lorsque l'ECG de repos n'est pas ou difficilement interprétable à l'effort.



→ **A. PASQUET**

Cliniques universitaires Saint-Luc,
Département de Pathologie
cardiovasculaire,
BRUXELLES, Belgique.

L'échographie d'effort consiste à coupler une épreuve d'effort et une échographie transthoracique pour détecter et évaluer la maladie coronarienne. De part sa large disponibilité et son faible coût, l'épreuve d'effort sur cycloergomètre constitue la pierre angulaire du diagnostic de la maladie coronaire. Malheureusement, ses performances diagnostiques sont relativement médiocres puisque sa sensibilité avoisine les 67 % pour une spécificité de 77 % dans une population générale [1]. De plus, la présence de certaines anomalies sur l'ECG de repos (un bloc de branche gauche par exemple) rendent son interprétation difficile, voire impossible.

Le principe

L'échographie est une imagerie de "fonction" par opposition à la scintigraphie qui est une imagerie de "perfusion". Elle va permettre la mise en évidence des anomalies de fonction ou, plus précisément, de contraction régionale. Le principe de l'échographie d'effort est simple. L'ischémie myocardique naît lorsque les

demandes métaboliques du myocarde ne sont pas rencontrées par les apports. Elle entraîne une "cascade" d'événements mieux connue sous le nom de "cascade ischémique". Une hétérogénéité de flux – spécialement entre le subendocarde et le subépicarde – est la première étape de l'ischémie; elle est suivie par des changements métaboliques puis par une altération de la contraction régionale. Les anomalies électriques surviennent à un stade plus tardif ainsi qu'une dysfonction ventriculaire globale. Finalement, la douleur angineuse se manifeste.

En cas d'ischémie, l'échographie va mettre en évidence une diminution de la contraction dans la zone concernée. Par rapport à l'épreuve d'effort "simple", l'échographie d'effort présente l'avantage de montrer non seulement la présence d'ischémie mais aussi sa localisation et son étendue.

En pratique

Après s'être assuré de l'absence de contre-indications (à savoir celles d'une épreuve d'effort classique: patient

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

instable, arythmies non contrôlées, etc.) et de fenêtres échographiques de qualité acceptable [1], un examen échocardiographique complet de base est réalisé. Les électrodes pour le suivi de l'ECG sont mises en place sur les membres et le torse. Elles doivent être parfois légèrement déplacées pour gêner le moins possible les fenêtres échographiques. Un ECG est enregistré au repos. Le tracé ECG est suivi en continu pour l'analyse du segment ST et la recherche des arythmies. La tension artérielle est mesurée au repos et à chaque stade de l'effort.

Classiquement, quatre vues échographiques sont acquises : les vues apicales 4, 2 et 3 cavités ainsi que la vue parasternale petit axe. La vue apicale 3 cavités (ou long axe) peut être remplacée par la vue parasternale long axe. Pour chaque vue, un cycle cardiaque est enregistré de façon digitale (boucle d'un cycle cardiaque). Ces acquisitions seront répétées lors de l'effort et durant la récupération de l'effort en apportant un soin tout particulier à acquérir exactement les mêmes incidences. Les critères d'arrêt sont :

- la fatigue du patient,
- l'atteinte de la fréquence cardiaque maximale,
- la présence d'ischémie à l'échographie dans au moins 2 segments,
- un sous-décalage majeur du segment ST (> 2 mm),
- des douleurs angoreuses sévères plus tous les critères classiques d'arrêt d'un effort : tension artérielle systolique importante, hypotension, trouble du rythme... [2].

L'échographie d'effort peut être couplée à un effort réalisé sur un tapis ou sur un vélo. Lors de l'utilisation d'un tapis, il est plus difficile d'acquérir des images échocardiographiques au maximum de l'effort. Très souvent, une première série d'images sera acquise au repos, après l'effort ; le patient devra se recoucher le plus vite possible sur la table d'échographie pour l'acquisition d'image.

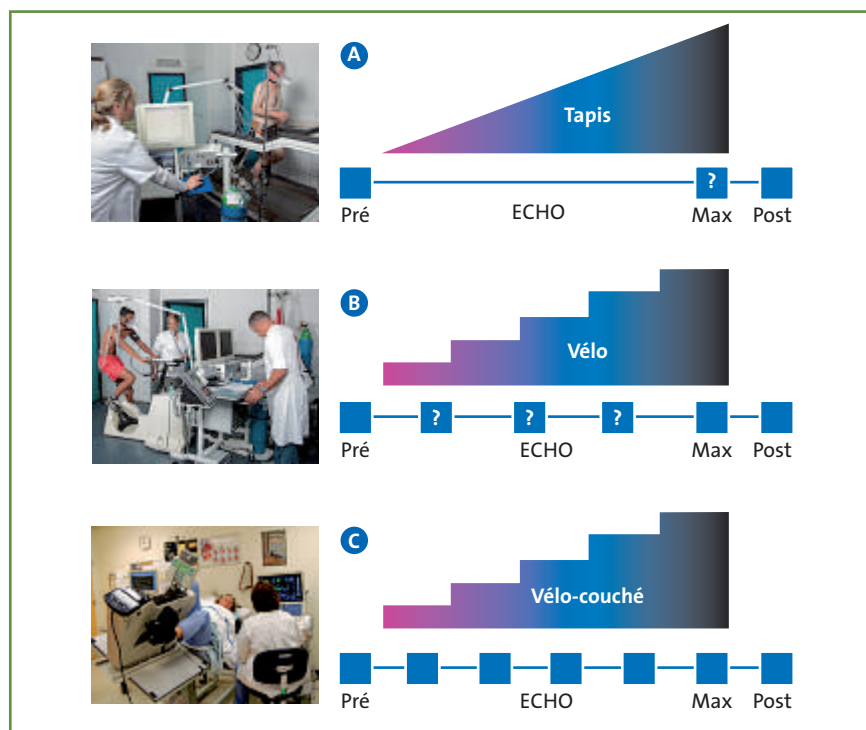


FIG. 1 : Différents protocoles d'échographie d'effort. **1A :** effort sur tapis, l'acquisition des images échographiques se fait au repos et le plus souvent en post-effort immédiat. **1B :** effort sur cycloergomètre classique, les acquisitions échographiques se font au repos et au maximum de l'effort. **1C :** effort sur table cycloergométrique permettant des acquisitions aux différents paliers de l'effort.

Ces images "post-effort" immédiates doivent être acquises dans la première minute qui suit l'arrêt de l'effort pour éviter une diminution trop importante de la fréquence cardiaque et la disparition des anomalies de contraction régionale.

Dans nos pays, la réalisation d'un effort sur bicyclette ergométrique est la plus courante. Le patient devra pédaler à vitesse constante (le plus souvent 60 tours/min) face à une charge progressivement croissante. Des images échographiques peuvent être acquises tout au long de l'examen, principalement au maximum de l'effort.

Plus récemment, le développement de tables cycloergométriques permet de réaliser des acquisitions échographiques aux différents paliers de l'effort. Sur ces tables, le patient pédale en position semi-

assise ; il est également possible, grâce à un système d'accoudoir, de maintenir le patient tout en inclinant légèrement la table pour obtenir une meilleure qualité d'imagerie (**fig. 1**). Quel que soit le protocole utilisé, il est important d'acquérir aussi des images en post-effort car, parfois, l'ischémie se manifeste uniquement sur ces images.

L'interprétation

Les quatre vues échographiques acquises au repos et selon le protocole utilisé durant l'effort et/ou au maximum de l'effort sont placées côte à côte pour être analysées. Le ventricule gauche est divisé en 17 segments, lesquels couvrent les trois territoires coronaires. Les parois septale, latérale, inférieure et antérieure sont divisées en trois parties : segment basal, moyen et apical. Les

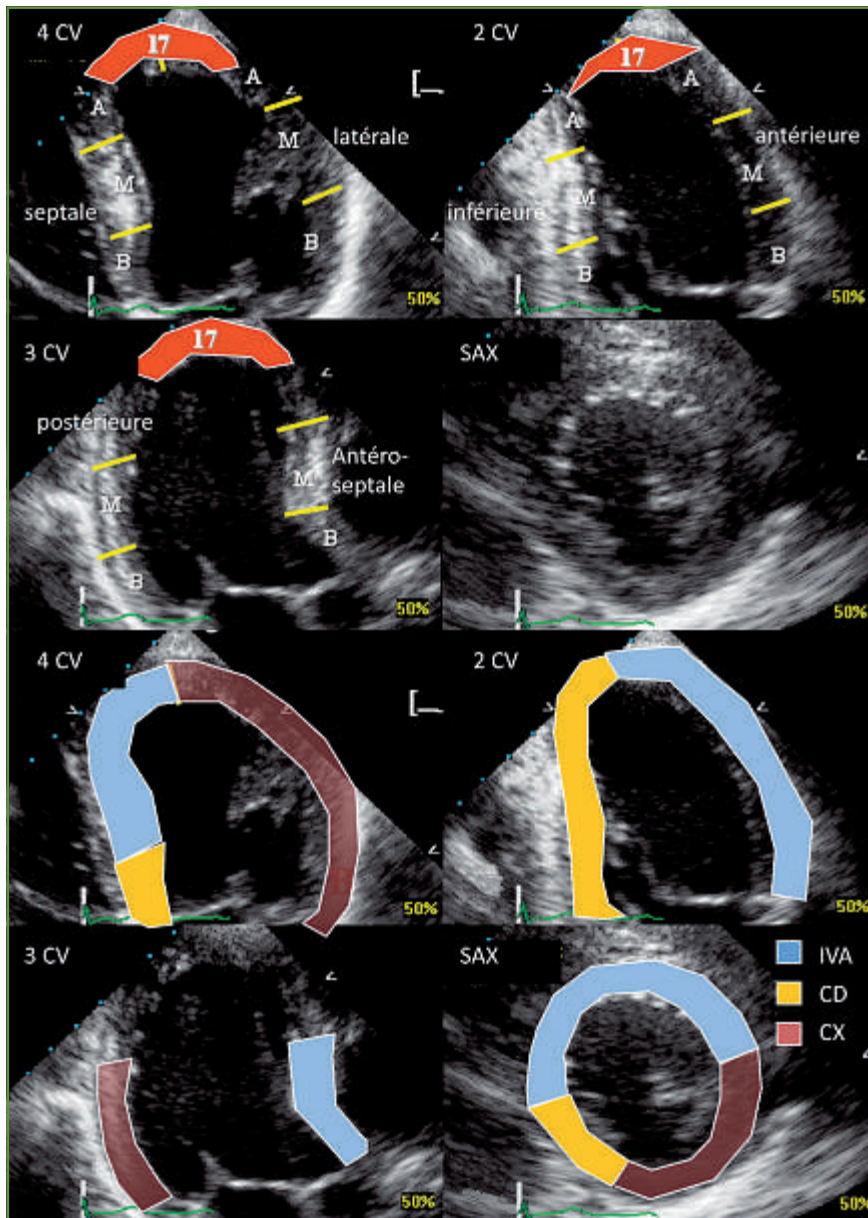


FIG. 2 : Répartition des segments échographiques (B = base, M = moyen, A = apex) et correspondance avec les territoires coronaires (IVA : artère interventriculaire antérieure, CX : artère circonflexe, CD : artère coronaire droite) 4cv : vue apicale 4 cavités, 2cv : vue apicale 2 cavités, 3cv : vue apicale 3 cavités ; SAX : vue parasternale petit axe.

parois antéro-septale et postérieure comprennent chacune deux parties : segment basal et moyen. Le 17^e segment correspond à la calotte apicale.

Cette répartition des segments a été proposée pour permettre une comparaison

plus facile des territoires avec les autres techniques d'imagerie comme la scintigraphie. La **figure 2** reprend les différents segments et la correspondance des territoires coronaires. Pour chaque segment, la contraction va être analysée au repos et au maximum de l'effort.

>>> Un segment dont la contraction se dégrade à l'effort est dit ischémique.

>>> Un segment qui ne se contracte pas au repos ni à l'effort correspond vraisemblablement à un segment infarcté.

La viabilité d'un segment ne peut être mise en évidence par des protocoles d'effort analysant uniquement le repos et l'effort maximal. Même si certaines études ont proposé l'utilisation d'effort à faible charge pour mettre en évidence la récupération de fonction des segments dysfonctionnels, l'échographie d'effort n'est certainement pas le meilleur choix pour la mise en évidence de la viabilité myocardique. Un segment dysfonctionnel au repos peut apparaître davantage dysfonctionnel à l'effort ; ceci ne doit pas être considéré comme un signe d'ischémie.

Diagnostic de la maladie coronaire

L'échographie d'effort a une sensibilité de 80-85 % et une spécificité de 84-86 % pour la détection de la maladie coronaire. La sensibilité est évidemment un peu plus faible pour les maladies monotronculaires et plus élevée pour les maladies coronaires pluritonculaires. Ceci est nettement supérieur à l'épreuve d'effort simple. Le gain en valeur diagnostique et pronostique de l'ajout des données échocardiographiques sur les données cliniques et électriques est depuis longtemps démontré.

Outre la valeur diagnostique, la valeur pronostique est aussi importante. Plus l'étendue de l'ischémie est importante à l'échographie, plus le pronostic à long terme est défavorable [3]. D'autre part, une étude la *Mayo Clinic*, portant sur 5 798 patients, démontre qu'en l'absence d'ischémie lors de l'échographie d'effort, le pronostic à 3 ans est très bon avec la survenue de peu d'événements cardiovasculaires [4]. Même chez des patients avec des paramètres d'épreuve

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance coronaire

POINTS FORTS

- ➞ L'échographie d'effort est une technique peu onéreuse actuellement bien validée pour le diagnostic et le pronostic de la maladie coronaire.
- ➞ L'échographie d'effort a une performance diagnostique nettement supérieure à l'épreuve d'effort pour la détection de la maladie coronaire, que ce soit chez l'homme ou la femme. Elle apporte une valeur pronostique additionnelle par rapport aux données cliniques et à l'épreuve d'effort classique.
- ➞ Sa performance diagnostique et sa valeur pronostique sont comparables à celles de la scintigraphie myocardique à l'effort.

d'effort "classique" normaux (ECG, clinique, etc.), la mise en évidence d'une ischémie à l'échographie est un facteur prédictif de la survenue d'événements cardiovasculaires [5].

Échocardiographie d'effort ou scintigraphie myocardique à l'effort ?

D'un point de vue diagnostique de la maladie coronaire, l'échographie basée sur l'analyse de la fonction régionale et la scintigraphie myocardique basée sur l'analyse de la perfusion régionale du myocarde peuvent à la fois être couplées à l'épreuve d'effort pour augmenter sa performance diagnostique. De nombreuses études comparant la valeur diagnostique de l'échographie d'effort et de la scintigraphie myocardique à l'effort ont conclu à des valeurs diagnostiques similaires [3, 6].

La valeur pronostique d'une échographie d'effort ou d'une scintigraphie myocardique de perfusion normale a été récemment comparée dans une méta-analyse. Les valeurs prédictives, négatives pour la survenue d'un décès cardiaque ou d'un infarctus à 3 ans, de la scintigraphie et de l'échographie sont comparables (respectivement 98,8 % et 98,4 %) [7].

Populations particulières

La valeur diagnostique de l'épreuve d'effort chez la femme est encore plus mauvaise que chez l'homme, ce qui dans de nombreux cas va poser des problèmes diagnostiques. Au contraire, l'échographie d'effort possède à la fois une excellente valeur diagnostique (sensibilité de 80 %) et pronostique (4 % d'accidents cardiovasculaires à 3 ans en cas d'examen négatif) chez la femme [8]. Même si la valeur diagnostique est équivalente pour les hommes et les femmes, l'étude de la *Mayo Clinic* démontre un taux d'événements un peu plus élevé chez les hommes que chez les femmes en cas de test négatif.

La présence d'un bloc de branche gauche complet sur l'ECG de repos rend ininterprétable l'épreuve d'effort. Pour circonvenir à ce problème, il est fréquemment proposé de coupler une scintigraphie de perfusion à l'épreuve d'effort. Malheureusement, dans ce cas, cette technique présente grand nombre de résultats faussement positifs. L'échographie d'effort conserve, en revanche, une valeur diagnostique similaire en cas de bloc de branche gauche complet [9]. L'échographie d'effort garde aussi sa valeur pronostique en présence d'un bloc de branche gauche. Chez ces patients, la présence d'une ischémie

visualisée en échographie s'accompagne d'un nombre plus important de décès ou d'accidents cardiaques [10].

Les patients diabétiques ont souvent une atteinte coronaire plus sévère. Dans cette population, l'échographie d'effort apporte une valeur pronostique additionnelle par rapport à l'épreuve d'effort simple parce qu'elle permet de révéler l'étendue de l'ischémie et le nombre de territoires coronaires atteints [11].

Les indications de l'échographie d'effort

Même si les performances diagnostiques et pronostiques de l'échographie d'effort sont attrayantes, celle-ci ne doit pas être proposée chez tous les patients. L'épreuve d'effort simple reste le premier choix pour le dépistage de la maladie coronaire. Les principales indications de l'échographie d'effort pourraient se résumer comme suit [2, 12] :

- les patients avec un bloc de branche gauche complet ou des anomalies électriques rendent impossible ou difficile l'interprétation de l'ECG lors d'un effort ;
- les patients chez lesquels une épreuve d'effort n'a pas été diagnostiquée ou a conclu à des résultats ambigus ;
- pour évaluer le retentissement fonctionnel d'une sténose coronaire ou après angioplastie ;
- chez les patients avec une probabilité intermédiaire ou un risque intermédiaire de maladie coronaire selon les tables de risques coronariens.

Une liste complète des indications est reprise dans les recommandations de la Société américaine de Cardiologie [12].

Conclusion

L'échographie d'effort est une technique bien établie pour le diagnostic de la maladie coronaire. Sa valeur diagnostique et

pronostique est comparable à celle de la scintigraphie myocardique de perfusion. L'échographie d'effort a l'avantage d'être une technique peu onéreuse, ne nécessitant pas un investissement matériel important. En revanche, elle nécessite un entraînement et une compétence particulière de l'opérateur, et son interprétation reste subjective. Dans le futur, des techniques de *speckle tracking* – ou l'utilisation de l'échographie tridimensionnelle – permettront peut-être de faciliter son interprétation.

Bibliographie

1. GIBBONS RJ, BALADY GJ, BRICKER JT *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:1531-1540.
2. SICARI R, NIHOYANNOPOULOS P, EVANGELISTA A *et al.* Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) *Eur J Echocardiogr*, 2008;9:415-437.
3. OLMOS L, DAKIK H, GORDON R *et al.* Long-Term Prognostic Value of Exercise Echocardiography Compared With Exercise 201Tl, ECG, and Clinical Variables in Patients Evaluated for Coronary Artery Disease. *Circulation*, 1998;98:2679-2686.
4. ARRUDA-OLSON A, JURACAN EM, MAHONEY DW *et al.* Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol*, 2002;39:625-631.
5. BOUZAS-MOSQUERA A, PETEIRO J, ÁLVAREZ-GARCIA N *et al.* Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *J Am Coll Cardiol*, 2009;53:1981-1990.
6. FLEISCHMANN K, HUNINK M, KUNTZ K *et al.* Exercise echocardiography or Exercise SPECT imaging? A meta analysis of diagnostic test performance. *JAMA*, 1998;280:913-920.
7. METZ LK, BEATTIE M, HOM R *et al.* The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2007;49:227-237.
8. HEUPLER S, METHA R, LOBO A *et al.* Prognostic implications of exercise echocardiography in women with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 1997;30:414-420.
9. PETEIRO J, MONSERRAT L, MARTINEZ D *et al.* Accuracy of exercise echocardiography to detect coronary artery disease in left bundle branch block unassociated with either acute or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2000;85:890-893.
10. BOUZAS-MOSQUERA A, PETEIRO J, ÁLVAREZ-GARCIA N *et al.* Prognostic Value of Exercise Echocardiography in Patients With Left Bundle Branch Block. *J Am Coll Cardiol Img*, 2009;2:251-259.
11. ELHENDY A, ARRUDA AM, MAHONEY DW *et al.* Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2001;37:1551-1557.
12. DOUGLAS PS, KHANDHERIA B, STAINBACK RF *et al.* ACCF/ASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 appropriateness criteria for stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2008;51:1127-1147.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



+ riche + interactif + proche de vous

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Variabilité tensionnelle intervisite : signification pronostique

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire majeur et touche près d'un tiers des adultes en Europe. Le contrôle tensionnel est basé sur le niveau de pression artérielle systolique moyen, estimé à partir d'une série de mesures réalisées sur plusieurs semaines. Cette répétition des mesures permet de limiter la prise en charge d'une fausse hypertension artérielle de consultation (effet "blouse blanche"). Les valeurs élevées épisodiques de pression artérielle sont considérées comme un bruit de fond qu'il faut limiter. Les analyses post-hoc de P. Rothwell et son équipe réhabilitent ce bruit de fond ; elles attirent l'attention sur l'importance de la variabilité tensionnelle à long terme sur le risque résiduel des patients traités et sur la différence d'efficacité des différents antihypertenseurs. En effet, les travaux de P. Rothwell suggèrent un risque élevé d'accident vasculaire cérébral lorsque la variabilité tensionnelle est importante. Il semble exister également un risque résiduel plus élevé si le traitement antihypertenseur diminue peu cette variabilité. Enfin, les valeurs de pression artérielle systolique les plus élevées semblent aussi être corrélées à un surrisque d'événements cérébrovasculaires.



→ C. LY, M. SAFAR,
D. AGNOLETTI, J. BLACHER
Université Paris-Descartes,
Centre de Diagnostic et de
Thérapeutique,
Unité Hypertension artérielle,
Prévention et Thérapeutique
cardiovasculaire,
Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

L' hypertension artérielle (HTA) est le principal pourvoyeur d'accident vasculaire cérébral (AVC) [1]. Ce facteur de risque est modifiable par des traitements. L'indication de débuter un traitement dépend du niveau de pression artérielle systolique (PAS) moyen, obtenu sur plusieurs mesures, et du risque global du patient. Le choix du traitement dépend de l'histoire médicale du patient. Les dernières recommandations ne font pas de préférence de classe en termes de choix pour la protection cérébrale, l'essentiel étant le contrôle tensionnel [2].

La publication d'études comme ASCOT-BPLA ont montré un effet de classe dans la protection cérébrale. En effet, la randomisation de deux groupes thérapeutiques – amlodipine ± perindopril et atenolol ± diurétiques thiazidiques – a montré une meilleure efficacité de l'amlodipine à niveau tensionnel égal [3]. Cet effet de classe a soulevé beau-

coup de questions, remettant en cause le rôle du niveau de pression artérielle systolique moyen. Un autre paramètre pourrait mieux refléter le niveau de risque résiduel d'un patient que la PAS moyenne, la variabilité tensionnelle intervisite. Ce sont les travaux de P. Rothwell et son équipe qui ont souligné le fort potentiel de ce paramètre.

Les travaux de P. Rothwell et son équipe

L'étude de plusieurs cohortes de patients ayant fait un accident ischémique transitoire (AIT) a permis de s'orienter vers d'autres paramètres que la PAS moyenne. Ces paramètres sont les valeurs de PAS les plus élevées, la variabilité intervisite et la variabilité intervisite résiduelle sous traitement [4].

En faisant des analyses post-hoc sur quatre études randomisées (l'UK-TIA,

POINTS FORTS

- ➞ La variabilité tensionnelle intervisite semble être un marqueur intéressant de risque cardiovasculaire.
- ➞ Elle expliquerait une certaine différence de classe des traitements antihypertenseurs dans la prévention cardiovasculaire. Plus la variabilité sous traitement reste élevée, plus le risque semble élevé.
- ➞ Les valeurs les plus importantes de pression artérielle systolique semblent aussi avoir leur importance dans l'évaluation du risque cardiovasculaire.

l'étude européenne *Stroke Prevention Study*, la *Deutsche TIA* et l'étude *ASCOT-BPLA*), il semblerait exister un lien fort entre la variabilité tensionnelle intervisite, ou la valeur maximale de la pression systolique, ou encore la variabilité intervisite résiduelle sous traitement en relation avec le risque d'AVC [5].

En s'intéressant plus particulièrement à *ASCOT-BPLA*, où 19 257 patients hypertendus de 40 à 79 ans ont été randomisés à un bras amlodipine ± perindopril ou à un bras aténolol ± bendrofluméthiazide, on constate :

>>> La variabilité intervisite de la PA systolique semble plus performante pour prédire le risque d'AVC. Elle est indépendante de la PAS moyenne, du sexe, du traitement antihypertenseur, de la fréquence cardiaque et de sa variabilité.

>>> Les valeurs de PAS maximales prédisent également le risque d'AVC (par rapport au premier décile) indépendamment de la PA systolique moyenne, et ce d'autant plus que le patient est jeune.

>>> La variabilité de la PA diastolique est moins prédictive que ne l'est la variabilité de la PA systolique.

>>> La variabilité intravisite, quant à elle, n'est pas prédictive d'AVC ou de

variabilité intervisite. Les patients avec PA systolique élevée de manière isolée avaient un risque d'AVC plus élevé que les patients avec HTA stable (13,7 % vs 4,5 % ; $p = 0,003$) en dépit d'une PA systolique moyenne plus basse (158 mmHg vs 167 mmHg ; $p = 0,001$) [6].

Cette efficacité classe dépendante sur la variabilité tensionnelle a été étudiée dans une méta-analyse réalisée par la même équipe. Les auteurs ont repris les PA à l'entrée et au cours du suivi, recueillies dans 389 essais. Elle est moins importante sous anticalciques (0,81 ; $p > 0,001$) et thiazidiques (0,87 ; $p = 0,007$) que sous IEC (1,08 ; $p = 0,008$), ARA2 (1,16 ; $p = 0,002$) et bêtabloquants (1,17 ; $p = 0,0007$), où elle augmente. Les groupes avec une faible variabilité tensionnelle faisaient également moins d'AVC. L'association entre AVC et variabilité tensionnelle est plus forte après ajustement sur la PA systolique moyenne [7].

Ces résultats suggèrent un effet classe sur la variabilité tensionnelle. Mais dans cette méta-analyse, il s'agit de la variabilité interindividuelle à savoir celle du groupe et non de la variabilité individuelle intervisite à proprement parler. Ces deux variables sont certes corrélées mais ne sont pas interchangeables.

Variabilité intervisite : un concept innovant

L'ensemble des travaux de P. Rothwell révèle plusieurs points importants :

- la variabilité intervisite de la PA systolique semble être un bon marqueur de risque d'AVC et d'événements coronariens, et ce indépendamment de la PA systolique moyenne ;
- une variabilité intervisite résiduelle élevée chez des patients traités et les valeurs élevées isolées de PA systolique ont un moins bon pronostic que l'HTA stabilisée, à même niveau de PAS moyenne.

Ces données pourraient modifier la pratique quotidienne pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patients hypertendus.

Les limites des travaux de P. Rothwell

Une partie de la variabilité observée dans ces études peut être liée à un défaut d'observance thérapeutique et/ou à un défaut de mesures (non standardisé dans *UK-TIA* et *Deutsche TIA*, peu de mesures dans *ASCOT-BPLA*). Par ailleurs, dans *ASCOT-BPLA*, il ne s'agit pas d'une comparaison *stricto sensu* aténolol versus amlodipine puisque, dans chaque groupe, les médecins pouvaient ajouter soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion, soit un thiazidique pour optimiser la baisse de la PA. De plus, il s'agit d'analyses post-hoc qui suggèrent un lien entre AVC et variabilité. Le lien de cause à effet reste à déterminer.

Depuis, d'autres études confirment un effet différent des différentes classes antihypertensives sur la variabilité tensionnelle [8]. De plus, on parle de concept innovant, mais cette variabilité a déjà été étudiée dans des études prospectives [9]. Enfin, variabilité intervisite et rigidité artérielle partagent des déterminants communs, et on peut se demander si cette variabilité n'est pas un simple reflet de la rigidité artérielle.

REVUES GÉNÉRALES

Hypertension artérielle

Conclusion

Les analyses post-hoc d'essais randomisés dans la prévention des AVC a mis en évidence d'autres paramètres susceptibles d'améliorer la prise en charge des patients hypertendus : variabilité tensionnelle intervisite, valeurs maximales de la PAS, variabilité tensionnelle intervisite résiduelle.

Ces analyses ont plusieurs intérêts :

- elles retrouvent un lien fort entre ces trois paramètres et le risque d'AVC ;
- elles expliquent la différence de classe en matière de protection cérébrale à niveau de PAS équivalente ;
- elles ouvrent la voie de la recherche vers d'autres paramètres que la PAS, pour améliorer la prise en charge des patients hypertendus. Néanmoins, la PAS moyenne garde sa place de leader puisque le lien de causalité reste à prouver.

Bibliographie

1. LAWES CM, VANDER HOORN S, RODGERS A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*, 2008;371:1513-1518.
2. HAS, Haute Autorité de Santé: prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. 2005.
3. DAHLÖF B, SEVER PS, POULTER NR *et al.* ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005;366:895-906.
4. ROTHWELL PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*, 2010;375:938-948.
5. ROTHWELL PM, HOWARD SC, DOLAN E *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximal systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*, 2010;375:895-905.
6. ROTHWELL PM, HOWARD SC, DOLAN E *et al.* ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*, 2010;9:469-480.
7. WEBB AJ, FISCHER U, MEHTA Z *et al.* Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:906-915.
8. ZHANG Y, AGNOLETTI D, SAFAR ME *et al.* Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: The NatriX SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-Cellent) study. *Hypertension*, 2011;58:155-160.
9. ARMITAGE P, FOX W, ROSE GA *et al.* The variability of measurements of casual blood pressure. II. Survey experience. *Clin Sci*, 1966;30:337-344.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

Syndrome de platypnée-orthodéoxie

RÉSUMÉ : Le syndrome de platypnée-orthodéoxie est une cause rare d'hypoxémie réfractaire positionnelle. Les hypothèses physiopathologiques font intervenir un changement de position du septum interauriculaire, avec abouchement de l'orifice de la veine cave inférieure dans l'axe du foramen ovale perméable en position debout.

Le diagnostic est évoqué par la mise en évidence, à l'aide d'un oxymètre de pouls, d'une désaturation en oxygène, en orthostatisme se corrigeant en décubitus, souvent associé à un facteur favorisant anatomique et confirmé par une échocardiographie de contraste de préférence transœsophagienne.

Le traitement repose sur la fermeture prothétique du shunt par voie percutanée avec des résultats immédiats, souvent spectaculaires, sur la dyspnée ainsi que sur l'hématose.



→ **K. ZERHOUNI,**
G. POCHMALICKI
Service de Spécialités médicales,
Unité de Pathologie cardiovasculaire,
Centre hospitalier,
NEUILLY-SUR-SEINE.

L'orthopnée, exacerbation d'une dyspnée en position allongée et son amélioration par la position assise, est un symptôme caricatural et fréquent de l'insuffisance cardiaque. Paradoxalement, le syndrome de platypnée-orthodéoxie – conséquence d'un shunt droite-gauche intracardiaque en dehors de toute élévation des pressions pulmonaires – occasionne une hypoxémie posturale s'aggravant en position assise et en orthostatisme avec souvent cyanose et s'améliorant de façon spectaculaire en décubitus dorsal.

Cette entité, rare, est méconnue des cardiologues et pneumologues. Le premier cas a été décrit par Burchell [1] en 1949, la seconde publication 20 ans plus tard dans le *New England Journal of Medicine* [2] individualisant la notion de "platypnée". Ce terme, d'étymologie grecque (*platys*: couché; *pnoe*: respiration; *orthos*: droit; *de oxia*: sans air), signifie que la dyspnée observée en orthostatisme s'amende en décubitus, cas inhabituel dans les dyspnées cardiaques. L'orthodéoxie se traduit par une chute de la saturation en oxygène en orthostatisme de plus de 4 % [3] (**fig. 1**)

Les principaux facteurs favorisant cette symptomatologie très atypique, rapportés dans la littérature, sont les suivants:

- dilatation [4] et anévrisme aortique [5];
- épanchement péricardique et péricardite constrictive;
- pneumectomie droite;
- bronchopneumopathie obstructive;
- pneumopathie infectieuse à *Pneumocystis jirovecii* et cytomégalovirus [6];
- paralysie diaphragmatique;
- myxome de l'oreillette droite;
- syndrome hépatopulmonaire;
- embolie pulmonaire;
- neuropathie diabétique;
- cyphoscoliose;
- et surtout foramen ovale perméable.

La physiopathologie

"Normalement", une communication interatriale occasionne un shunt gauche-droite du fait d'un régime de pression plus élevé dans l'oreillette gauche que l'oreillette droite et d'une compliance ventriculaire droite supérieure à celle du ventricule gauche. A contrario, un shunt droite-gauche auriculaire est habituellement associé à une hypertension pulmonaire spontanée

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

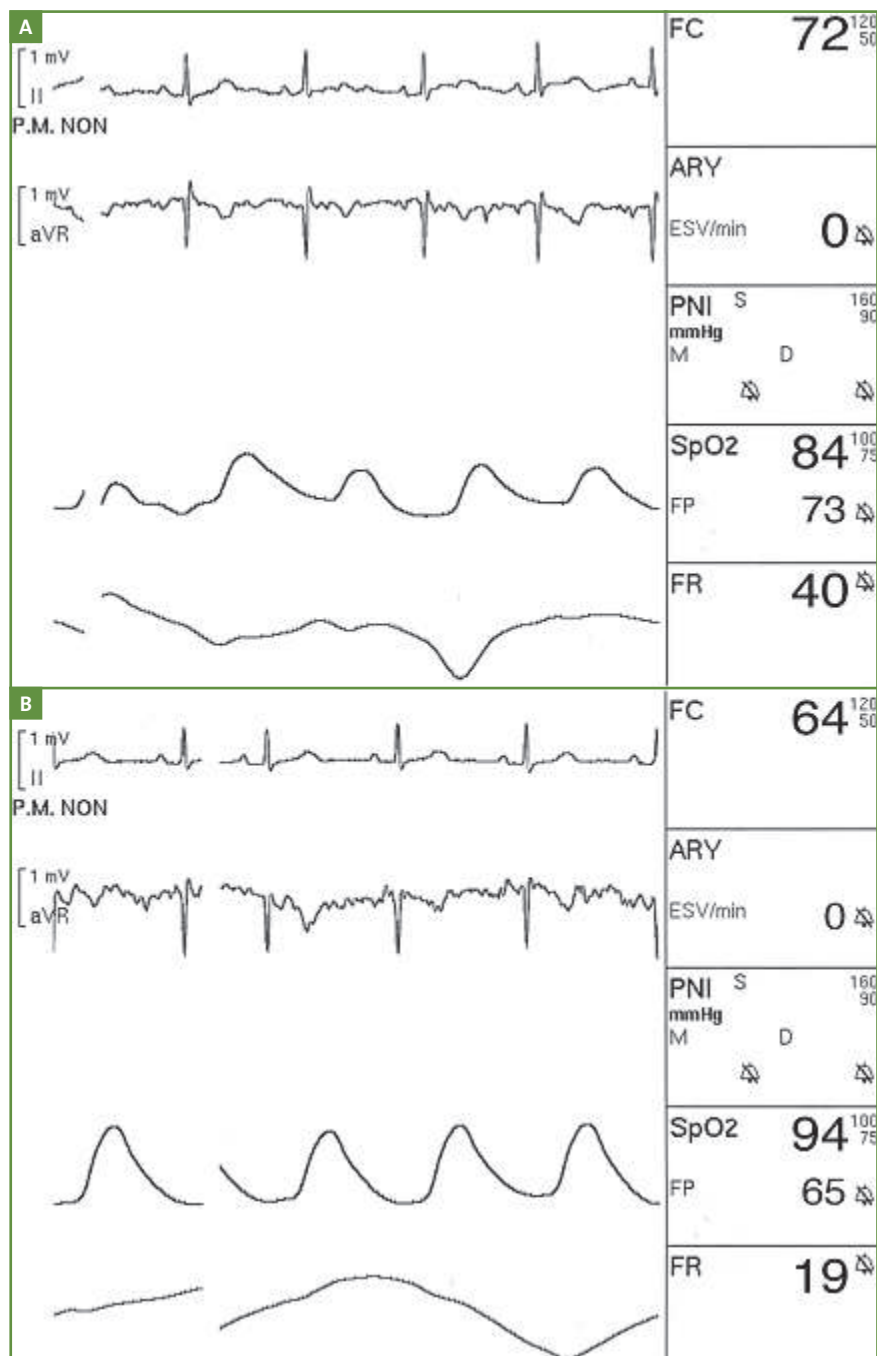


FIG. 1: Courbes de saturation en O₂ en position couchée et assise chez une patiente présentant un SPO.
A: Position assise. **B:** Position couchée.

ou acquise ; cependant, en l'absence de gradient de pression droite-gauche, quel mécanisme est capable d'entraîner un shunt droite-gauche ?

La physiopathologie complexe ferait intervenir une influence de la position sur la configuration anatomique du septum interauriculaire, avec flux sanguin cave

réorienté préférentiellement vers un foramen ovale perméable. Ce flux survient en l'absence de gradient de pression dynamique mesurable [7]. Une inversion du flux en protodiastole peut être favorisée par des pathologies concomitantes, qui accroissent les résistances pulmonaires ou diminuent la compliance du ventricule droit – comme l'embolie pulmonaire – et produisent alors un shunt au travers d'un defect du septum interauriculaire, de façon synchrone à d'autres facteurs mécaniques favorisant le passage du flux veineux cave inférieure au travers de ce même septum.

Ce syndrome, qui se développe le plus souvent insidieusement sur plusieurs années, nécessite un foramen ovale perméable – particularité anatomique touchant un quart de la population – et surtout une modification du plan de la déhiscence par une pathologie associée à l'origine du shunt, bien que les pressions droites soient dans les limites de la normale.

Deux composantes doivent coexister pour provoquer un syndrome de platypnée-orthodéoxie [8] :

- une prédisposition anatomique dans la forme de la communication interauriculaire : CIA, foramen ovale perméable, anévrysme du septum interauriculaire ;
- une composante fonctionnelle qui occasionne une déformation de la cloison interatriale et réoriente le shunt en fonction de la position.

Pour expliquer la réouverture du foramen ovale, quelques auteurs rapportent la dilatation progressive d'une aorte anévrysmale qui modifie la configuration du septum interauriculaire [9], ou un tassement de vertèbres chez une patiente sous corticoïdes. Ce syndrome peut également s'observer au décours d'une pneumonectomie, après un laps de temps variable, étant alors à l'origine de restructurations anatomiques intra-thoraciques. Il semblerait également que la déshydratation puisse aggraver ce shunt potentiel.

Le shunt peut également trouver son origine à un niveau vasculaire ou parenchymateux pulmonaire. Le syndrome hépato-pulmonaire peut occasionner une platypnée-orthodéoxie par dilatation vasculaire pulmonaire et shunt consécutifs, soit par des troubles de la ventilation/perfusion secondaire à un épanchement pleural, soit une limitation des mouvements diaphragmatiques par une volumineuse ascite.

La gravité pourrait également accroître la compression de l'oreillette droite ou le flux sanguin intrapulmonaire au travers des zones pulmonaires basales faiblement ventilées, exacerbant la dyspnée et la désaturation en position debout.

Les anévrysmes du septum interauriculaire peuvent être également incriminés. Ont été également rapportés des syndromes de platypnée-orthodéoxie secondaires à des pneumopathies infectieuses, des traumatismes thoraciques, des pneumopathies toxiques à l'amiodarone ou aux organophosphorés.

Une équipe française a montré, pour expliquer le mécanisme du shunt auriculaire droite-gauche engendré par une aorte ascendante anévrysmale en ETO, les dimensions du septum interauriculaire étaient réduites chez les patients ayant une dilatation de la racine aortique, et que cette dilatation était responsable d'un refoulement et d'une hyperlaxité de la cloison interauriculaire [10], avec un flux veineux cave inférieure soulevant la cloison, ouvrant le foramen ovale, créant alors un shunt droite-gauche. L'apparente diminution de la dimension du septum chez les patients ayant une aorte dilatée était secondaire à une "sorte" de compression du septum par l'aorte, la cloison interauriculaire devenant alors hypermobile avec un flux préférentiel en provenance de la veine cave inférieure au travers d'un foramen ovale béant.

Clinique

La clinique est pauvre, cette entité devant être évoquée de principe dans toutes les hypoxémies réfractaires, en particulier lorsque la dyspnée s'améliore en décubitus. Ce diagnostic est difficile, la plupart des investigations étant souvent pratiquées en cardiologie en position couchée !

La confirmation du diagnostic repose sur le recours à :

- l'oxymètre de pouls et la confirmation du peu d'efficacité de fortes concentrations d'oxygène (test d'hyperoxie) ;
- l'échocardiographie transthoracique, ou mieux **transœsophagienne**, avec **épreuve de contraste** positionnelle confirmant le shunt droite-gauche [11] et permettant également de documenter l'absence d'hypertension artérielle pulmonaire. Parfois, lorsque le shunt droite-gauche n'est pas évident, le foramen ovale perméable n'est objectivé que par

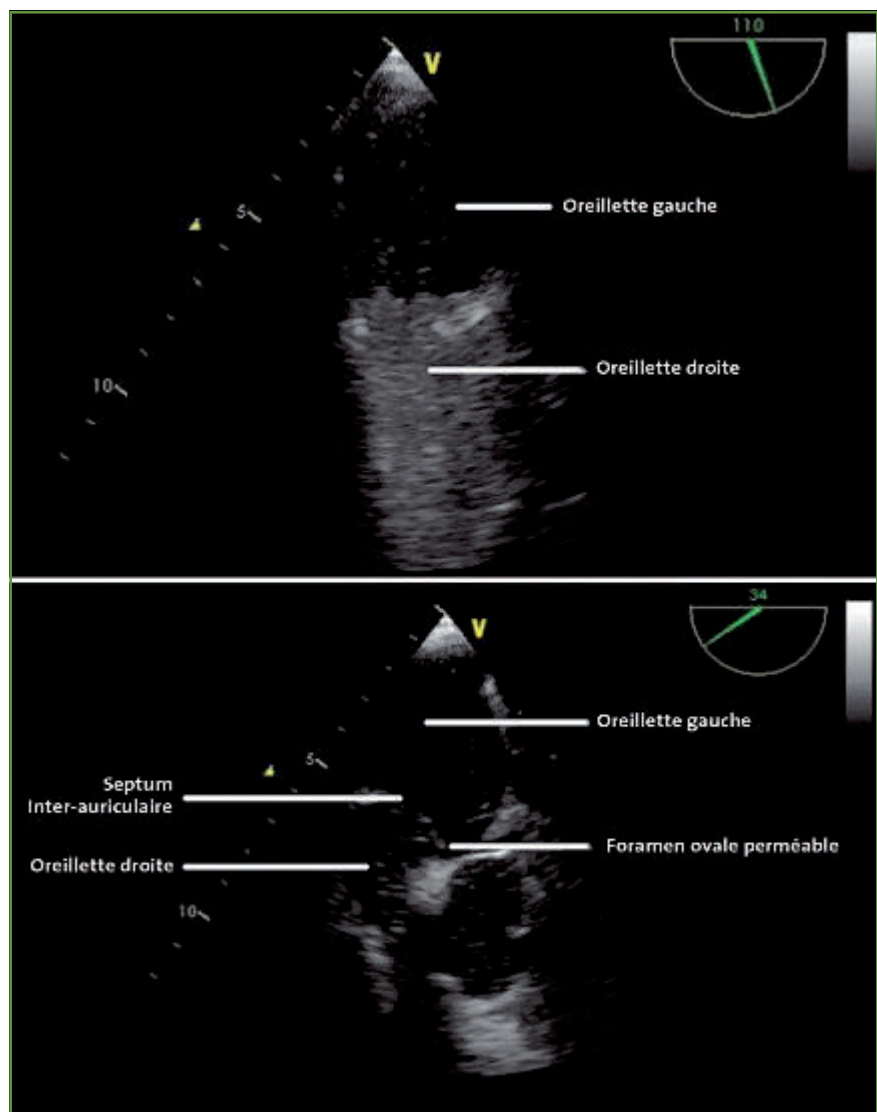


FIG. 2 : Échocardiographie transœsophagienne avec épreuve de contraste montrant la perméabilité du foramen ovale.

REVUES GÉNÉRALES

Insuffisance cardiaque

POINTS FORTS

- ➞ Y penser devant une hypoxémie réfractaire avec dyspnée positionnelle.
- ➞ C'est un shunt droite-gauche qui survient en dépit d'un cœur droit et des pressions pulmonaires normales !
- ➞ La confirmation du diagnostic repose sur l'oxymétrie de pouls et l'échocardiographie transthoracique, ou mieux transœsophagienne de contraste, plus performante.
- ➞ La fermeture par prothèse d'Amplatz le plus souvent, par voie percutanée, permet une amélioration spectaculaire de la symptomatologie.

injections de microbulles dans la veine cave inférieure (**fig. 2**). Si, pour des raisons techniques, l'échocardiographie n'est pas contributive, une angiographie peut être envisagée.

L'approche thérapeutique

En général, le syndrome de platypnée-orthodéoxie est mal toléré. Le

traitement consiste le plus souvent en une fermeture par voie percutanée du défaut septal, avec des résultats le plus souvent spectaculaires sur la dyspnée et l'hématose [12], ainsi que sur la prévention des embolies paradoxales [13].

Sur une série multicentrique, différentes prothèses ont été utilisées [14]: Amplatz (**fig. 3**), CardioSEAL, Sideris,

Das AngelWings et Starflex, permettant la fermeture dans 97 % des cas avec une saturation en oxygène passant de 84 % à 95 %. Les complications de ce geste sont rares: embolisation, infections, arythmie, thrombose du matériel, shunt persistant significatif, fistule traumatique entre l'aorte et l'oreillette quand l'aorte est anévrismale.

Conclusion

Le syndrome de platypnée-orthodéoxie est une entité clinique rare – à laquelle il faut penser devant une hypoxémie réfractaire et positionnelle associée à un facteur anatomique favorisant aortique, vertébral, ou pleuroparenchymateux – et qui requiert pour son diagnostic des moyens techniques simples (échocardiographie de contraste, idéalement transœsophagienne). Le traitement par voie percutanée permet une amélioration clinique spectaculaire et durable ainsi qu'une prévention des embolies paradoxales, au prix de rares complications.

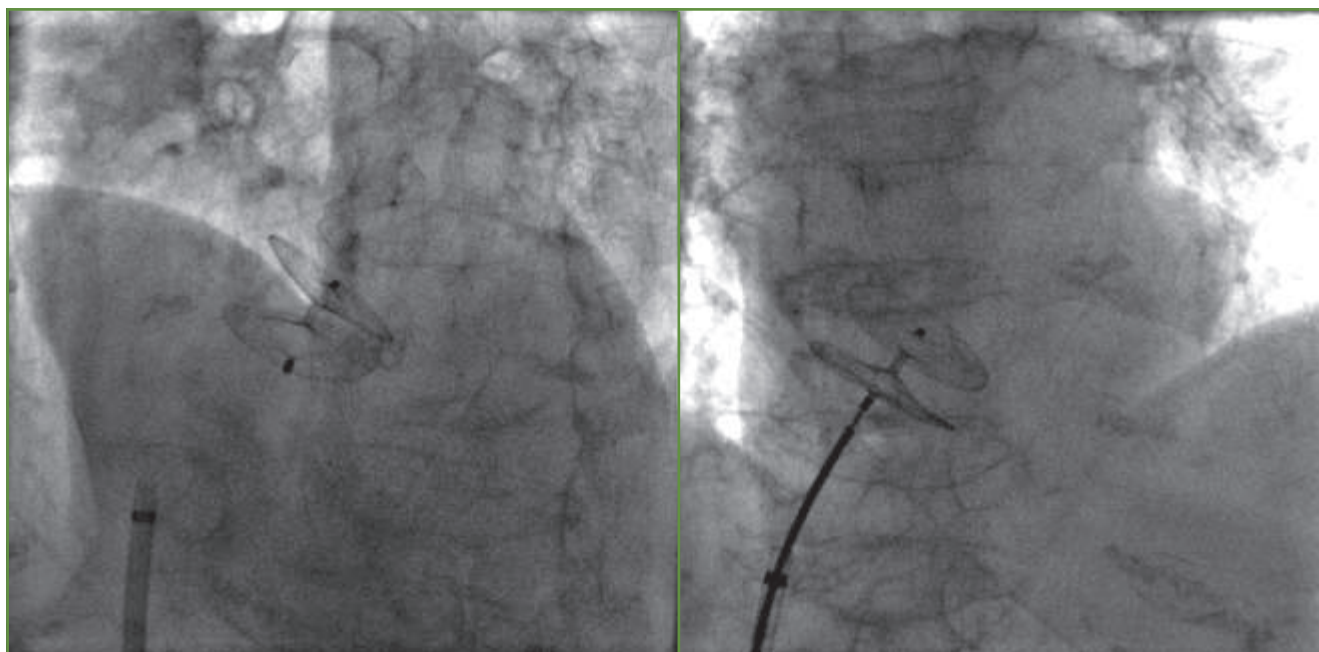


FIG. 3 : Mise en place d'une prothèse d'Amplatz n° 35 chez la même patiente. (Remerciements au Dr Jérôme Petit pour l'iconographie).

Bibliographie

1. BURCHELL HB, HELMHOLTZ HF, WOOD EH. Reflex orthostatic dyspnea associated with pulmonary hypotension. *Am J Physiol*, 1949;159:563-564.
2. ALTMAN M, ROBIN ED. Platypnea (diffuse Zone I Phenomenon?) *N Engl J Med*, 1969; 281:1347-1348.
3. HUSSAIN FS, MEKAN FS. Platypnea - orthodeoxia: Report of two cases and review of the literature. *South Med J*, 2004;7: 657-662.
4. MEDINA A, SUAREZ DE LEZO J, CABALLERO E *et al.* Platypnea-Orthodeoxia due to Aortic Elongation. *Circulation*, 2001;104:741.
5. FALLER M, KESSLER R, CHAOUAT A *et al.* Platypnea-Orthodeoxia Syndrome Related to an Aortic Aneurysm Combined With an Aneurysm of the Atrial Septum. *J Am Coll Chest Phys*, 2000;118:553-557.
6. KATSOUKIS K, MINASIDIS I, VAINAS A *et al.* Platypnea and orthodeoxia associated with *Pneumocystis jiroveci* and Cytomegalovirus pneumonia: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2009;3:3919.
7. ZANCHETTA M, RIGATELLI G, HO SY. A mystery featuring right to left shunting despite normal intracardiac pressure. *J Am Coll Chest Phys*, 2005;128:998-1002.
8. CHANG TO. Mechanisms of Platypnea-Orthodeoxia: What Causes Water to Flow Uphill? *Journal of the American Heart Association. Circulation*, 2002;105:e47.
9. PTASZEK LM, SALDANA F, PALACIOS IF *et al.* Platypnea-Orthodeoxia Syndrome in Two Previously Healthy Adults: A Case-based Review. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 2009;3:37-43.
9. BERTAUX G, EICHER JC, PETIT A *et al.* Anatomic interaction between the aortic root and the atrial septum: a prospective echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007;20:409-414.
10. HAZIZA F, LANDAU JF, FRANCOUAL M *et al.* A platypnea-orthodeoxia syndrome. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, 2003;96:55-58.
11. GODART F, REY C, PRAT A *et al.* Atrial right-to-left shunting causing severe hypoxaemia despite normal right-sided pressures. *Eur Heart J*, 2000;21:483-489.
12. POPP G, MELEK H, GARNETT AR. Platypnea-Orthodeoxia Related to Aortic Elongation. *J Am Coll Chest Phys*, 1997;112:1682-1684.
13. GUÉRIN P, LAMBERT V, GODART F *et al.* Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of a multicentric French registry. *J Cardiovasc Interv Radiol*, 2005;28:164-168.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Partenariat Servier-Xention

Xention et Servier annoncent leur collaboration dans le domaine cardiovasculaire afin de poursuivre le développement d'un modulateur sélectif de Kv1.5 pour le traitement de la fibrillation auriculaire.

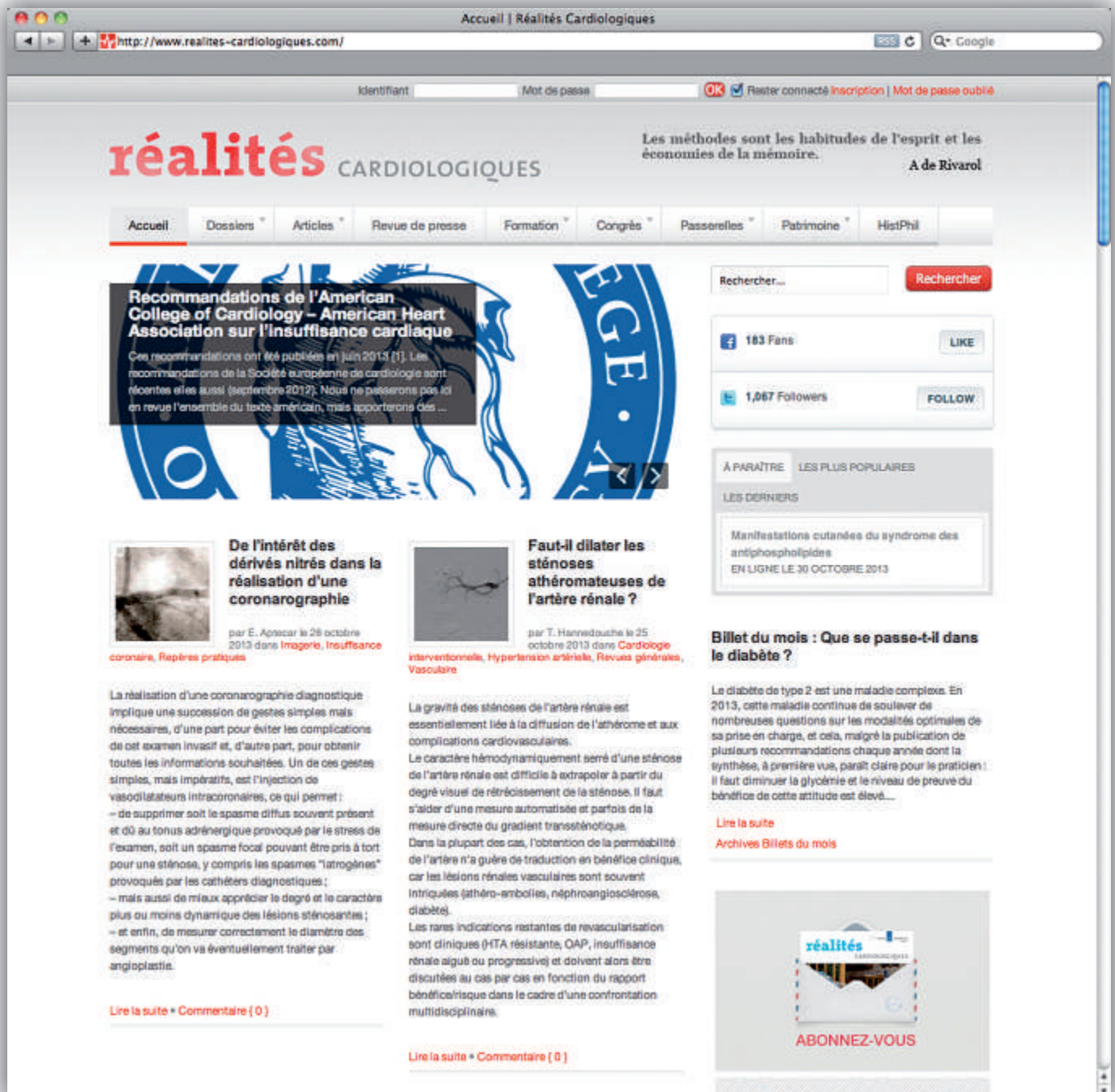
Selon les termes de l'accord, Servier a reçu une option pour acquérir certains droits de propriété intellectuelle, poursuivre le développement et commercialiser le XEN-Do103 sur tous les territoires à l'exception des États-Unis et du Japon. Les droits pour les États-Unis et le Japon resteront détenus par Xention.

Durant la période d'option, un programme conjoint de développement clinique du XEN-Do103, comportant deux études cliniques de phase II visant à démontrer l'efficacité du XEN-Do103 pour diminuer la fréquence et la durée des épisodes de FA dans le cadre de la FA paroxystique, sera entrepris.

Le XEN-Do103 est un inhibiteur puissant et sélectif de Kv1.5, un canal potassique exprimé dans l'oreillette, qui constitue une nouvelle cible prometteuse dans le traitement de la fibrillation auriculaire. La sécurité d'utilisation et la bonne tolérance de cette molécule ont été observées lors du développement clinique de phase I.

www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain



The screenshot shows the homepage of the website 'réalités CARDIOLOGIQUES'. The browser address bar displays 'http://www.realites-cardiologiques.com/'. The website header includes a navigation menu with links: Accueil, Dossiers, Articles, Revue de presse, Formation, Congrès, Passerelles, Patrimoine, and HistPhil. A search bar is located on the right. The main content area features a large banner for 'Recommandations de l'American College of Cardiology - American Heart Association sur l'insuffisance cardiaque'. Below this, there are two featured articles: 'De l'intérêt des dérivés nitrés dans la réalisation d'une coronarographie' and 'Faut-il dilater les sténoses athéromateuses de l'artère rénale?'. A sidebar on the right contains social media links (Facebook, Twitter), a 'Rechercher' button, and a section for 'À PARAÎTRE' and 'LES PLUS POPULAIRES'. The footer includes a 'Billet du mois' section and a 'ABONNEZ-VOUS' button.

Accueil | Réalités Cardiologiques

Identifiant: Mot de passe: OK Rester connecté Inscription | Mot de passe oublié

réalités CARDIOLOGIQUES

Les méthodes sont les habitudes de l'esprit et les économies de la mémoire. A de Rivarol

Accueil Dossiers Articles Revue de presse Formation Congrès Passerelles Patrimoine HistPhil

Rechercher... Rechercher

163 Fans LIKE

1,067 Followers FOLLOW

À PARAÎTRE LES PLUS POPULAIRES

LES DERNIERS

Manifestations cutanées du syndrome des antiphospholipides
EN LIGNE LE 30 OCTOBRE 2013

Recommandations de l'American College of Cardiology - American Heart Association sur l'insuffisance cardiaque

Ces recommandations ont été publiées en juin 2013 [1]. Les recommandations de la Société européenne de cardiologie sont récentes elles aussi (septembre 2012). Nous ne passerons pas ici en revue l'ensemble du texte américain, mais apporterons des ...

De l'intérêt des dérivés nitrés dans la réalisation d'une coronarographie

par E. Aprescar le 28 octobre 2013 dans Imagerie, Insuffisance coronaire, Respirés pratiques

La réalisation d'une coronarographie diagnostique implique une succession de gestes simples mais nécessaires, d'une part pour éviter les complications de cet examen invasif et, d'autre part, pour obtenir toutes les informations souhaitées. Un de ces gestes simples, mais impératifs, est l'injection de vasodilatateurs intracoronaires, ce qui permet :

- de supprimer soit le spasme diffus souvent présent et dû au tonus adrénergique provoqué par le stress de l'examen, soit un spasme focal pouvant être pris à tort pour une sténose, y compris les spasmes "atrogènes" provoqués par les cathéters diagnostiques ;
- mais aussi de mieux apprécier le degré et le caractère plus ou moins dynamique des lésions sténosantes ;
- et enfin, de mesurer correctement le diamètre des segments qu'on va éventuellement traiter par angioplastie.

Lire la suite • Commentaire (0)

Faut-il dilater les sténoses athéromateuses de l'artère rénale ?

par T. Hannedouch le 25 octobre 2013 dans Cardiologie interventionnelle, Hypertension artérielle, Revues générales, Vasculaire

La gravité des sténoses de l'artère rénale est essentiellement liée à la diffusion de l'athérome et aux complications cardiovasculaires. Le caractère hémodynamiquement serré d'une sténose de l'artère rénale est difficile à extrapoler à partir du degré visuel de rétrécissement de la sténose. Il faut s'aider d'une mesure automatisée et parfois de la mesure directe du gradient transsténotique. Dans la plupart des cas, l'obtention de la perméabilité de l'artère n'a guère de traduction en bénéfice clinique, car les lésions rénales vasculaires sont souvent intriquées (athéromatose, néphroangiosclérose, diabète). Les rares indications restantes de revascularisation sont cliniques (HTA résistante, QAP, insuffisance rénale aiguë ou progressive) et doivent alors être discutées au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque dans le cadre d'une confrontation multidisciplinaire.

Lire la suite • Commentaire (0)

Billet du mois : Que se passe-t-il dans le diabète ?

Le diabète de type 2 est une maladie complexe. En 2013, cette maladie continue de soulever de nombreuses questions sur les modalités optimales de sa prise en charge, et cela, malgré la publication de plusieurs recommandations chaque année dont la synthèse, à première vue, paraît claire pour le praticien : il faut diminuer la glycémie et le niveau de preuve du bénéfice de cette attitude est élevé...

Lire la suite

Archives Billets du mois

ABONNEZ-VOUS

+ riche + interactif + proche de vous