

Quand introduire un antiagrégant en cas de diabète de type 2 ?



P. DE MOERLOOSE, H. ROBERT-EBADI
Unité d'Hémostase,
Hôpitaux Universitaires de Genève, SUISSE.

Cette question est fréquemment posée et, s'il y a un consensus pour dire qu'il est utile de donner un antiagrégant plaquettaire si un événement cardiovasculaire (CV) est survenu, l'administration d'un tel médicament en prévention primaire reste très controversée, y compris chez les patients diabétiques de type 2 [1, 2]. Nous allons donc essentiellement discuter de l'indication d'un antiagrégant chez des patients encore asymptomatiques.

■ POURQUOI LA CONTROVERSE ?

Certains auteurs ont montré qu'être diabétique est équivalent au fait d'avoir un antécédent d'infarctus du myocarde (IM) en termes d'augmentation du risque de décès lié à l'IM [3]. La prescription d'un agent inhibant la fonction plaquettaire semble donc logique en raison de la survenue plus fréquente de problèmes CV chez les diabétiques, mais aussi parce qu'il a été montré *in vitro* que les plaquettes des diabétiques sont hyperréactives (elles relâchent en particulier un excès de thromboxane A₂, un puissant vasoconstricteur et pro-agrégant plaquettaire).

Cependant, quand on analyse systématiquement les grandes études disponibles [1, 2], il faut reconnaître que les données sont disparates (une seule étude a inclus uniquement des patients diabétiques) et que les résultats ne permettent

pas selon nous de donner une recommandation de grade A.

■ RECOMMANDATIONS ACTUELLES

La plupart des sociétés scientifiques recommandent l'aspirine (agent le plus étudié) en prévention primaire pour les diabétiques de type 2 seulement s'ils ont un risque CV élevé. L'association américaine du diabète recommande par exemple l'aspirine (75-162 mg/j) chez le patient diabétique de type 2 (homme ou femme) à "risque augmenté", défini comme un âge > 40 ans ou la présence de FRCV additionnels (histoire familiale de maladie CV, hypertension, dyslipidémie, microalbuminurie ou tabagisme), recommandation de niveau de preuve A [4]. Les contre-indications sont une allergie à l'aspirine, un risque de saignement, un traitement anticoagulant ou une maladie hépatique active.

Dans ces situations, si le risque CV est élevé, un autre agent antiplaquettaire peut être envisagé, mais cette recommandation est d'un très faible niveau de preuve (E). Les recommandations françaises ne sont pas très différentes [5]. Elles précisent cependant que l'aspirine à dose modérée n'est indiquée que chez les diabétiques avec au moins deux FRCV additionnels, notamment une hypertension artérielle.

■ L'ASPIRINE ET SES LIMITES

Le premier problème est évidemment le risque hémorragique. Celui-ci est considéré comme faible, avec une augmentation du risque absolu de saignement majeur de 0,13 % par année de traitement par rapport au risque du placebo [6]. La seconde limite est celle communément appelée "résistance à l'aspirine". Il a été démontré dans de nombreux travaux expérimentaux qu'à doses égales, les plaquettes des patients diabétiques sont moins bien inhibées par les agents antiplaquettaires que celles d'autres patients non diabétiques.

Pour vaincre cette résistance, une des possibilités est d'augmenter les doses, mais le corollaire est que le risque hémorragique va augmenter. Une autre possibilité serait de donner du clopidogrel [7] ou un autre agent antiplaquettaire mais, ici encore, nous manquons d'études. Enfin, l'efficacité de l'aspirine ne semble pas être la même chez les hommes que chez les femmes diabétiques, ces dernières étant en particulier à haut risque CV.

■ LES SOLUTIONS

Seules de grandes études cliniques randomisées vont permettre de répondre à la question "Quand introduire un anti-

agrégant en cas de diabète de type 2 ?". Ces études sont en cours, en particulier l'étude ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) qui a inclus environ 10 000 patients diabétiques de types 1 et 2 sans signes de maladies vasculaires.

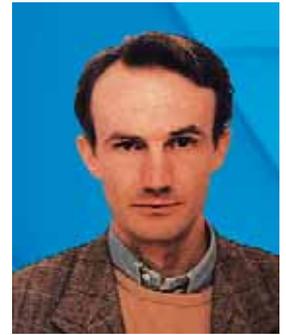
■ CONCLUSION

Même si une certaine logique plaide en faveur de l'administration d'un agent antiplaquettaire chez les diabétiques de type 2 encore apparemment indemnes de maladies CV, nous pensons qu'au vu des incertitudes actuelles, il est capital de bien évaluer la balance risque-bénéfice pour chaque patient. Pour l'instant, seuls les patients à un risque CV élevé (risque supérieur à 10 % à dix ans) sont des candidats potentiels à la prévention primaire par l'aspirine. L'impact prioritaire à ce jour reste cependant la lutte contre tous les autres FRCV qui concourent au risque CV élevé chez les diabétiques. ■

Bibliographie

1. COLWELL JA. Is aspirin effective in diabetic patients? Yes. *J Thromb Haemost*, 2005 ; 3 : 2612-4.
2. CIMMINIELLO C. Is aspirin effective in diabetic patients? No. *J Thromb Haemost*, 2005 ; 3 : 2615-6.
3. HAFFNER SM, LEHTO S *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 229-34.
4. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care*, 2004 ; 27 : S72-S73.
5. CHARBONNEL B, BOUHANICK B, LE FEUVRE C. SFC/ALFEDIAM. Recommendations of SPC/ALFEDIAM on the care of diabetic patient as seen by the cardiologist. *Diabetes Metab*, 2004 ; 30 : S2-24.
6. MCQUAID K, LAINE L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized control trials. *Am J Medicine*, 2006 ; 119 : 624-38.
7. ANGIOLILLO DJ. Tackling the diabetic platelet: is high clopidogrel dosing the answer? *J Thromb Haemost*, 2006 ; 4 : 2563-5.

Insuffisance cardiaque inaugurale: peut-on introduire les bêtabloquants avant la sortie?



D. LOGEART
Département de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Les registres récents montrent la persistance d'une sous-prescription des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque chronique avec dysfonction systolique ventriculaire gauche. Environ 50 % des patients ne reçoivent pas ce traitement. Si certains relèvent d'une contre-indication, de nombreux défauts de prescriptions ne sont pas correctement motivés.

Pour améliorer collectivement le bon usage des bêtabloquants, plusieurs stratégies sont étudiées. Une piste concerne l'hospitalisation pour décompensation, inaugurale ou non. Il s'agit d'un moment privilégié pour optimiser la prise en charge. Les registres concernant les prescriptions hospitalières sont rares, mais le défaut de prescription à la sortie d'une hospitalisation est probablement proche du contexte ambulatoire, voire plus élevé [1]. Il a été démontré, au moins dans la pathologie coronaire [2], que le défaut d'initiation/poursuite d'un traitement à l'hôpital contribue à ce que le médecin de ville soit plus réticent à l'initier ultérieurement.

Dans le contexte de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque décompensée, l'introduction ou la poursuite des bêtabloquants est compliquée par l'instabilité hémodynamique récente et

l'ambiguïté autour du délai nécessaire entre stabilisation et introduction du bêtabloquant. Les essais thérapeutiques avaient utilisé des conditions restrictives pour l'introduction du bêtabloquant, reprises ensuite par les "résumés des caractéristiques du produit" délivrés lors de l'AMM: les patients doivent être stabilisés sous IEC/diurétiques et à plus de 4 semaines d'une décompensation. S'il est clair que l'instabilité hémodynamique persistante (signes de bas débit, grande inflation hydrosodée) reste une contre-indication au moins temporaire, cette grande prudence n'est pas très satisfaisante.

■ LES ETUDES

L'étude COPERNICUS a démontré l'efficacité et la sécurité d'emploi du carvedilol chez des patients sévères NYHA III-IV, FEVG < 25 %, sans critères de stabilité définis (l'étude excluait ceux traités par inotropes dans les 4 jours précédents) et ainsi indiqué l'intérêt de débiter tôt les bêtabloquants: en sus du bénéfice majeur sur la mortalité, le taux d'événements secondaires, et notamment d'aggravation précoce de l'insuffisance cardiaque, était moins fréquent sous carvedilol que sous placebo [3]. La publication ne donnait

► Insuffisance cardiaque

POINTS FORTS

- Le taux de prescription de bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque reste très insuffisant.
- Le passage hospitalier d'une insuffisance cardiaque décompensée est déterminant pour la prescription ultérieure.
- L'introduction des bêtabloquants avant la sortie est possible dans un grand nombre de cas.
- Ce type d'effort associé à la définition d'un projet et un suivi thérapeutique précis devraient améliorer le niveau de prise en charge.

pas le délai de stabilisation, même relative, avant randomisation des patients.

L'étude IMPACT-HF a étudié ce problème en randomisant l'introduction de carvedilol soit avant la sortie (en moyenne 3 jours après l'admission !), soit en respectant un délai d'au moins 2 semaines après la sortie, chez 363 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque congestive [4]. A noter qu'environ 1/3 des patients avaient encore des signes congestifs à

la randomisation dans le 1^{er} groupe. A J60, le taux de prescription de bêtabloquant était supérieur en cas d'introduction précoce (**tableau I**), sans différence en termes de tolérance ou durée d'hospitalisation, et avec une tendance en faveur d'un moindre taux d'événements à J60 (mais l'étude n'était pas calibrée pour le démontrer). L'étude excluait évidemment choc cardiogénique et hypotension symptomatique, et la moyenne d'âge n'était que de 67 ans. On ne peut déduire de règles précises en dehors du respect des contre-indications formelles.

■ DU BON SENS

Le délai d'introduction d'un bêtabloquant après décompensation est surtout question de bon sens clinique : reconnaître l'absence de bas débit, éviter un excès préalable de diurétiques et l'hypovolémie, débiter le bêtabloquant avant l'obtention d'une dose maximale d'IEC ou ARA2. Signalons l'étude française B-Convinced qui teste actuellement 2 stratégies dans l'OAP : arrêt ou poursuite des bêtablo-

quants quand le patient était déjà traité avant l'admission ; les résultats pourraient apporter encore plus d'évidence à la possibilité de prescrire les bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque décompensée, en l'absence de signe de choc/bas débit.

■ CONCLUSION

Il apparaît que le passage hospitalier d'une insuffisance cardiaque est déterminant pour son avenir et qu'il faut en profiter. Cela nécessite de maintenir l'attention médicale au-delà des premières heures/jours de la décompensation. L'introduction des bêtabloquants avant la sortie est possible dans un grand nombre de cas. Ensuite, des consignes précises sur le projet thérapeutique (au patient, au médecin de ville, dans le CRH...) avec organisation du suivi immédiat si besoin, sont indispensables pour évaluer la tolérance et majorer les doses. Cela nécessite de penser et améliorer globalement la prise en charge médicale qui peut être très hétérogène au sein d'un hôpital donné. ■

Bibliographie

1. ADAMS KF *et al.* Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States : rational, design, and preliminary observations from the first 100,00 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*, 2005 ; 149 : 209-16.
2. FONAROW GC *et al.* Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAM). *Am J Cardiol*, 2001 ; 87 : 819-22.
3. PACKER M *et al.* Effects of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure : results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Trial (COPERNICUS) Study. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2194-9.
4. GATTIS WA *et al.* Predischage initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure : results of the IMPACT-HF trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 1534-41.

	Initiation carvedilol avant la sortie (n = 165)	Initiation carvedilol après la sortie (n = 126)
Traitement à la sortie (%)		
– IEC/ARA2	83,2	80,6
– Diurétiques	80	82,6
– Digitaliques	50,8	42,1
Patients sous bêtabloquant à J60 (%)	91,2	73,4 **
Arrêt des bêtabloquants (%)	10,5	10,6
Décès à J60 (%)	3,2	4,5 *
Réhospitalisation à J60 (%)	21,7	25,3

Tableau I : Principaux résultats de l'étude IMPACT-HF. *: $p \leq 0,05$; **: $p < 0,001$.