

■ Revues générales

Quel traitement antidiabétique pendant et après le syndrome coronaire aigu ?

RÉSUMÉ : En raison de la très grande prévalence du diabète et des troubles du métabolisme glucidique chez les patients hospitalisés pour un syndrome coronaire aigu (SCA), la question de la prise en charge du diabète pendant et après un SCA est importante et a motivé la rédaction d'un consensus commun sur ce thème par la Société Francophone du Diabète et la Société Française de cardiologie. Lors de la prise en charge initiale en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC), une insulinothérapie sera mise en place en cas de glycémie à l'admission $\geq 1,80$ g/L (10 mmol/L). Au décours de l'hospitalisation en USIC, la poursuite du traitement par insuline n'est pas obligatoire et il sera possible d'avoir recours à d'autres traitements antidiabétiques. Le choix du traitement antidiabétique sera guidé, chez chaque patient, principalement par le profil physiopathologique de son diabète.



B. VERGÈS

Service Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques, CHU de DIJON.

Le risque cardiovasculaire significativement élevé des patients diabétiques de type 2 fait qu'environ un tiers des patients hospitalisés pour syndrome coronaire aigu (SCA) sont diabétiques. Par ailleurs, un autre tiers des patients présentant un SCA souffrent d'anomalies du métabolisme glucidique à type d'hyperglycémie à jeun non diabétique ou d'intolérance au glucose [1]. En outre, plusieurs travaux ont clairement indiqué que les anomalies du métabolisme glucidique étaient associées à une augmentation de la morbi-mortalité au décours d'un syndrome coronaire aigu [2].

Ainsi, la question de la prise en charge du patient hyperglycémique/diabétique au cours et au décours immédiat d'un SCA est importante. C'est la raison pour laquelle la Société Francophone du Diabète (SFD) et la Société Française de Cardiologie (SFC) ont rédigé un consensus abordant les questions diagnostiques et thérapeutiques concernant le patient hyperglycémique/diabétique au cours et au décours immédiat d'un syndrome coronaire aigu [3].

Nous n'aborderons pas ici la question diagnostique et nous nous intéresserons plus spécifiquement à la prise en charge thérapeutique de l'hyperglycémie ou du diabète au cours et au décours immédiat du SCA.

■ Prise en charge de l'hyperglycémie ou du diabète en USIC

Plusieurs questions thérapeutiques se posent pour traiter une hyperglycémie ou un diabète en USIC.

1. Quand est-il nécessaire de mettre en route un traitement par insuline ?

- **Chez un patient non diabétique connu :** il est conseillé de mettre en place un traitement par insuline lorsque la glycémie à l'admission est $\geq 1,80$ g/L (10 mmol/L) [3].

- **Chez un patient diabétique connu :** – il est conseillé de mettre en place un traitement par insuline lorsque la glycémie à l'admission est $\geq 1,80$ g/L

Revue générale

(10 mmol/L) ou lorsque la glycémie préprandiale, au cours du suivi, est $\geq 1,40$ g/L (7,8 mmol/L);

– tous les autres traitements antidiabétiques seront arrêtés;

– si le patient diabétique était traité par insuline avant son hospitalisation, son protocole d'insulinothérapie pourra être maintenu si la glycémie à l'admission est $< 1,8$ g/L (10 mmol/L) et/ou la glycémie préprandiale, au cours du suivi, est $< 1,40$ g/L (7,8 mmol/L).

2. Quelles sont les modalités de l'insulinothérapie en USIC ?

● Il est recommandé d'utiliser l'administration continue intraveineuse (IV) d'insuline avec des bolus préprandiaux. Les doses d'insuline (débit de base et bolus) seront adaptées en fonction des glycémies capillaires.

● Un objectif glycémique entre 140 et 180 mg/dL (7,7-10 mmol/L) est recommandé pour la majorité des patients plutôt qu'un objectif plus strict entre 110 et 140 mg/dL (6,1-7,7 mmol/L).

● Un objectif glycémique < 110 mg/dL (6,1 mmol/L) n'est pas recommandé.

3. Quelle surveillance glycémique est recommandée en USIC ?

● En cas d'insulinothérapie continue IV, la surveillance des glycémies capillaires sera réalisée 1 heure après l'initiation de l'insulinothérapie, puis toutes les 2 heures.

● Chez les patients hyperglycémiques ou diabétiques non traités par insulinothérapie continue IV, la surveillance des glycémies capillaires sera réalisée avant chaque repas, 2 heures après chaque repas et le soir au coucher.

4. Que faire si le patient est traité par metformine ?

● La metformine doit être arrêtée dès l'arrivée du patient en raison des examens d'imagerie avec produit de contraste

(coronarographie) jusqu'à 48 heures après l'examen d'imagerie.

● Ensuite, la metformine peut être réintroduite. Elle n'est pas contre-indiquée au décours immédiat d'un SCA, en l'absence d'insuffisance rénale. Notons que plusieurs études ont mis en évidence une réduction de la mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques traités par metformine [3].

Prise en charge de l'hyperglycémie ou du diabète au décours de l'hospitalisation en USIC

1. Que faire du traitement par insuline mis en place au cours de l'hospitalisation en USIC ?

● Au décours de l'hospitalisation en USIC, la poursuite du traitement par insuline n'est pas obligatoire et il sera possible d'avoir recours à d'autres traitements antidiabétiques.

● Dans de nombreux cas, le traitement par insuline peut être arrêté et remplacé par un traitement antidiabétique approprié.

2. Quel traitement antidiabétique choisir en post-SCA immédiat ?

● Le choix du traitement antidiabétique le plus approprié dépend essentiellement du profil métabolique du patient (insulinorésistance, insulinopénie).

● Devant les différentes classes thérapeutiques d'agents antidiabétiques, il apparaît important de choisir le traitement le plus approprié à la physiopathologie du diabète de chaque patient.

● La réduction pondérale, l'activité physique et la metformine sont efficaces en situation d'insulinorésistance.

● Les sulfamides hypoglycémifiants, les glinides et l'insuline sont indiqués en cas de déficit d'insulinosécrétion.

● Les inhibiteurs de la DDP4 augmentent la sécrétion d'insuline et réduisent la sécrétion de glucagon.

● Les agonistes du GLP-1 augmentent la sécrétion d'insuline, réduisent la sécrétion de glucagon et diminuent la résistance à l'insuline (en partie favorisée par une réduction pondérale).

● Les inhibiteurs de SGLT2, non encore disponibles en France, ont une action hypoglycémifiante en réduisant la réabsorption tubulaire rénale du glucose. Ils diminuent, par ailleurs, la résistance à l'insuline car ils entraînent une réduction pondérale.

● Le choix du traitement antidiabétique le mieux adapté n'est pas toujours aisé et il peut être utile de prendre un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue-diabétologue.

3. Tous les agents hypoglycémifiants sont-ils sûrs après un SCA ? Certains ont-ils des effets cardiovasculaires bénéfiques ?

● La metformine n'est pas contre-indiquée après un SCA, en l'absence d'insuffisance rénale. Certaines données laissent penser qu'elle pourrait avoir des effets cardiovasculaires bénéfiques. En effet, dans l'étude prospective UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), le traitement par metformine en monothérapie était associé à une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde de 39 %, d'accident vasculaire cérébral de 41 % et de mortalité globale de 36 % comparé au traitement par sulfamides hypoglycémifiants ou insuline [4]. Il a été montré, dans une méta-analyse, que le traitement par metformine était associé à une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire (OR = 0,74 ; IC 95 % : 0,62-0,89), en comparaison aux autres traitements antidiabétiques [5]. Parmi les 19699 patients diabétiques de type 2 du registre REACH, il était noté une diminution significative de la mortalité à 2 ans chez les patients traités par

metformine (HR ajusté = 0,76 ; $p < 0,001$) [6]. Dans une étude danoise, réalisée chez 10 920 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque, le traitement par metformine était associé à une mortalité plus faible, comparé aux traitements par sulfamides ou insuline [7].

- L'utilisation des sulfamides hypoglycémisants sera plus prudente. En effet, en raison d'une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires dans plusieurs études observationnelles avec les sulfamides de 1^{re} génération et le glibenclamide, il est déconseillé de les utiliser. Ainsi, une large étude observationnelle a mis en évidence une augmentation de la mortalité cardiovasculaire et de la survenue d'insuffisance cardiaque chez les patients traités par sulfamides, comparés à ceux traités par metformine [8]. Les données du registre danois font apparaître une augmentation significative du risque cardiovasculaire chez les patients sous sulfamides, à l'exception du gliclazide [9]. Par ailleurs, le registre FAST-MI a objectivé une mortalité intra-hospitalière significativement plus faible chez les diabétiques traités par les sulfamides plus spécifiques des cellules pancréatiques (gliclazide, glimépiride) que chez ceux traités par glibenclamide, ce qui semble confirmer des distinctions entre les différents sulfamides hypoglycémisants. C'est pourquoi, si un traitement par sulfamides hypoglycémisants doit être initié, on utilisera de préférence le gliclazide ou le glimépiride.

- Les glinides ne sont pas contre-indiqués après un SCA [3].

- L'acarbose, qui agit en réduisant principalement la glycémie postprandiale, n'est pas contre-indiquée après un SCA. Certaines études ont montré un effet bénéfique de l'acarbose avec réduction du risque d'événements cardiovasculaires [3].

- Les inhibiteurs de la DPP4 ne sont pas contre-indiqués après un SCA. Leur innocuité cardiovasculaire a été montrée

dans plusieurs études prospectives [10-12]. Ainsi, le traitement par saxagliptine dans l'étude SAVOR [11], par alogliptine dans l'étude EXAMINE [12] et par sitagliptine dans l'étude TECOS [10] était associé à un risque de survenue d'accidents cardiovasculaires majeurs identique à celui du groupe contrôle.

- Les agonistes du GLP-1 ne sont pas contre-indiqués après un SCA. Certains agonistes du GLP-1 ont même fait la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire. Ainsi, l'étude prospective LEADER, réalisée chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire (82 % en prévention secondaire), a mis en évidence, sous liraglutide, une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs (-13 %), des infarctus du myocarde (-14 %), de la mortalité cardiovasculaire (-22 %) et de la mortalité globale (-15 %) [13].

POINTS FORTS

- Lors de la prise en charge initiale en USIC, une insulinothérapie sera mise en place en cas de glycémie à l'admission $\geq 1,80$ g/L (10 mmol/L).
- Au décours de l'hospitalisation en USIC, la poursuite du traitement par insuline n'est pas obligatoire et il sera possible d'avoir recours à d'autres traitements antidiabétiques. Le choix du traitement antidiabétique sera guidé, chez chaque patient, principalement par le profil physiopathologique de son diabète.
- La metformine, l'acarbose, les glinides, les inhibiteurs de la DPP4 et les agonistes du GLP-1 sont dénués d'effets secondaires cardiovasculaires.
- Un des agonistes du GLP-1, le liraglutide, a récemment fait la preuve de son efficacité pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. En revanche, l'utilisation des sulfamides de 1^{re} génération et du glibenclamide est déconseillée après un SCA.
- Un avis thérapeutique auprès d'un endocrinologue-diabétologue est recommandé en cas de mauvais contrôle glycémique ($HbA1c \geq 8$ %), en cas d'introduction d'une insulinothérapie au long cours et en cas d'hypoglycémies sévères ou répétées.

- Un inhibiteur de SGLT2, l'empagliflozine, a fait la preuve d'une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, liée essentiellement à une diminution de l'insuffisance cardiaque [14]. Notons que l'empagliflozine n'est pas encore disponible en France.

Une règle d'or : éviter les hypoglycémies

La survenue d'hypoglycémies chez les patients diabétiques est associée à une augmentation très significative de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Une analyse d'une large base de données de 10 422 patients diabétiques de type 2 traités par insuline a mis en évidence, chez les patients présentant des hypoglycémies, une augmentation

Revue générale

du risque d'accident cardiovasculaire majeur de 49 % chez les patients dénués d'antécédents cardiovasculaires et de 60 % chez ceux ayant des antécédents cardiovasculaires [15]. Il est observé, chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline et ayant des antécédents cardiovasculaires, une augmentation de la mortalité globale de 74 % en cas d'hypoglycémies [15]. Ainsi, chez tout patient coronarien, il apparaît indispensable de limiter le risque d'hypoglycémies induites par les traitements. C'est la raison pour laquelle l'insuline et les agents insulinosécréteurs (sulfamides, glinides) ne devront être utilisés qu'en cas d'impérative nécessité.

Quand prendre un avis spécialisé auprès d'un endocrinologue-diabétologue ?

Comme nous l'avons vu précédemment, la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 n'est pas simple chez tous les patients et le choix du traitement antidiabétique le plus approprié n'est pas toujours aisé. Ainsi, dans certaines situations cliniques, l'avis spécialisé auprès d'un endocrinologue-diabétologue sera nécessaire. Il est recommandé de prendre un tel avis spécialisé dans les situations suivantes [3] :

- en cas de découverte d'un diabète lors de l'hospitalisation pour syndrome coronaire aigu ;
- en cas de mauvais contrôle glycémique ($HbA1c \geq 8\%$) ;
- en cas d'introduction d'une insulinothérapie au long cours ;
- en cas d'hypoglycémies sévères ou répétées.

BIBLIOGRAPHIE

1. NORHAMMAR A, TENERZ A, NILSSON G *et al.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*, 2002;359:2140-2144.
2. VERGÈS 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.
3. VERGÈS B, AVIGNON A, BONNET F *et al.* Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab*, 2012;38:113-127.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998;352:854-865.
5. SELVIN E, BOLEN S, YEH HC *et al.* Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2008;168:2070-2080.
6. ROUSSEL R, TRAVERS F, PASQUET B *et al.* Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherosclerosis. *Arch Intern Med*, 2010;170:1892-1899.
7. ANDERSSON C, OLESEN JB, HANSEN PR *et al.* Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*, 2010;53:2546-2553.
8. TZOUZAKI I, MOLOKHIA M, CURCIN V *et al.* Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetic drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*, 2009;339:b4731.
9. SCHRAMM TK, GISLASON GH, VAAG A *et al.* Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*, 2011;32:1900-1908.
10. GREEN JB, BETHEL MA, ARMSTRONG PW *et al.* Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:232-242.
11. SCIRICA BM, BHATT DL, BRAUNWALD E *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013;369:1317-1326.
12. WHITE WB, CANNON CP, HELLER SR *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013;369:1327-1335.
13. MARSO SP, DANIELS GH, BROWN-FRANSEN K *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:311-322.
14. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
15. KHUNTI K, DAVIES M, MAJEED A *et al.* Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*, 2015;38:316-322.

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