



# **Lecture des nouvelles Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie ESC 2023 Diabète et maladies cardiovasculaires**

*Dr Sarra Chnik, MCA, Service de cardiologie Hôpital militaire Tunis*

*Dr Aymen Abdessalemen, AHU, Service de cardiologie CHU Farhat Hached, Sousse*

*Dr Tarek Ellouze, MCA, Service de cardiologie CHU Hédi Chaker, Sfax*

Les patients atteints de diabète de type 2 ont deux à quatre fois plus de risque de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire que les autres et le pronostic de ces pathologies est plus sombre que celui des sujets sans diabète. `

Ces recommandations se substituent aux précédentes lignes directrices de 2019 sur le diabète, le prédiabète et les maladies cardiovasculaires, en apportant des nouveautés dans la prise en charge du patient diabétique type 2.

Nous pouvons les résumer en 4 points forts :

1. Introduction d'un nouveau score « Score 2-diabète » pour la stratification du risque cardiovasculaire du patient diabétique type 2
2. Importance du dépistage de l'insuffisance cardiaque, atteinte rénale et des atteintes d'organes cibles.
3. Instauration d'une prise en charge thérapeutique individualisée selon le Risque cardiovasculaire en terme d'objectifs et de moyens thérapeutique
4. Ascension en niveau de preuve de certaines classes thérapeutiques tels que les I-SGLT2, les analogues GLP-1 et le Finéronone dans certaines situations.



## I. Stratification du risque cardiovasculaire chez le diabétique type 2 et introduction du score 2-diabète :

Les individus atteints de diabète de type 2 (DT2) ont un risque deux à quatre fois plus élevé de développer une maladie cardiovasculaire (MCV) au cours de leur vie, y compris ses manifestations telles que la maladie coronarienne, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire, ainsi que les maladies artérielles périphériques. De plus, de nombreux patients atteints de MCV ont un DT2 non diagnostiqué. Étant donné que l'association diabète et MCV, surtout à un âge jeune, a un impact pronostic majeur, il est primordial de dépister le diabète chez les patients atteints de MCV et d'évaluer leur risque cardiovasculaire (CV) et rénal ( Tableau 1).

Tableau 1 : catégories de risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2

<b>Très haut risque CV</b>	Patients DT2 avec : <ul style="list-style-type: none"><li>• MCV athéroscléreuse établie ou</li><li>• Atteinte sévère d'organe cible ou</li><li>• Risque CV à 10-ans <math>\geq 20\%</math> avec le SCORE2-Diabetes</li></ul>
<b>Haut risque CV</b>	Patients avec DT2 ne répondant pas aux critères de très haut risque avec: <ul style="list-style-type: none"><li>• Risque CV à 10-ans 10 à <math>&lt; 20\%</math> en utilisant le SCORE2-Diabetes</li></ul>
<b>Risque CV modéré</b>	Patients avec DT2 ne répondant pas aux critères de très haut risque avec: <ul style="list-style-type: none"><li>• Risque CV à 10-ans 5 à <math>&lt; 10\%</math> en utilisant le SCORE2-Diabetes</li></ul>
<b>Risque CV faible</b>	Patients avec DT2 ne répondant pas aux critères de très haut risque avec: <ul style="list-style-type: none"><li>• Risque CV à 10-ans <math>&lt; 5\%</math> en utilisant le SCORE2-Diabetes</li></ul>



## SCORE2-Diabetes : estimation du risque de maladie cardiovasculaire sur 10 ans

Le SCORE2-Diabetes intègre des informations sur les facteurs de risque CV conventionnels (c'est-à-dire l'âge, le statut tabagique, la pression artérielle systolique, et le cholestérol total et le cholestérol HDL) avec des informations spécifiques au diabète (par exemple, l'âge du diagnostic du diabète, HbA1c, et DFG) (figure1). Ce modèle est calibré pour quatre groupes de pays (risque cardiovasculaire : faible, modéré, élevé, et très élevé) en utilisant une méthodologie similaire à celle des Directives de l'ESC sur la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique (figure2).

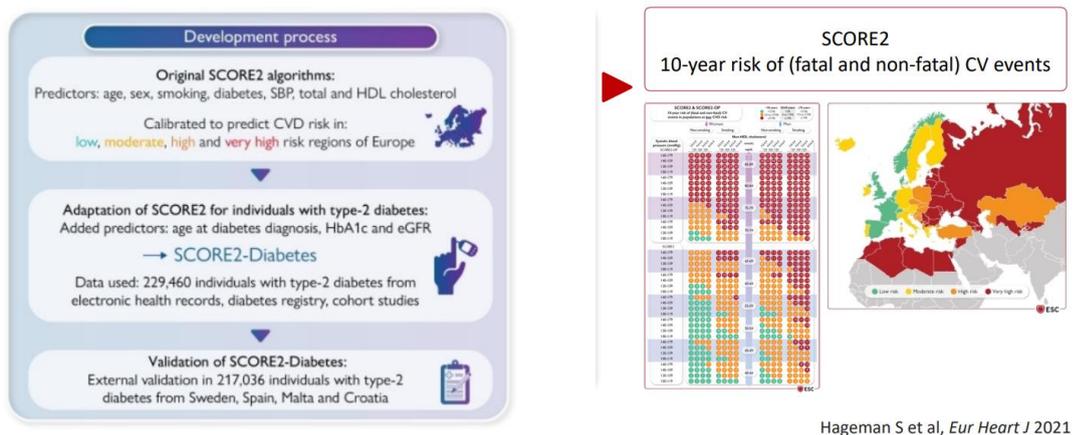
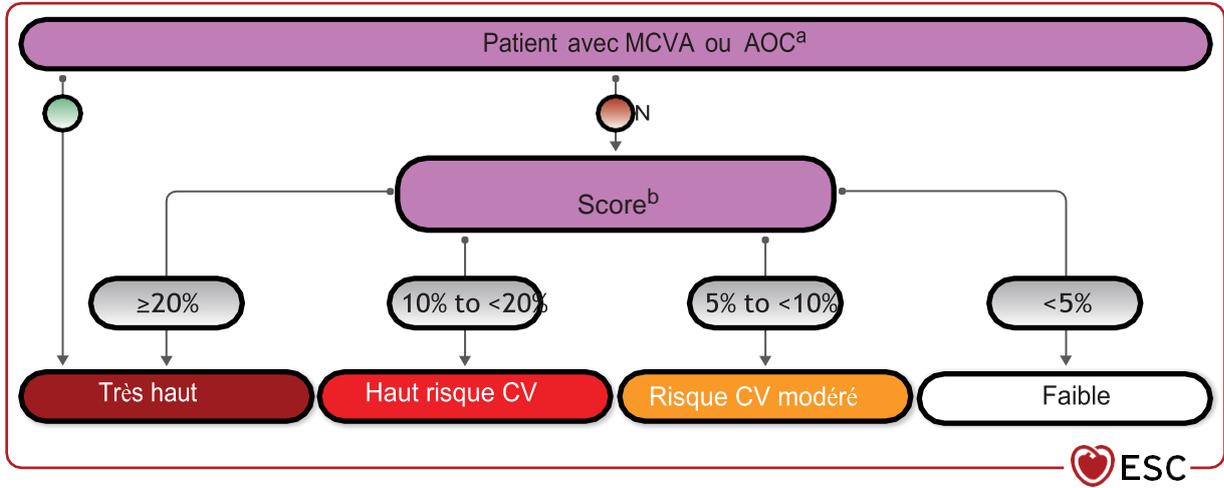


Figure 1 : SCORE 2-Diabète

Les modèles précédents, tels que ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation) ou DIAL (Diabetes lifetime-perspective prediction), ont été suggérés pour estimer le risque CV chez les patients atteints de diabète. Cependant, ces modèles ont certaines limites pour une utilisation en Europe, car ils ne permettent pas de variations substantielles du risque à travers les pays, ce qui signifie qu'ils peuvent mal estimer le risque dans ces circonstances. De plus, ces modèles ont été développés à partir d'un ensemble restreint d'études et n'ont pas été systématiquement « recalibrés » (c'est-à-dire adaptés statistiquement) aux taux actuels de MCV, ce qui signifie qu'ils ne sont pas idéaux pour une utilisation dans les populations européennes contemporaines.



AOC : atteinte d'organes cibles ; RACU : rapport albumine/créatinine urinaire. Les atteintes graves d'organes cibles sont définies par un DFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, indépendamment de l'albuminurie ; ou un DFGe 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une microalbuminurie (RACU :30-300 mg/g ; stade A2) ; ou une protéinurie (RACU >300 mg/g ; stade A3) ; ou la présence d'une maladie microvasculaire dans au moins trois sites différents (par exemple, microalbuminurie (stade A2) plus rétinopathie plus neuropathie).

Figure2 : Catégories de risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2



En général, aucun score de risque n'est universellement applicable, et le SCORE2-Diabète doit être utilisé pour guider les cliniciens et les patients afin de susciter la prise de décision conjointe pour envisager le traitement, son intensité et éventuellement des interventions supplémentaires pour prévenir les MCVA (telles que les thérapies hypolipémiantes ou les inhibiteurs de SGLT2 et/ou les GLP-1 RAs). Cependant, les seuils de risque à 10 ans ne sont donnés qu'à titre indicatif et d'autres caractéristiques des patients peuvent conduire à des décisions de traiter ou non indépendamment de ces seuils.

Tableau 2 : Estimation du risque Cardiovasculaire chez les patients diabétiques

Recommandations d'estimation du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques	Classe	Niveau
Il est recommandé de dépister l'atteinte d'organe cible chez les patients diabétiques	I	A
Il est recommandé d'évaluer les antécédents médicaux et la présence de symptômes évocateurs de MCVA chez les patients diabétiques.	I	B
Chez les patients atteints de DT2 sans MCVA symptomatique ou AOC sévère <sup>c</sup> , il est recommandé d'estimer le risque de MCV à 10 ans à l'aide de SCORE2-Diabetes.	I	B

MCVA : maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ; DFG, débit de filtration glomérulaire estimé ; SCORE2-Diabetes, score de risque de MCVA à 10 ans spécifique au diabète de type 2 ; DT2 : diabète sucré de type 2 ; AOC : atteinte d'organes cibles ; RACU : rapport albumine/créatinine urinaire.

c : Les atteintes graves d'organes cibles sont définies par un DFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, indépendamment de l'albuminurie ; ou un DFGe 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une microalbuminurie (RACU :30-300 mg/g ; stade A2) ; ou une protéinurie (RACU >300 mg/g ; stade A3) ; ou la présence d'une maladie microvasculaire dans au moins trois sites différents (par exemple, microalbuminurie (stade A2) plus rétinopathie plus neuropathie).

Le SCORE2-Diabète concerne les patients âgés de ≥40 ans. Chez les patients atteints de DT2 sans MVA et/ou AOC sévère, âgés de moins de 40 ans, les facteurs de risque de MCVA doivent être évalués au cas par cas.



## II. Importance du dépistage de l'insuffisance cardiaque et l'atteinte rénale

### 1. Insuffisance cardiaque et Diabète

L'insuffisance cardiaque est l'une des manifestations initiales les plus courantes des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de DT2 et peut se présenter sous la forme d'une HFpEF, HFmrEF ou d'une HFrEF. Les facteurs de risque de développer une insuffisance cardiaque sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Facteurs de risque de développement d'insuffisance chez les patients avec diabète

Cardiac risk factors	Ischaemic heart disease Myocardial infarction Hypertension Valvular heart disease Arrhythmias
Non-cardiac risk factors	Age Chronic kidney disease Increased body mass index Longer duration of diabetes Smoking Alcohol excess

© ESC 2023

Le diabète est associé à un risque plus élevé d'effets indésirables chez les patients atteints d'IC.

Ainsi, la mortalité CV est également 50 à 90 % plus élevée chez les patients atteints d'IC et de diabète que chez les patients atteints d'IC sans diabète, quel que soit le phénotype de l'IC. De ce fait, ces recommandations soulignent l'importance d'un dépistage systématique d'IC chez les patients diabétiques en proposant un algorithme diagnostique ( figure 3 ).

Le dosage des peptides natriurétique est recommandé en classe IB dès que le diagnostic d'IC est suspecté.

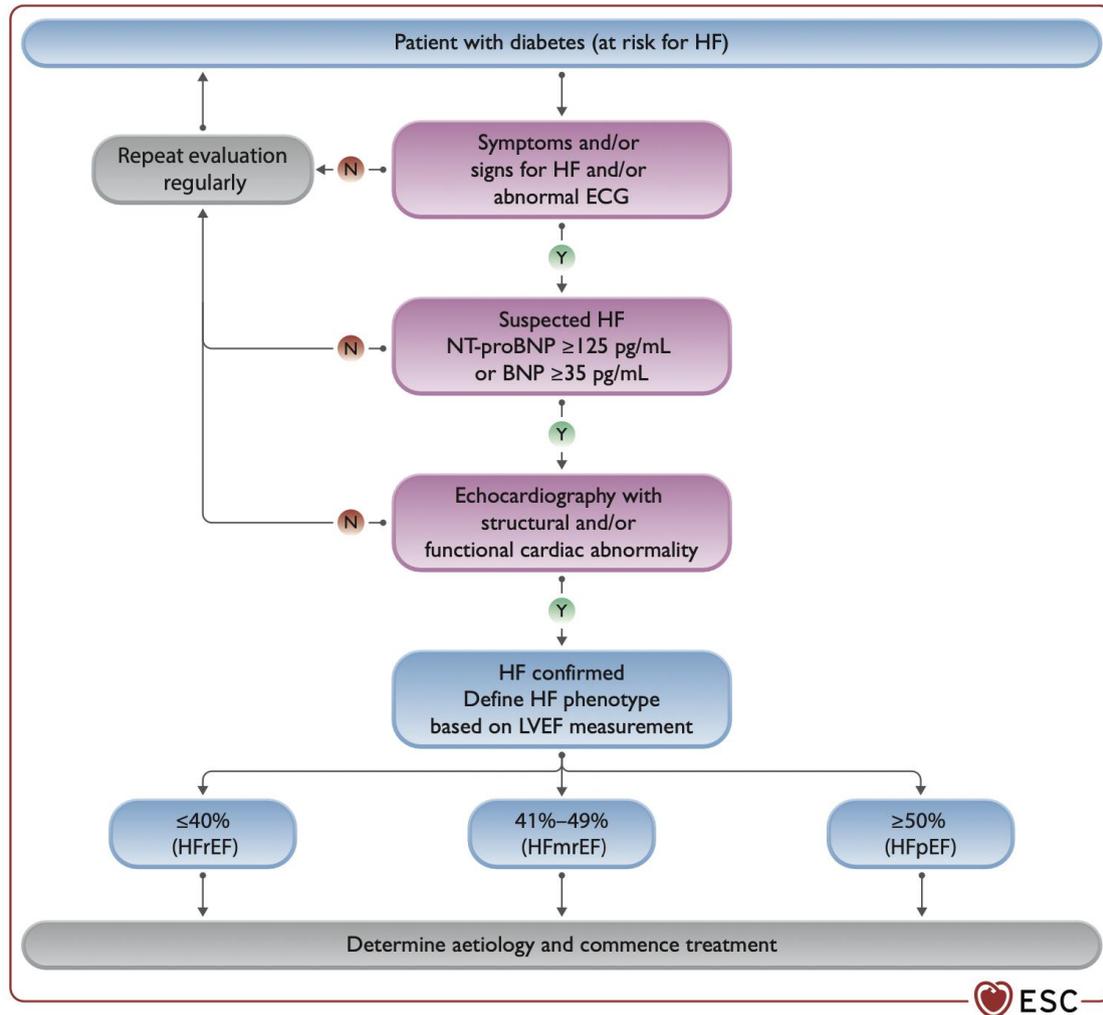


Figure 3 : Algorithme de diagnostic de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques. BNP, B-type natriuretic peptide; ECG, electrocardiogram; HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

#### Prise en charge thérapeutique de l'IC:

##### *HF-rEF / IC à FEVG réduite < 40%*

Les 4 piliers du traitement de HF-rEF sont recommandés en classe I-A, incluant les ARNI/IEC, I-SGLT2, B-Bloquants et les MRA, pour réduire la mortalité et le taux d'hospitalisation pour IC aigue.

Une stratégie intensive d'introduction rapide de ces médicament dès la phase initiale d'hospitalisation pour IC aigue est recommandée en classe IB suite aux données positive de STRONG-HF.

Les autres stratégies thérapeutiques sont aussi indiquées de façon similaire à toute FF-rEF indépendamment de la présence du diabète.

##### *HF-pEF / HF-mrEF*

L'empagliflozine ou la dapagliflozine sont recommandées dans patients avec DT2 et FEVG > 40 %



(HFmrEF et HFpEF) pour réduire le risque d'hospitalisation ou de décès d'origine CV en classe I-A

### Médicaments hypoglycémiants et Insuffisance cardiaque

Une méta-analyse de six essais portant sur quatre inhibiteurs du SGLT2 chez des patients atteints de DT2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program [deux essais], DECLARE-TIMI-58, CREDENCE, VERTIS CV) a démontré une réduction de 32 % des Hospitalisation pour insuffisance cardiaque, sans hétérogénéité entre les essais ; l'effet sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque était indépendant d'antécédent de maladie cardiovasculaire (MCV).

De ce fait, les I-SGLT2 (empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine, ertugliflozine ou sotagliflozine) sont recommandés chez les patients atteints de DT2 présentant de multiples facteurs de risque de MCV ou de MCV établie afin de réduire le risque d'hospitalisation pour IC en classe IA.

Le reste des recommandations sont présentées sur la figure 4.

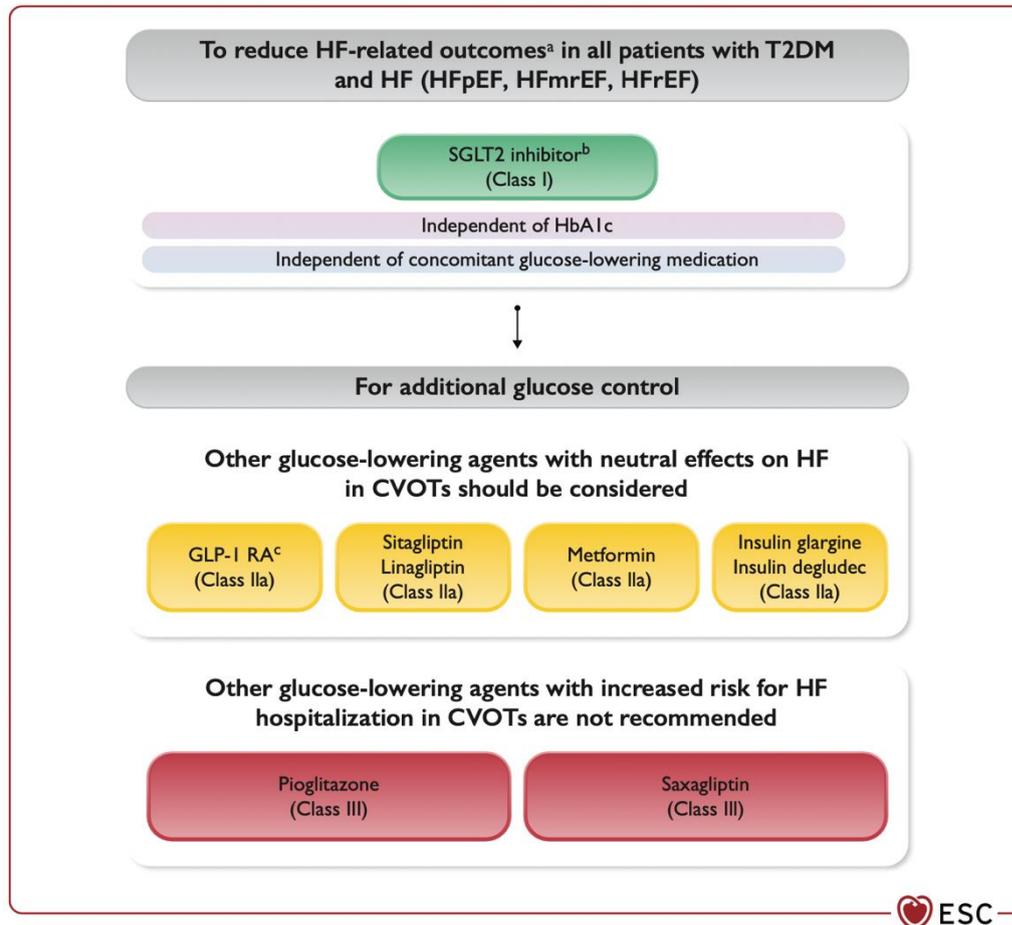


Figure 4 : Traitement hypoglycémiant des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et de diabète de type 2.

## 2. Maladie Rénale chronique (MRC) et Diabète

### *Principaux changements apportés/ Key messages :*

- I-SGLT2 – des preuves d'efficacité encore plus claires, même à faible DFG
- Finerénone = une nouvelle option thérapeutique chez les patients au stade d'albuminurie
- Mettre l'accent sur les agents hypoglycémiant qui réduisent le risque
- Commencez les traitements tôt (n'attendez pas les néphrologues)

### *Dépistage de la MRC*

Il est recommandé que les patients diabétiques soient systématiquement dépistés pour une maladie rénale en évaluant le DFG défini par le CKD-EPI et le Rapport Albumine/créatinine urinaire sur échantillon « RAC » ( Classe I-B).



L'IRC est définie comme des anomalies de la structure ou de la fonction rénale, présentes pendant > 3 mois, ayant des implications sur la santé. Elle est classée principalement par catégories de débit de filtration glomérulaire (DFG) et d'albuminurie selon la classification de KDIGO ( Tableau 4)

Tableau 4: Classification KDIGO par catégories de taux de filtration glomérulaire et du rapport albumine/créatinine urinaire avec le risque en couleur de passer en hémodialyse

eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Albuminuria categories (albumin:creatinine ratio spot urine)			Increasing risk ↓
	A1 (<3 mg/mmol)	A2 (3–30 mg/mmol)	A3 (>30 mg/mmol)	
G1 (≥90)	No CKD	G1 A2	G1 A3	Increasing risk ↓
G2 (60–89)	No CKD	G2 A2	G2 A3	
G3a (45–59)	G3a A1	G3a A2	G3a A3	
G3b (30–44)	G3b A1	G3b A2	G3b A3	
G4 (15–29)	G4 A1	G4 A2	G4 A3	
G5 (<15)	G5 A1	G5 A2	G5 A3	
Increasing risk →				

Green = low risk; yellow = medium risk; orange = high risk; red = very high risk.

( Vert :Risque faible, Rouge : très haut risque (~150× ))

*Prise en charge pharmacologique pour réduire le risque cardiovasculaire ou rénale chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale chronique*

Les sujets diabétiques ayant une maladie rénale chronique doivent recevoir un traitement par statines visant à réduire le RCV et un traitement à dose maximale tolérée par IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ou par ARA-II (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) visant à réduire le risque d'insuffisance rénale » (classe I pour les deux)

Parallèlement, d'autres traitements permettent de réduire les deux risques simultanément chez ces patients : un agoniste du GLP-1 R en cas de DFGe >15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, un inhibiteur du SGLT2 (canagliflozine, empagliflozine ou dapagliflozine) lorsque le DFGe ≥20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

En parallèle, suite aux données prometteuses de **FIDELIO-DKD** et **FIGARO-DKD**,

la Finerénone est introduite comme une nouvelle option thérapeutique en classe I A, initiée en complément aux IEC ou ARAII chez les diabétique type 2 avec DFG >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et un RAC ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g), ou DFG 25–60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> avec RAC ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) pour réduire les événements CV et l'insuffisance rénale ( figure 5).

Il est aussi important de rappeler que l'utilisation combinée d'un ARAII avec un IEC n'est pas recommandée ( classe III B)

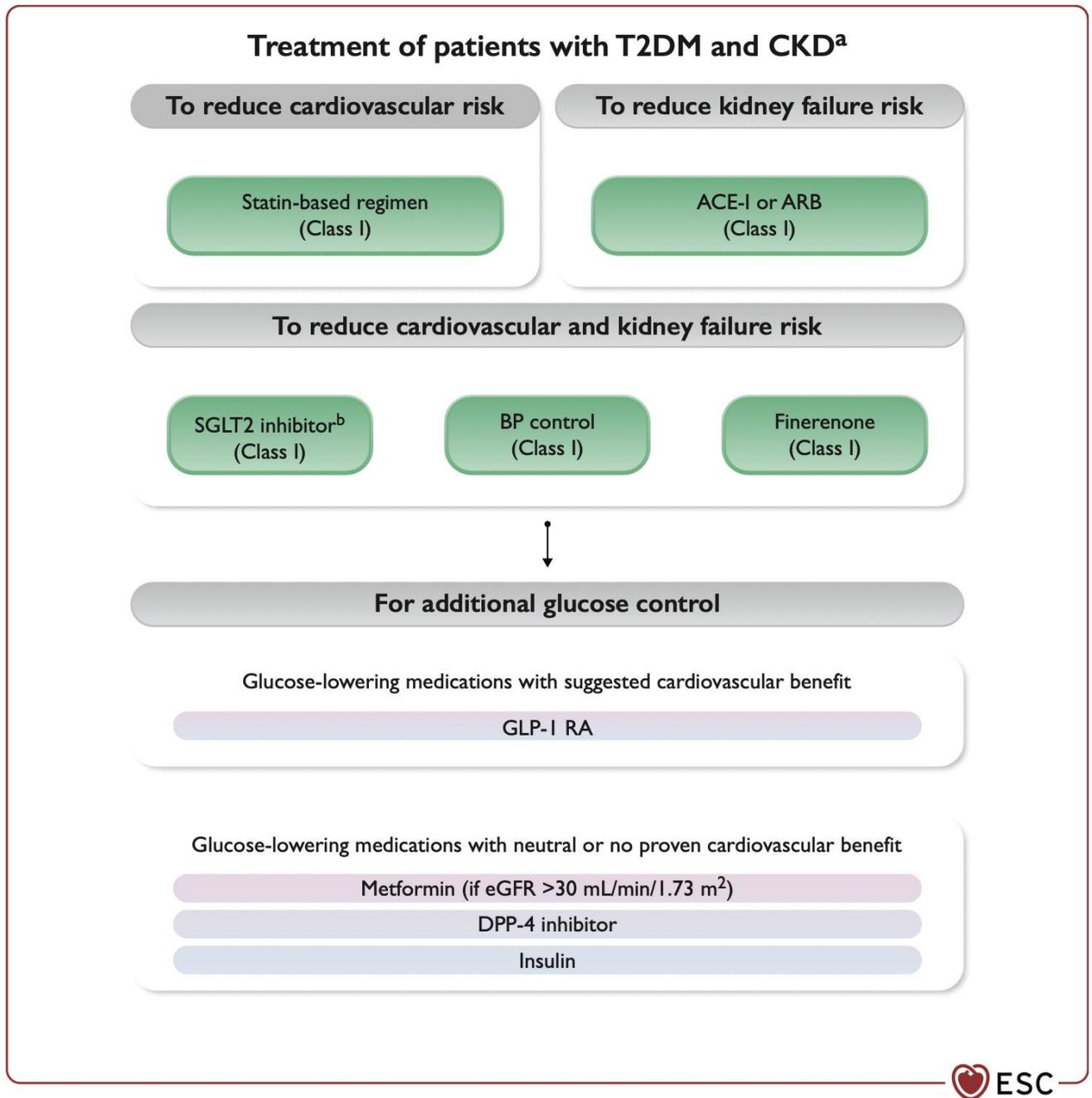


Figure 5 : Prise en charge pharmacologique pour réduire le risque cardiovasculaire ou rénale chez les diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale chronique.



### **III. Instauration d'une prise en charge thérapeutique individualisée selon le risque cardiovasculaire en termes d'objectifs et de moyens thérapeutiques.**

#### **A. Traitement anti-diabétique.**

La prise en charge du diabète est simplifiée dans ces dernières recommandations et dépend finalement d'un paramètre qui est la présence ou non d'une maladie cardiovasculaire due à l'athérosclérose (ASCVD). Cette approche est basée sur les dernières Meta-analyses apportant des preuves solides sur la réduction des événements cardiovasculaires par les agonistes GLP1 et les antagonistes SGLT2.

##### **1. Patients associant diabète et ASCVD.**

Chez ces patients ; indépendamment des objectifs thérapeutiques en matière de HbA1c ou de chiffres glycémiques et quel que soit le traitement Anti-diabétique associé, un traitement par les antagonistes du récepteur SGLT2 ou par les agonistes GLP1 est recommandé Classe 1 et niveau de preuve A.

Si le besoin de renforcer le contrôle du diabète existe la molécule à considérer sera la Metformine en premier lieu avec un moindre niveau de preuve. L'usage de la pioglitazone avec des preuves mitigées : effet protecteur des infarctus et AVC mais non de l'insuffisance cardiaque est moins encouragé.

Un classement des traitements antidiabétiques à associer est proposé selon d'abord leur effet protecteur d'événements cardiovasculaires et selon leur sécurité (non-aggravation du risque d'événements cardiovasculaires) voir figure 6.

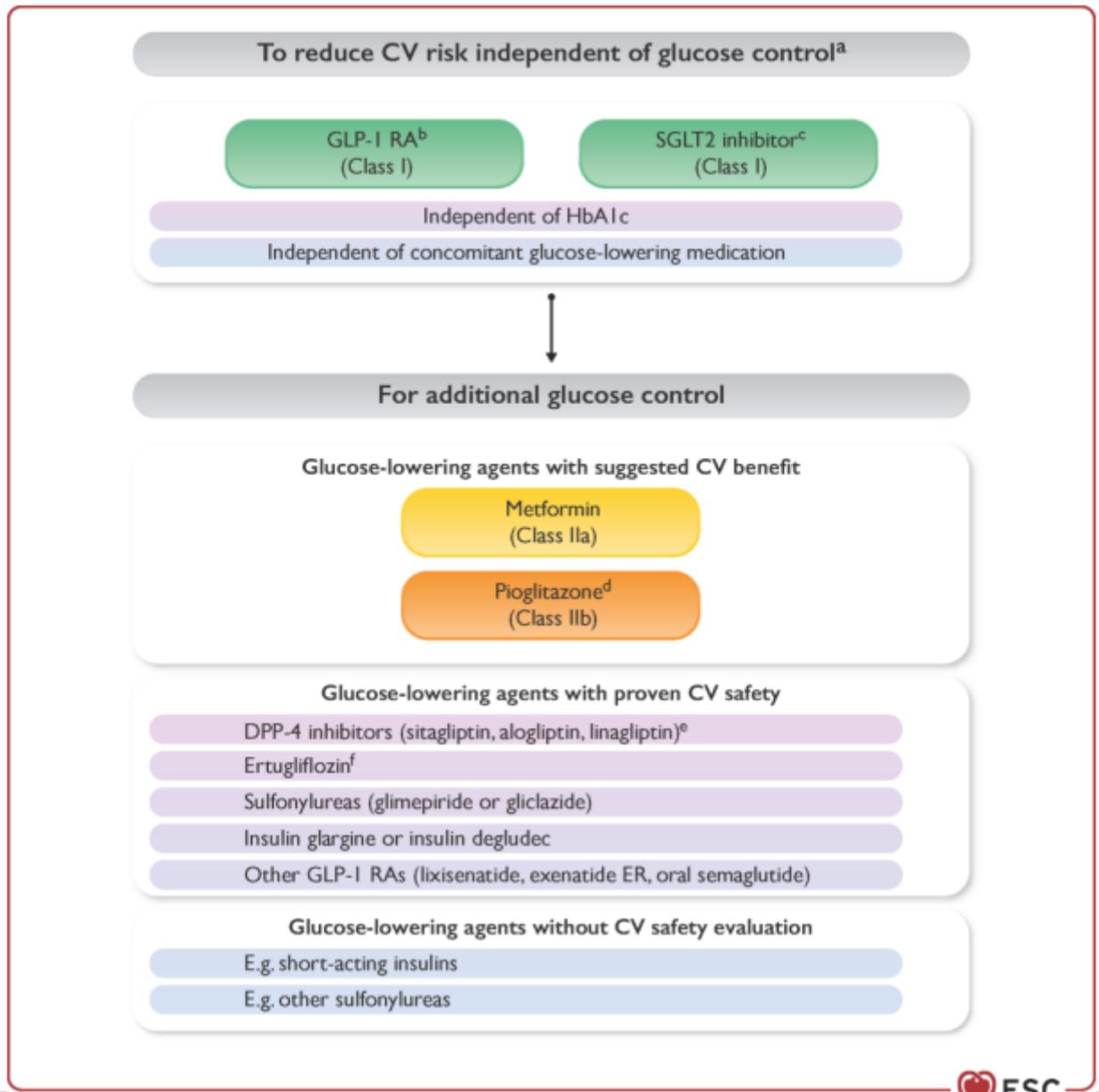


Figure 6: Classement des traitements à associer pour le contrôle de la glycémie selon leur bénéfice et leur sécurité en terme de protection des évènements cardiovasculaire et leur sécurité

## 2. Patients diabétiques sans ASCVD.

Chez cette catégorie de patients peu de preuves existent et les recommandations sont un consensus d'experts. La metformine est à considérer chez les patients à bas risque et à risque modéré. Chez les patients à haut et très haut risque n'ayant pas d'ASCVD la Metformine, les Agonistes GLP1 et les antagonistes SGLT2 sont à discuter.

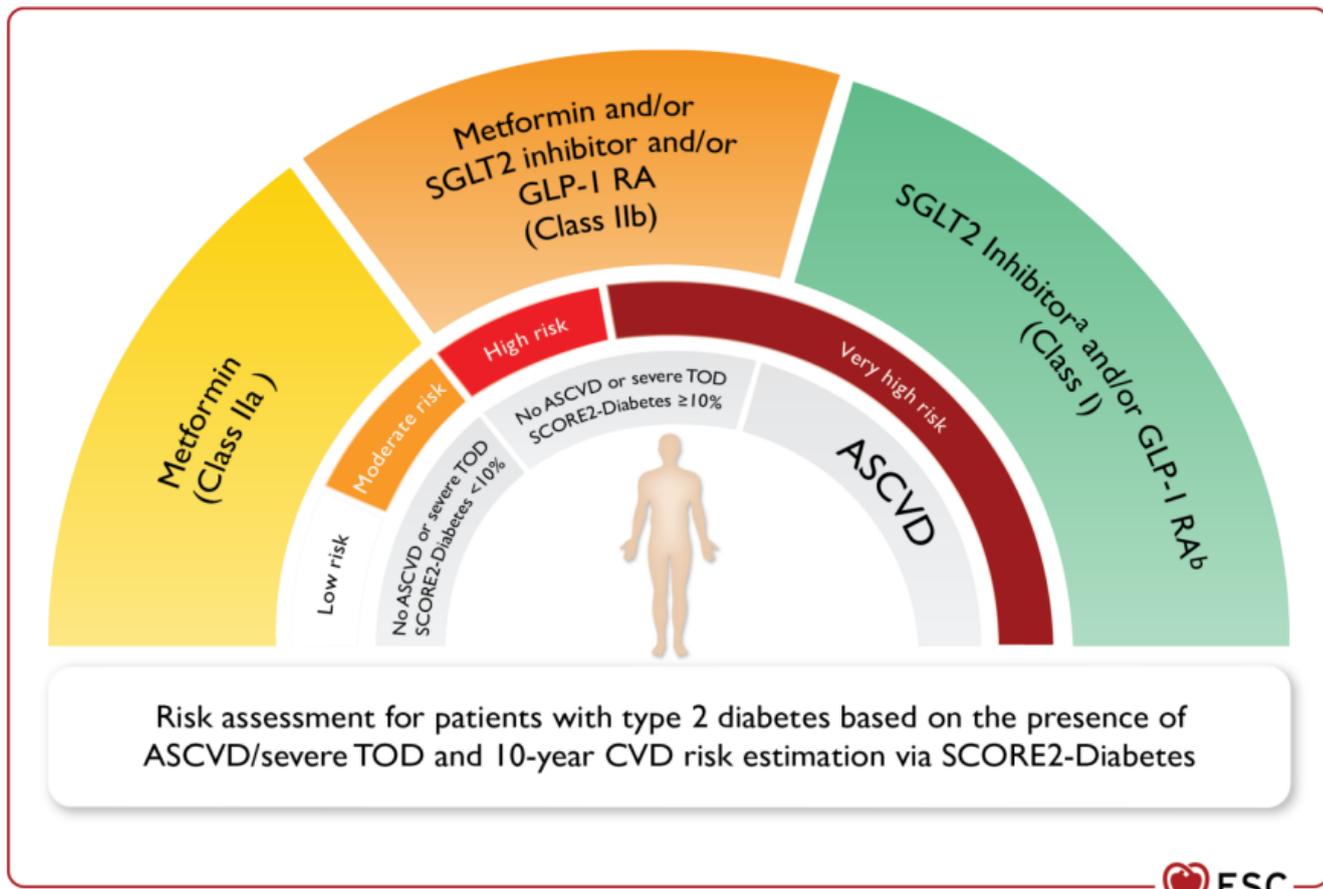


Figure 7: Stratification du risque CV chez les patients diabétiques et traitement antidiabétiques recommandés.

## B. Traitement anti-thrombotique.

### 1. Patients sans antécédent d'ASCVD symptomatique ou de revascularisation.

Après la publication d'une méta-analyse récente sur plus de 15000 patients montrant un bénéfice en termes de protection du risque cardiovasculaire similaire au risque de saignement de l'aspirine vs placebo ; la place de l'Aspirine à reculer dans la prévention cardiovasculaire primaire. Elle peut être considérée en l'absence de contre-indications.

### 2. Patients aux antécédents de SCA SCC ou artérite des membres inférieurs mais sans indication à un traitement anticoagulant.

Les schémas thérapeutiques n'ont pratiquement pas changé pour ces patients. On retrouve les 6 mois de DAPT après SCC revascularisé en percutané et les 12 mois de DAPT après tout SCA, avec une indication de prolonger jusqu'à 3 ans si le risque hémorragique est faible par rapport au risque thrombotique en cas d'angioplastie (Figure 8 ).

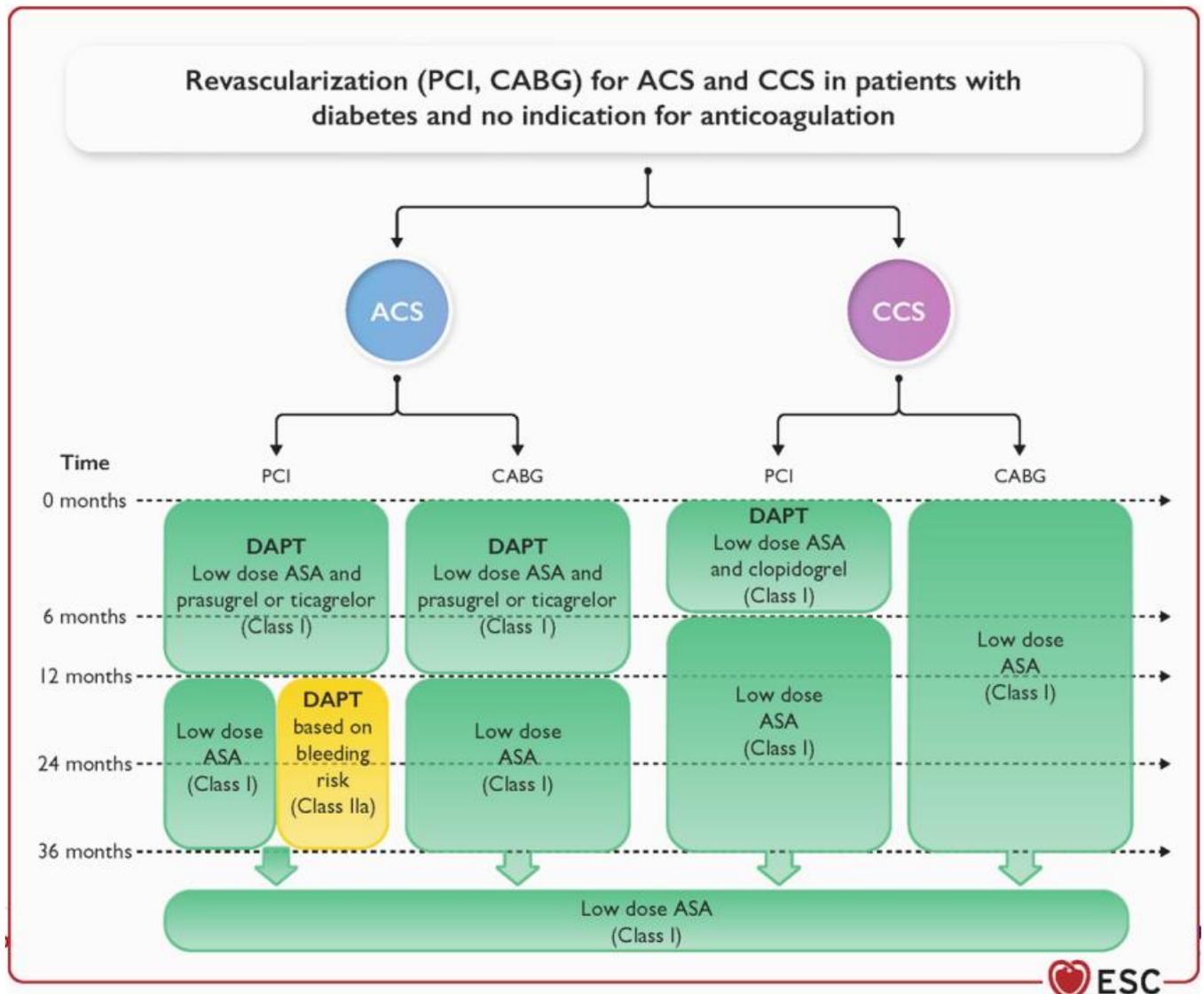


Figure 8 : Schémas thérapeutiques des traitement anti-thrombotique chez les patient avec diabète et maladie coronaire.

L'association de faible dose de rivaroxabon et d'aspirine pour les patients avec artérite est à considérer en absence de haut risque hémorragique.

### 3. Patients aux antécédent d'ASCVD ou de revascularisation avec indication à un traitement anticoagulant.

La triple thérapie associant aspirine clopidogrel et AOD ; qui sont préférés aux AVK dans cette indication, est recommandée pour une semaine après une angioplastie qu'elle soit faite pour un SCA ou un SCC qui sera poursuivie par un AOD et un seul anti-agrégant plaquettaire. La prolongation de cette triple thérapie est à considérer jusqu'à un mois si le risque thrombotique l'emporte sur le risque



hémorragique. Cette prolongation reste un consensus d'expert et devient discutable au-delà d'un mois.

#### **4. Prévention du saignement gastrointestinal sous monothérapie ou association de traitement antithrombotique.**

Des éléments de réponse sont apportés par deux essais randomisés. Celui de Ran WA et al. Qui démontre un bénéfice de l'association d'un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) avec l'apixaban, le rivaroxaban ainsi que la warfarine. Le deuxième essai qui est une étude endoscopique de Han Y et al qui démontre l'augmentation du risque d'hémorragie gastrointestinale par une DAPT versus une monothérapie. Ce qui a justifié une recommandation IA pour l'usage d'un IPP avec une DAPT, une recommandation IIaA pour l'association d'un IPP avec un anticoagulant ou un traitement antiagrégant seul. L'association de l'esomeprazole et de l'omeprazole avec le clopidogrel est contre-indiqué.