

Particularités du syndrome coronaire aigu au cours du diabète

F.MENZOU*Maitre de conférence en cardiologie**Service de médecine interne et de cardiologie CHU de Douera**Faculté de médecine - Université Blida 1*

Le diabète sucré est une pandémie à croissance rapide affectant plus de 350 millions de patients partout dans le monde^[1]. Environ 1,8 million de personnes sont atteintes de diabète en Algérie, avec une prévalence nationale du diabète établie à 6,9%, selon les données du nouveau rapport 2017 de la Fédération internationale du diabète (FID).

Dans le détail, la marge d'incertitude statistique pour les personnes atteintes de diabète en Algérie s'établit entre 1,25 et 2,45 millions, correspondant à un taux de prévalence nationale compris entre 4,9 et 9,5%.^[2]

En outre, le diabète est l'un des principaux facteurs de risque pour maladie coronarienne, puisque plus de 40% des patients avec syndrome coronarien aigu (SCA) ont un diabète^[2,3].

L'association SCA et diabète

La mortalité chez les patients atteints de SCA est deux fois plus élevée chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques^[4], les diabétiques non diagnostiqués et les patients avec une intolérance au glucose ont une augmentation de la mortalité à 30 jours après un SCA par rapport aux non diabétiques^[5].

Des études de longue durée chez les patients diabétiques atteints de SCA ont montré une augmentation de 1,8 fois de l'incidence de la mortalité cardiovasculaire et de 1,4 fois plus d'infarctus du myocarde après 2 ans de suivi que les non diabétiques^[6].

La présence d'un diabète augmente de 70 % le risque de décès à 1 an dans le syndrome coronarien aigu (SCA) ST+ et de 20 % dans le SCA ST-.

Sur le plan clinique, les formes atypiques de siège épigastrique avec une intensité variable et des signes accompagnateurs digestifs (nausées, vomissement) sont fréquents chez le diabétique.

Spécifiquement les diabétiques atteints de SCA avec surélévation du segment ST comparés aux non diabétiques reçoivent généralement une reperfusion tardive et présentent plus d'instabilité hémodynamique et de comorbidités associées^[7]. Le taux de récurrence d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) est inférieur chez les patients après angioplastie primaire.

Les diabétiques atteints de SCA ont un début tardif de reperfusion, un temps d'ischémie plus long et un début retard du traitement en raison de l'atypie des symptômes^[7].

Ils sont plus susceptibles de développer des complications telles que l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et l'hémorragie majeure^[8].

Particularité de l'atteinte coronarienne chez le diabétique

Les diabétiques représentent 15 à 20 % des patients subissant une revascularisation myocardique. Le profil anatomique de la coronaropathie chez les patients atteints de diabète influence clairement leur pronostic et leur réponse à la revascularisation. Des études angiographiques ont montré que les diabétiques sont plus susceptibles d'avoir une maladie plus large de la tige principale et des vaisseaux multiples avec une maladie plus diffuse impliquant les plus petits vaisseaux. De plus, ces patients présentent une charge athérosclérotique plus importante et un nombre accru de lipides, des plaques riches qui ont tendance à se rompre, alors que celles présentant un angor instable ont davantage de plaques fissurées et de thrombus intracoronaires et contribue de manière significative à la réduction de la région luminale et du flux coronarien.

Stratégie de reperfusion chez les patients diabétiques

Du point de vue thérapeutique, les patients diabétiques comparés aux patients non diabétiques, présentent une réponse antiplaquettaire réduite et des résultats moins favorables après revascularisation interventionnelle (PCI) et chirurgicale (CABG)^[9].

Spécifiquement la thérapie de reperfusion chez les patients diabétiques avec atteinte multitronculaire reste incertaine en raison d'absence d'études randomisées comparant différentes stratégies. Les meilleurs résultats ont été obtenus en comparant PCI et CABG chez les patients atteints de maladie coronaire stable multitronculaire.

La sélection de la stratégie de reperfusion chez les patients diabétiques serait basée sur de nombreux facteurs tels que l'évaluation de l'état clinique (instabilité hémodynamique / électrique, ischémie en cours ou résiduelle...), l'évaluation échocardiographique de la fonction VG, les pressions de remplissage, la fonction VD, la cinétique globale et segmentaire et la pression artérielle pulmonaire systolique ; les données angiographiques ; l'évaluation de l'accessibilité aux lésions coronariennes complexes pendant l'angioplastie et aux anastomoses distales lors du pontage aortocoronarien, enfin les autres comorbidités^[10].

En outre divers scores d'évaluation des lésions coronaires et de prédiction du risque de mortalité après une chirurgie comme SYNTAX et EUROSCORE II sont utilisés pour la prise de décision de revascularisation^[11].

La présence d'un diabète doit faire privilégier une stratégie invasive dans le SCA ST-, le bénéfice étant plus important que chez les patients non diabétiques. La coronarographie sera réalisée dans les 24 premières heures chez les patients à haut risque, avec score de GRACE supérieur à 140 (élévation de la troponine, sous décalage de ST). Elle peut être réalisée dans les 72 premières heures chez les diabétiques à plus faible risque^[12].

Dans l'étude FRISC II, la stratégie invasive diminue en valeur absolue le risque de décès infarctus à 1 an de 9,3 % chez les diabétiques avec SCA ST-, 3 fois plus que chez les non diabétiques (3,1 % de diminution du risque à 1 an). Dans l'étude TACTICS-TIMI 18, la stratégie invasive permet chez les diabétiques une réduction du risque de décès infarctus nouvelle hospitalisation pour SCA à 6 mois de 7,6 % en valeur absolue (vs 1,8 % chez le non diabétique). Parmi les 3 488 patients coronariens d'Euro Heart Survey, un tiers d'entre eux étaient diabétiques, et deux tiers présentaient un SCA. Aucun bénéfice de la revascularisation n'était retrouvé chez les non diabétiques. A l'inverse, la revascularisation diminuait la mortalité à 1 an chez les diabétiques (5,7% vs 8,6%) en l'absence de revascularisation), ainsi que le taux de décès, infarctus et accident vasculaire cérébral (9,9 % vs 16,9 % en l'absence de revascularisation). En l'absence de contre-indication extracardiaque liée au terrain, une stratégie invasive en vue d'une revascularisation est donc recommandée chez tous les diabétiques présentant un SCA^[12].

Le choix de la stratégie la plus appropriée pour revasculariser les patients à haut risque est crucial pour améliorer les résultats cliniques. Plusieurs études, essais randomisés et méta-analyses ont comparé les résultats à court et à long terme après un pontage coronarien (PAC) et une intervention coronaire percutanée (ICP) chez des patients diabétiques atteints de coronaropathie.

L'étude CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) conclue au non infériorité de l'angioplastie coronaire par rapport au pontage aortocoronaire chez le coronarien diabétique après cinq années de suivi [13].

L'étude FREEDOM À 5 ans, la différence absolue entre le taux de résultat principal du groupe PCI et celui du groupe des PAC était similaire dans les trois sous-groupes du score SYNTAX [22]. L'utilisation de stents bio-résorbables reste une alternative de choix chez le patient diabétique surtout avec un diamètre d'un vaisseau < 2,5 mm [14].

Les lignes directrices de pratique pour le traitement des SCA proposent les mêmes stratégies thérapeutiques chez les patients diabétiques et non diabétiques. En présence d'un SCA sans susdcalage du segment ST, les stratégies effractives précoces avec revascularisation, si possible procurent aux patients diabétiques une réduction de la mortalité et des récides ischémiques (période de suivi allant jusqu'à 5 ans) égale ou supérieure à celle obtenue au sein de la population générale. Les lignes directrices de l'ACC/ AHA en matière de SCA sans sus-décalage du segment ST recommandent de favoriser les stratégies effractives précoces plutôt que les stratégies effractives sélectives (traditionnelles). Chez les diabétiques ayant subi un SCA sans sus-décalage du segment ST, qui sont atteints d'une maladie multivasculaire et pour lesquels une revascularisation est indiquée, le pontage aortocoronaire avec artère mammaire interne pourrait procurer des bienfaits supérieurs à ceux de l'angioplastie. Une angioplastie (avec endoprothèse imprégnée d'un médicament si possible) peu néanmoins convenir chez les patients dont l'affection est moins étendue (un seul vaisseau atteint) [15].

En présence d'un SCA avec élévation du segment ST, une stratégie de reperfusion immédiate (au moyen d'une fibrinolyse ou d'une angioplastie primaire) procure des bienfaits similaires chez les patients diabétiques et non diabétiques. Comparativement à la fibrinolyse, les angioplasties primaires procurent des bienfaits supérieurs chez les diabétiques, et d'une manière similaire à ce qui est observé chez les non-diabétiques (mortalité chez les patients diabétiques, ICP primaire vs fibrinolyse, rapport de cotes [RC] ¼ 0,49; IC à 95 % ¼ 0,31 à 0,79). Il faut toutefois procéder à une fibrinolyse si l'ICP ne peut être administrée en temps opportun. Les hémorragies oculaires chez les patients présentant une rétinopathie diabétique sont extrêmement rares et ne doivent pas limiter le recours à la fibrinolyse dans les cas où elle est indiquée [16].

Les dernières recommandations de l'ESC 2018 [23] le pontage aortocoronaire est une indication de grade IA chez le diabétique avec une atteinte tritronculaire et Syntax score entre 0 et 22

Traitement antiagrégant plaquettaire

Concernant le traitement antiagrégant plaquettaire, il doit être le même chez les patients diabétiques et non diabétiques (mêmes médicaments et mêmes doses).

Cependant, les nouveaux inhibiteurs du P2Y12, le prasugrel et le ticagrelor semblent supérieurs par rapport au clopidogrel chez les patients diabétiques atteints de SCA dans les études TRITON-TIMI 38 et PLATO [17]. Les anti-GPIIb/IIIa ont montrés une réduction de la mortalité chez les diabétiques avec SCA sans surélévation du segment ST mais leur rôle devrait être plus élucidé. Les antiplaquetitaires tels que les thiénoopyridines sont moins souvent utilisés chez les patients diabétiques que les non-diabétiques

Le traitement antiplaquettaire réduit le risque d'événements graves et de décès chez le diabétique après un SCA, bien que le risque résiduel peut être attribué à une mauvaise observance, une inhibition variable et aux voies multiples d'activation des plaquettes ou à une réponse sous optimale à l'aspirine qui est appelée résistance à l'aspirine.

Le diabète multiplie par 2 à 3 le risque de thrombose de stent comparé au non diabétique. Ce risque accru de thrombose doit inciter à utiliser le prasugrel ou le ticagrelor associé à l'aspirine chez le diabétique avec syndrome coronarien aigu. Dans TRITON-TIMI 38 (angioplastie pour syndrome coronarien aigu), le prasugrel diminue à 15 mois le risque cumulé de décès cardiaque infarctus, accident vasculaire cérébral (9,9 % sous prasugrel vs 12,1 % sous clopidogrel). Le bénéfice est deux fois plus important chez le diabétique que chez le non diabétique (30 % de réduction d'événement avec le prasugrel chez le diabétique vs 14 % chez le non diabétique). Dans le sous-groupe prédéfini des 4 662 patients diabétiques avec syndrome coronarien aigu de l'étude PLATO, comparant ticagrelor et clopidogrel, le ticagrelor diminue de 18 % le risque de décès et de 35 % le risque de thrombose de stent. En l'absence d'étude spécifique chez le coronarien stable, l'utilisation du ticagrelor ou du prasugrel reste « off label » chez le diabétique revascularisé par angioplastie pour angor stable.

Résistance à l'aspirine

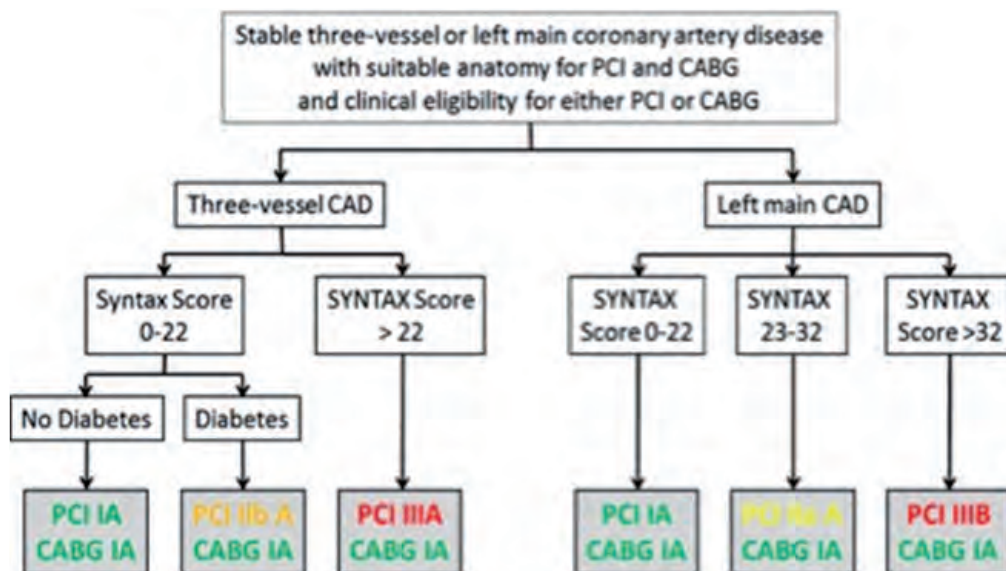
Sa prévalence diffère largement en raison des dose utilisées, elle est plus importante chez les obèses et lorsque le métabolisme glucidique est perturbé [18].

Une absorption insuffisante est une cause potentielle de l'absence de réponse de l'aspirine, une absorption retardée ou réduite peut être plus courante et la réponse inhibitrice plaquettaire plus variable pour l'aspirine à enrobage entérique que pour l'aspirine à libération immédiate [19].

La résistance clinique à l'aspirine est définie par toute récive de la maladie athérombotique chez un patient sous aspirine. Bien évidemment, cette définition est très large car les causes sont multifactorielles.

Les tests d'agrégation plaquettaire, réalisés dans certains centres experts, mesurant l'incapacité de l'aspirine à inhiber la production de thromboxane A2 par les plaquettes, permettent de mieux appréhender cette résistance à l'aspirine. Le diabète est un facteur de risque majeur de résistance à l'aspirine. Chez les patients coronariens diabétiques avec un des critères suivants (tabagisme actif, taux de plaquettes > 270 g/l, syndrome inflammatoire), la résistance biologique peut atteindre 40 %. Cela pourrait expliquer les résultats négatifs des études de prévention des événements ischémiques chez les patients diabétiques avec artériopathie comme dans l'étude POPADAD.

Indication de revascularisation ESC 2018



En pratique, pour le clinicien, tout nouvel événement thrombotique chez un patient sous aspirine doit faire suspecter une résistance à l'aspirine. Les problèmes d'observance et la compétition avec les anti-inflammatoires doivent être systématiquement recherchés.

Chez certains patients, notamment ceux présentant un syndrome inflammatoire une AOMI et/ou un diabète, l'aspirine est souvent en défaut. La durée de l'effet biologique de l'aspirine a été surestimée dans ces populations.

La présence d'un turnover plaquettaire accéléré ne permet pas à une seule dose journalière d'aspirine d'exercer son effet pharmacodynamique antiplaquettaire. Ceci pourrait conduire à l'avenir à proposer d'augmenter le nombre de prises quotidiennes d'aspirine, mais aucune preuve clinique n'existe actuellement et les études sont en cours^[20].

Conclusion

Certaines recommandations pratiques chez les patients diabétiques avec un SCA ;

- Un dépistage du diabète doit être réalisé en mesurant la glycémie à jeun, le taux d'HbA1c ou la glycémie après l'ingestion de 75 g de glucose.
- Tous les patients avec le diabète et un SCA doivent recevoir les mêmes traitements que ceux recommandés chez les patients non diabétiques avec le SCA, car ils procurent des bienfaits équivalents.
- Les patients avec le diabète et un SCA devant subir une angioplastie doivent recevoir un traitement antiplaquettaire avec le prasugrel (chez les patients n'ayant jamais été traités avec le clopidogrel, âgés de moins de 75 ans, pesant plus de 65 kg et n'ayant aucuns antécédents d'AVC) [classe IA] ou le ticagrelor [classe IB], plutôt qu'avec le clopidogrel, pour réduire davantage les événements ischémiques récidivants.
- Les patients avec le diabète et un SCA sans sus-décalage du segment ST, présentant des caractéristiques les exposant à un risque plus élevé et devant subir une intervention invasive sélective doivent être traités avec le ticagrelor plutôt qu'avec le clopidogrel [classe IIB].
- Chez les patients avec le diabète et un SCA sans sus-décalage du segment ST et présentant des caractéristiques les exposant à un risque élevé, une stratégie de revascularisation invasive précoce doit être adoptée, plutôt qu'une approche invasive sélective, afin de réduire le risque d'événements coronariens récidivants, sauf en cas de contre-indication.
- Chez les patients avec le diabète et un SCA avec sus-décalage du segment ST, la présence d'une rétinopathie ne devrait pas être une contre-indication à la fibrinolyse [classe IIB].
- La prise en charge du diabète en milieu hospitalier, chez des patients présentant un SCA, doit comprendre des stratégies visant à éviter tant une hyperglycémie qu'une hypoglycémie : La glycémie doit être mesurée au moment de l'hospitalisation, et elle doit être surveillée pendant toute la durée du séjour.
- Chez les patients qui ont subi un SCA et dont la glycémie est supérieure à 11,0 mmol/L lors de l'hospitalisation, le contrôle de la glycémie visera des valeurs de 7,0 à 10,0 mmol/L, et sera suivie de stratégies visant l'atteinte de valeurs cibles recommandées.
- Une insulinothérapie peut s'avérer nécessaire pour atteindre ces valeurs cibles.
- Une approche similaire peut être adoptée chez les patients diabétiques présentant une glycémie de 11,0 mmol/L ou moins au moment de l'hospitalisation.
- Un protocole approprié doit être mis au point et le personnel doit être formé de façon à assurer une instauration sécuritaire et efficace du traitement et à réduire au minimum le risque d'hypoglycémie
- Si tous les coronariens diabétiques doivent bénéficier d'une correction intensive des facteurs de risque, l'indication et le choix du mode de revascularisation dépend de nombreux paramètres incluant la situation clinique, l'anatomie coronaire, les facteurs liés au patient et les comorbidités.
- Les spécificités de la revascularisation myocardique chez les patients diabétiques ont fait l'objet de recommandations

ESC/EACTS en 2014^[21]. Les nouveaux antiagrégants plaquettaires, les stents bio-résorbables, les nouvelles techniques chirurgicales diminuant le risque d'accident vasculaire cérébral et d'infection sternale justifieront d'autres études et d'autres recommandations chez nos patients complexes et à haut risque^[22].

Bibliographie

1. VanDieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, Grobbee DE, Neal B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Cardiac Rehabil Exerc Physiol*. May 2010; 17:33eS8.
2. Tillin T, Hughes AD, Mayet J, et al. The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited), a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. Apr 30 2013; 61(17):1777e-1786.
3. Arnold SV, Lipska KJ, Li Y, et al. Prevalence of glucose abnormalities among patients presenting with an acute myocardial infarction. *Am Heart J*. Oct 2014; 168(4), 466e-470 e461.
4. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. Jul 10 2012; 60(2):106e111.
5. Giraldez RR, Clare RM, Lopes RD, et al. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J*. Jun 2013; 165(6), 918e-925e912.
6. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. *Circulation*. Aug 29 2000; 102(9):1014e1019.
7. 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*. Jun 22 2002; 359(9324):2140e214.
8. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation*. Apr 14 2009; 119(14):1873e1882.
9. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. Feb 22 2011; 123(7): 798e813.
10. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. Dec 20 2012; 367(25):2375e2384.
11. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J*. Nov 2011; 32(22):2748e2757.
12. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. www.escardio.org/guidelines. *Eur Heart J* 2014; 35:2541-619.
13. Kapur, R., J. Hall, I.S. Malik, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Col Cardiol*, 55 (2010), pp. 432-440.
14. Efficacy and Safety of the Absorb Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold for Treatment of Patients With Diabetes Mellitus Results of the Absorb Diabetic Substudy. Dean J, Kereiakes MD, a Stephen G. Ellis, MD, b Takeshi Kimura, MD, c Alexandre Abizaid, MD, PHD, d Weiyang Zhao, MD, PHD, e Susan Veldhof, RN, e Minh-Thien Vu, MS, e Zhen Zhang, PHD, e Yoshinobu Onuma, MD, PHD, f Bernard Chevalier, MD, g Patrick W. Serruys, MD, PHD, h Gregg W. Stone, MD, i j
15. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology, the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association for Percutaneous Cardiovascular Intervention, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31:2501e55
16. Timmer JR, Van Der Horst ICC, et al. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with STElevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 95:1375e7.
17. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the platelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. Dec 2010; 31(24):3006e3016
18. Aspirin Resistance in Patients With Type 2 DM, Jun 21, 2017, Manan Pareek, MD, PhD; Deepak L. Bhatt, MD, MPH, FACC.
19. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013; 127:377-85.
20. La résistance à l'aspirine chez le coronarien : comment le clinicien fait-il son diagnostic ? J.-G. DILLINGER, P. HENRY, Hôpital Lariboisière, Paris.
21. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:2503-15.
22. C. Le Feuvre Institut de cardiologie, Centre hospitalo-universitaire de la Pitié-Salpêtrière, Paris 2015.
23. Meyer ELBAZ, Fédération de cardiologie, Institut Cardiomet, CHU Rangueil, Toulouse, un aperçu de l'ESC 2018 : les points forts, cardiologie pratique ; 01 novembre 2018