UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2015

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Complications liées au diabète et évaluation du risque de futur événement cardio-vasculaire chez des patients diabétiques de type 2, revue de la littérature et revue des cas suivis aux Hôpitaux Universitaires de Genève

Gariani, Karim

How to cite

GARIANI, Karim. Complications liées au diabète et évaluation du risque de futur événement cardio-vasculaire chez des patients diabétiques de type 2, revue de la littérature et revue des cas suivis aux Hôpitaux Universitaires de Genève. Doctoral Thesis, 2015. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:46162

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:46162
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:46162

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de *médecine Clinique*
Département des spécialités de médecine
Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition

Thèse préparée sous la direction du Professeur Richard James

" Complications liées au diabète et évaluation du risque de futurs événements cardio-vasculaires chez des patients diabétiques de type 2, revue de la littérature et revue des cas suivis aux Hôpitaux Universitaires de Genève "

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Karim GARIANI

Genève (GE)

Thèse n° 1079

Genève
2014

Complications liées au diabète et évaluation du risque de futur événement cardio-vasculaire chez des patients diabétiques de type 2, revue de la littérature et revue des cas suivis aux Hôpitaux Universitaires de Genève

Gariani, Karim

Service de médecine interne générale, Hôpitaux Universitaires de Genève

Abstract

Ce travail se divise en deux parties avec dans la première partie une revue de la littérature des complications liées au diabète, leurs pathogénèses et leurs prise en charge. Dans la deuxième partie, ce travail analyse les caractéristiques cliniques et biologiques de patients diabétiques de type 2 suivis de manière ambulatoire à la consultation du service de diabétologie aux hôpitaux universitaires de Genève entre 1999 et 2009.

L'examen rétrospectif des dossiers de 327 patients diabétiques suivis aux hôpitaux universitaires de Genève a mis en évidence un IMC à 29.6 (kg/m^2), une Hb1Ac à 8.7%. Concernant les traitements médicamenteux les anti-diabétiques majoritairement prescrits sont les biguanides (49.2%) suivi par les sulfonylurées (28.7%). L'insulinothérapie quant à elle était administrée chez 31.9% des patients. Le taux d'antécédents personnels de maladies cardio-vasculaires était de 14.7% et celui d'antécédents cardio-vasculaires familiaux de 10.7%. Le risque d'évènement cardio-vasculaire a été évalué à l'aide de plusieurs scores. L'évaluation de ce risque avec le score de Framingham a mis en évidence un risque de 65.3% d'évènements cardio-vasculaires à 10 ans dans cette population. Ceci indique que les cliniciens doivent être attentifs dans la prise en charge des facteurs de risques cardio-vasculaires chez les patients diabétiques

Tables des matières

Partie 1

1. Introduction
    - 1.1 Généralités
        - 1.1.1 Définition du diabète
        - 1.1.2 Epidémiologie
        - 1.1.3 Critères diagnostiques
        - 1.1.4 Classification du diabète
    - 1.2 Diabète de type 1
        - 1.2.1 Définition, épidémiologie et hypothèses physiopathologiques
        - 1.2.2 Présentation clinique
    - 1.3 Diabète de type 2
        - 1.3.1 Définition, épidémiologie et hypothèses physiopathologiques
        - 1.3.2 Présentation clinique
2. Les complications du diabète
    - 2.1 Les complications aiguës
        - 2.1.1 Décompensation diabétique acido-cétosique
        - 2.1.2 Décompensation diabétique hyperosmolaire
        - 2.1.3 L'hypoglycémie
    - 2.2 Les complications chroniques
        - 2.2.1 Micro-angiopathies
            - A) Rétinopathie diabétique
            - B) Néphropathie diabétique
            - C) Neuropathie diabétique
        - 2.2.2 Macro-angiopathies
            - A) Maladie coronarienne
            - B) Accident cérébro-vasculaire
            - C) Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
3. Traitements du diabète
    - 3.1 Mesures hygiéno-diététiques
    - 3.2 Traitements anti-diabétiques oraux
    - 3.3 Insulinothérapie
4. Scores de risque cardio-vasculaire
    - 4.1 Introduction
    - 4.2 Score de Framingham
    - 4.3 Score UKPDS
    - 4.4 Score PROCAM
    - 4.5 Score AGLA

Partie 2

5. Analyse rétrospective des patients diabétiques ayant consultés dans le service de diabétologie aux Hôpitaux Universitaires de Genève

- **5.1 But**
- **5.2 Méthode**
- **5.3 Résultats**
- **5.4 Discussion**
- **5.5 Limites de l'étude**

6.Conclusion

7.Remerciements

8.Bibliographie

Abréviations

ADA : American Diabetes Association

AGEs : Advanced Glycation End-products

AGLA : groupe de travail Lipides et Athérosclérose

Anti-GAD : anticorps anti - Glutamate décarboxylase

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : Accident vasculaire cérébral

BB : Béta-bloquant

CPT-I : Carnitine palmitoyltransferase I

CV : cardio-vasculaire

DCCT :The Diabetes Control and Complications Trial

DGF : débit de filtration glomérulaire

EASD : European Association for the Study of Diabetes

eNOS : endothelial nitric oxide synthase

HB1Ac : hémoglobine glyquée

HLA : Human Leucocyte Antigen

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IM : Infarctus du myocarde

IPS : index de pression systolique

IRC : insuffisance rénale chronique

NO : Nitric Oxide

ND : Néphropathie diabétique

NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program

NSTEMI : Infarctus myocardique sans élévation **PF-4 : Platelet factor 4**

RAA : rénine angiotensine aldostérone

RD : Rétinopathie diabétique

SCA : syndrome coronarien aigu

SCORE : Systematic Coronary Risk Evaluation

SNA : système nerveux autonome

STEMI : Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST

TA : tension artérielle

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

Partie 1

1. INTRODUCTION

1.1.1 Définition du diabète

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline et/ou d'une résistance à l'insuline. Il en résulte une anomalie du métabolisme des hydrates de carbones, des lipides et des protéines.

Les symptômes d'une hyperglycémie marquée sont une polyurie, une polydipsie, une perte de poids et parfois une hyperphagie et une vision trouble. L'hyperglycémie chronique peut entraîner un défaut de croissance et une susceptibilité aux infections. Les décompensations acido-cétosiques ou hyperosmolaires sont des conséquences menaçants la vie chez un patient avec un diabète mal contrôlé. Si l'on trouve la première description des symptômes présentés par des patients diabétiques chez les Egyptiens aux alentours de 1550 av J.-C., les Indiens sont, vers 150 av J.-C., les premiers à donner une description de deux types de diabètes sucrés. Il faudra toutefois attendre la fin du XIXe siècle pour voir apparaître une division claire du diabète sucré en deux grandes catégories. Dans la première, on trouve des patients jeunes, minces avec des valeurs tensionnelles normales et un début brutal des symptômes. Dans la deuxième au

contraire, les patients sont plus âgés, obèses, hypertendus et présentent une apparition de la maladie de manière plus insidieuse[1]. Les complications à long terme se divisent en deux types d'atteintes : micro-vasculaire et macro-vasculaire touchant les yeux, les vaisseaux sanguins, les reins et le système neurologique.

1.1.2 Epidémiologie

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié en 1997 un rapport sur l'épidémie mondiale de diabète actuelle et future. Au niveau mondial, le nombre de diabétiques était de 30 millions en 1985, de 177 millions en 2000 et atteindra au moins 350 millions d'ici à 2025 [2]. La prévalence du diabète est en constante augmentation avec une estimation pour la Suisse d'environ 300 000 personnes atteintes, soit une personne sur vingt environ. L'étude lausannoise CoLaus qui a inclus plus de 6000 personnes âgées entre 35 et 75 ans montre une prévalence du diabète de 6,6% [3].

1.1.3 Critères diagnostiques

De nouveaux critères diagnostiques ont été établis en 2010 par l'American Diabetes Association (ADA) modifiant ceux déjà établis en 2003 et 1997[4]. Le diagnostic est basé sur une des 4 anomalies suivantes :

1) Une valeur d'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) ≥ 6.5%. Le test doit être effectué dans un laboratoire utilisant la méthode National glycohemoglobin standardiazation program (NGSP)

2) Une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l (≥126 mg/dl) (sans apports caloriques depuis au moins 8 heures)

3) Une glycémie ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl) après un test oral de tolérance au glucose

4) Les symptômes classiques d'hyperglycémies (polydipsie, polyurie, perte de poids, vision troubles) et une glycémie ≥ 11 mmol/l quelques soit le moment de la journée

En l'absence d'hyperglycémie univoque, les tests 1 à 3 doivent être confirmés par une répétition du même test. Le choix du test utilisé reste à la discrétion du soignant.

1.1.4 Classification du diabète

Le diabète est classifié en 4 grands groupes selon son étiologie et sa physiopathologie :

- Le diabète de type 1, anciennement nommé insulino-dépendant, représente 5 à 10% de tous les individus avec un diabète et résulte d'une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Cette destruction mène à un déficit absolu en insuline qui prédispose à l'acido-cétose. La mise en évidence de différents anticorps anti- GAD (glutamate acide décarboxylase), anti-IA2 (protein tyrosine phosphatase IA2), anti-insuline et anti-îlot marqueurs d'un phénomène auto-immun est indicative pour un diabète de type 1A. Cette forme de diabète débute généralement durant l'enfance ou l'adolescence. Certains individus présentent aussi une insulinopénie et sont prompt à développer une acido-cétose mais ne présentent pas de phénomènes auto-immuns. Ils sont classifiés comme type 1B dit idiopathique.
- Le diabète de type 2, anciennement nommé non-insulino-dépendant, représente entre 90 et 95% des personnes diabétiques. Il se caractérise par un degré variable de défaut de sécrétion d'insuline et de résistance à l'insuline. Cette forme de diabète est souvent associée à une obésité et apparaît le plus fréquemment à l'âge adulte.
- Autres types spécifiques, cette entité regroupe une grande variété d'étiologies : anomalie génétique des cellules β ou des récepteurs à l'insuline, maladies du

pancréas exocrine, endocrinopathies, diabète induit par des médicaments, lié à une infection et syndromes génétiques.

- Le diabète gestationnel, il apparaît ou est mis en évidence au cours de la grossesse et disparaît après la naissance de l'enfant[4].

Classification étiologique du diabète selon l'ADA

1. Diabète de type 1 (destruction des cellules β, résultant généralement en un déficit absolu en insuline) A. médiation auto-immune B. idiopathique
2. Diabète de type 2 (résistance à l'insuline et/ou défaut de sécrétion en insuline)
3. Autres types spécifiques A. Défauts génétiques de la fonction de la cellule β (MODY) B. Défauts génétiques de l'action de l'insuline (diabète lipo-atrophique) C. Atteintes du pancréas exocrine (néoplasie pancréatique, hémochromatose, alcoolisme chronique) D. Endocrinopathies (Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie) E. Médicaments (glucocorticoïde) F. Infections (cytomégalovirus) G. Formes non communes de diabète immunomédié (Stiff-man syndrome) H. Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète (syndrome de Down)
4. Diabète gestationnel

1.2 Diabète de type 1

1.2.1 Définition, épidémiologie et hypothèses physiopathologiques

Le diabète de type 1, avec une prévalence estimée entre 5 à 10% parmi les diabétiques, est caractérisé par une destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans au niveau du pancréas. Les marqueurs sanguins de ce phénomène auto-immun sont multiples et comprennent notamment les anticorps anti-îlot, anti-insuline et anti-GAD. Un ou plusieurs de ces anticorps sont retrouvés chez environ 85 à 90% des individus diabétiques de type 1 au moment de la mise en évidence de l'hyperglycémie et correspondent au diabète de type 1A. Les individus présentant les caractéristiques cliniques du diabète de type 1 et ne possédant pas ces anticorps sont classés en idiopathique ou type 1B.

Le diabète de type 1 semble apparaître chez des personnes possédant une prédisposition génétique, mais une étude menée chez des jumeaux homozygotes montre une concordance qui est seulement de 30 à 50 %[5]. Ceci parle en faveur d'une participation importante de facteurs environnementaux encore mal définis (viraux, toxiques, nutritionnels) dans la survenue du diabète. Deux régions chromosomiques sont actuellement connues pour être associées avec la survenue du diabète de type 1 : la région codant pour le Human Leucocyte Antigen (HLA) sur le chromosome 6p21 (IDDM-1), et la région codant pour le gène de l'insuline qui se trouve sur le chromosome 11p15 (IDDM-2)[6].

1.2.2 Présentation Clinique

L'histoire naturelle du diabète de type 1 comprend 4 étapes distinctes :

1) Une phase pré-clinique caractérisée par une destruction progressive auto-immune de la cellule β causant une réduction progressive de la sécrétion d'insuline. Cette phase peut durer plusieurs mois à plusieurs années
2) Apparition clinique du diabète
3) Phase de rémission transitoire appelée lune de miel
4) Diabète établi associé aux complications aiguës et chroniques

Dans les pays industrialisés, 20 à 40% des patients diabétiques de type 1 âgés de moins de 20 ans se présentent initialement en acido-cétose[7]. Les facteurs associés à une présentation clinique initiale plus grave sont : un âge jeune, un sexe féminin, un niveau socio-économique bas, l'absence d'histoire familiale de diabète et le HLA-DR4[8]. Les patients les plus jeunes présentent au moment du diagnostic des symptômes plus sévères, car le taux de destruction des îlots de Langerhans est supérieur. Les enfants de moins de 7 ans présentent en moyenne au moment du diagnostic une destruction de 80% des îlots et les enfants de 7 à 14 ans et de plus de 14 ans respectivement 60% et 40%.[9] L'acido-cétose diabétique est un événement que l'on peut prévenir en raison de l'apparition des symptômes typiques que sont la polyurie, la polydipsie et la perte de poids apparaissant souvent 2 à 4 semaines avant le diagnostic. Les patients au moment du diagnostic de diabète de type 1 sont dans la très grande majorité tous hospitalisés même si une tendance existe actuellement pour les cas les plus stables à privilégier une

prise en charge en ambulatoire dans des centres de traitement et d'éducation spécialisés.[10]

1.3 Diabète de type 2

1.3.1 Définition, épidémiologie et hypothèses physiopathologiques

Le diabète de type 2 apparaît de manière générale à l'âge adulte chez des individus présentant souvent une obésité et constitue environ 90% de la totalité des cas de diabète. Il est dû à un défaut partiel de sécrétion de l'insuline associé à une résistance à l'action de l'insuline dans les tissus périphériques, principalement les tissus musculaires et le foie.[11] La prévalence en Suisse est d'environ 5% de la population dont la moitié des cas ne sont pas diagnostiqués. Une prédisposition génétique est présente dans le diabète de type 2 et de façon bien plus importante que dans le diabète de type 1 avec une concordance de 90% chez des jumeaux homozygotes. La base génétique de cette prédisposition se révèle très complexe et n'est actuellement pas pleinement élucidée.

1.3.2 Présentation clinique

Dans le diabète de type 2 on observe, contrairement au diabète de type 1, souvent une phase asymptomatique d'hyperglycémie non diagnostiquée pouvant durer plusieurs années. La présence de complications microvasculaire et macrovasculaires n'est pas rare au moment du diagnostic de diabète de type 2. L'individu diabétique de type 2 présente souvent un tableau de syndrome métabolique comprenant un surpoids ou une obésité, une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie.

2. Les complications du diabète

2.1 Les complications aiguës

2.1.1 Décompensation diabétique acido-cétosique

L'acido-cétose diabétique se rencontre principalement dans le diabète de type 1 mais parfois aussi dans le type 2. L'acido-cétose diabétique est définie par une triade comprenant une hyperglycémie > de 11 mmol, une acidose métabolique à trou anionique augmenté avec un taux de bicarbonate inférieur à 15 mmol/L et une cétonémie.

Les principaux facteurs déclenchant d'une décompensation acido-cétosique sont une infection (principalement pulmonaire et urinaire), un événement CV tel qu'un infarctus du myocarde (IM) ou un accident vasculaire cérébral (AVC), un arrêt ou un traitement inadéquat du diabète, un abus d'alcool, une pancréatite ou une prise de glucocorticoïdes. [12, 13] . Le risque de mortalité est principalement dû aux facteurs déclenchants et rarement à l'acido-cétose elle-même avec un moins bon pronostic aux âges extrêmes et en cas de comas ou d'hypotension. [14]

Les mécanismes amenant à l'acido-cétose sont liés d'une part à une absence ou du moins une nette réduction de la sécrétion d'insuline ainsi qu'un taux de glucagon en excès entraînant un rapport glucagon/insuline très élevé. Le déficit en insuline et l'élévation du taux de catécholamines favorisent la lipolyse et donc l'arrivée d'acides gras libres au niveau hépatique. L'excès du glucagon va avoir deux actions principales dans la cétogénèse. D'une part, il va avoir une action sur le taux de l'enzyme carnitine palmitoyltransferase I (CPT I)[4] qui régule l'entrée de fatty acyl Coa au niveau

mitochondriale. D'autre part, le glucagon va par une action indirecte diminuer le taux de la malonyl-CoA qui lui-même est un inhibiteur puissant de l'oxydation des acides gras libres. Ces deux phénomènes vont donc favoriser l'utilisation des acides gras libres au niveau mitochondrial où se forment les corps cétoniques.[15]

La quantité de corps cétoniques formés dépend du nombre d'acides gras libres qui atteignent le site d'oxydation qu'est la mitochondrie jusqu'à saturation des capacités oxydatives. Les trois corps cétoniques formés sont l'acétoacétate, le β-hydroxybutyrate et l'acétone. Quand leurs taux devient haut dans le diabète décompensé, ils sont excrétés au niveau urinaire sous forme neutre entraînant une diminution des réserves alcalines menant à une acidose métabolique.

2.1.2 Décompensation diabétique hyperosmolaire

La décompensation diabétique hyperosmolaire se voit principalement chez les diabétiques de type 2. Elle se caractérise cliniquement par une élévation majeure du taux de glucose qui peut aller au-delà de 33 mmol/l, une élévation de l'osmolarité plasmatique au-delà de 350 mmol/L, l'absence ou une très faible quantité de corps cétonique avec un PH sanguin souvent supérieur à 7.3 et des bicarbonates supérieurs à 20 meq/L avec parfois un état comateux associé.

L'hyperglycémie qui mène à cet état est due à plusieurs phénomènes. Il existe chez les diabétiques de type 2 d'une part un défaut de sécrétion d'insuline, mais également un phénomène de résistance à l'insuline au niveau périphérique, principalement au niveau du muscle squelettique et du foie. Ces deux altérations vont mener à une élévation des glycémies postprandiales mais également promouvoir la néoglucogenèse elle-même responsable d'hyperglycémie à jeun. La diminution de sécrétion d'insuline et la

résistance des tissus périphériques vont entraîner une augmentation d'apport au foie de précurseurs de la néoglucogenèse que sont le glycérol et l'alanine par relarguage au niveau musculaire et graisseux et donc favoriser l'hyperglycémie. L'excès de glucagon va lui aussi favoriser la néoglucogenèse hépatique.
La glycosurie qui se rencontre aussi bien dans la décompensation diabétique acido-cétosique que hyper-osmolaire permet de minimiser l'hyperglycémie mais mène aussi à une diurèse osmotique qui entraine une déplétion volémique et une diminution du taux de filtration glomérulaire [13].

2.1.3 L'hypoglycémie

On définit l'hypoglycémie comme un événement correspondant à la triade de Whipple (glycémie inférieure à 3,9 mmol/l, symptômes typiques, amélioration des symptômes suite à l'absorption de glucose). L'hypoglycémie est considérée comme le niveau de glycémie à partir duquel apparait un dysfonctionnement de la physiologie nerveuse. L'abaissement du taux de glycémie est détecté par les noyaux ventro-médian de l'hypothalamus, ce qui provoque une activation du système nerveux autonome (SNA) sympathique et la synthèse des hormones de la contre-régulation que sont le glucagon et l'adrénaline. L'hormone de croissance et le cortisol qui favorisent la production de glucose au niveau rénal et hépatique sont aussi impliqués dans les hypoglycémies prolongées comme hormones contre-régulatrices[16].
Les symptômes de l'hypoglycémie dit adrénergiques résultant de la sécrétion d'adrénaline se manifestent à partir de glycémies entre 3.6 et 3.9 mmol/L et sont : le tremblement, la sueur, la pâleur, les palpitations, la sensation de faim et l'anxiété. Les

symptômes neuro-glucopéniques se manifestent généralement en cas de glycémies inférieures à 3 mmol/L et sont l'asthénie, le vertige, l'irritabilité, les maux de tête, la confusion et le coma. Malgré la présence de symptômes annonciateurs en lien avec une activation adrénergique beaucoup de patients ne font pas le lien entre ces signes et une hypoglycémie. Dans l'étude Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on a observé que plus de la moitié des patients ayant ressentis des symptômes avant une hypoglycémie sévère n'ont pas considérés les symptômes comme des signes d'hypoglycémies[17]. Il arrive que les signes neuro-glucopéniques se manifestent avant la stimulation autonome créant alors une insensiblité à l'hypoglycémie et un risque augmenté d'hypoglycémie sévère. Dans l'étude DCCT, 36% des patients ayant eu une hypoglycémie sévère n'ont pas sentis de symptômes d'alertes.

L'hypoglycémie se divise en 3 stades :

1) Hypoglycémie légère : glycémie entre 3 et 3.9 mmol/L avec sudations, palpitations et pâleur
2) Hypoglycémie modérée : glycémie entre 2 et 2.9 avec céphalée, vertige et irritabilité
3) Hypoglycémie sévère : glycémie inférieure à 2 mmol/L avec perte de connaissance, convulsion et coma

Les principaux facteurs de risques identifiés dans la survenue d'une hypoglycémie sont : un traitement par insuline, l'âge, la durée du diabète, une activité physique inhabituelle, l'état nutritionnel, un repas retardé ou un jeûn prolongé, une prise d'alcool, une hépatopathie et une insuffisance rénale.

Les hypoglycémies sont des événements communs aux diabètes de type 1 et 2 mais la morbidité qu'elles impliquent différent quelque peu entre ces deux catégories. Dans le

diabète de type 1, l'hypoglycémie peut principalement provoquée des accidents (chute, accident de la circulation). Dans l'étude DCCT, il n'a pas été mis en évidence des altérations des capacités cognitives dans le groupe avec bon contrôle glycémique malgré des épisodes d'hypoglycémies répétées. Dans le diabète de type 2, on observe aussi un risque de chutes et d'accidents accru en cas d'hypoglycémie, mais également d'IM, d'AVC et de décompensation cardiaque ou d'arythmie ventriculaire[18].

2.2 Complications chroniques

2.2.1 Micro-angiopathies

A) Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique (RD) est une cause importante de cécité à travers le monde et se classe même en première position pour les personnes de 25 à 74 ans. La perte de vision est liée à différentes causes : œdème maculaire, hémorragie sur néo-vascularisation, décollement rétinien et glaucome néo-vasculaire. La plupart des patients ne développent des troubles visuels que lors d'une atteinte avancée après une longue période d'évolution silencieuse. Les symptômes visuels varient selon le type d'atteinte : diminution de l'acuité visuelle en cas d'œdème maculaire, vision de mouches volantes en cas d'hémorragie du vitrée. La prévalence de la RD augmente progressivement avec l'âge à la fois dans le diabète de type 1 et 2. Elle débute en moyenne 3 à 5 ans après le diagnostic pour le diabète de type1 et à 15-20 ans la quasi-

totalité des patients en sont atteints. Pour le diabète de type 2, on observe un taux entre 50 et 80% de RD après 20 ans de maladie [19].

Physiopathologie

L'hyperglycémie chronique semble être le principal facteur déclenchant la RD. L'hyperglycémie cause une atteinte du réseau vasculaire rétinien par différents mécanismes. La vitesse de progression de la RD est généralement en lien avec le degré et la durée de l'hyperglycémie. Les mécanismes exacts liant l'hyperglycémie au développement de la RD ne sont pas clairement élucidés. Toutefois plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été décrites :
une accumulation intra-cellulaire de sorbitol liée à l'activation de la voie de l'aldolase-réductase, une glycation des protéines entraînant un épaississement des membranes basales, des modifications du flux sanguin au niveau rétinien et une hypoxie relative induisant une sécrétion de facteurs de croissance angiogéniques comme le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Ces différents mécanismes mènent à la dilatation et l'occlusion des capillaires rétiniens qui sont les premières lésions cliniquement décelables. Par la suite, une augmentation de la perméabilité capillaire cause un œdème rétinien menant à une ischémie de la rétine.[20]
La RD se divise communément en deux grandes catégories : prolifération et non-prolifération en fonction de la présence ou non d'une néo-vascularisation rétinienne.
La rétinopathie non-prolifération constitue le premier stade de la RD. Elle se caractérise par des hémorragies intra-rétiniennes punctiformes, des exsudats durs, des nodules cotonneux ou des micro-anévrismes se situant principalement dans la macula et la rétine postérieure. La perte visuelle est due en grande partie au développement de

l'œdème maculaire. L'œdème maculaire se définit par un épaississement rétinien et un œdème de la macula qui est dû à une accumulation de liquide dans le compartiment extra-cellulaire de la rétine. La RD non-proliférative se divise en quatre catégories selon le degré de sévérité : légère, modérée, sévère et très sévère.
La RD proliférative se caractérise par la présence d'une néovascularisation au niveau rétinien pouvant entraîner une hémorragie du corps vitréen ou de la zone pré-rétinienne, une fibrose, un glaucome ou un décollement rétinien.

Diagnostic

Le diagnostic de RD pour être posé nécessite un examen ophtalmologique. Cet examen comprend une évaluation standard (acuité visuelle, examen du segment antérieur, mesure du tonus oculaire) et un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire. Le fond d'œil permet la visualisation des différentes lésions en lien avec la RD. Ces lésions sont les microanévrisme rétiniens, les hémorragies rétiniennes punctiformes, les nodules cotonneux, l'œdème maculaire, les exsudats secs ou les néo-vaisseaux pré-rétiniens et pré-capillaires. Cet examen permet donc d'une part de poser le diagnostic de RD mais également de donner un degré de sévérité selon le type de lésions mises en évidence.
L'angiographie fluorescéinque est un autre examen utilisé dans la prise en charge de la RD. Cet examen n'est pas indispensable pour le diagnostic de RD, mais il est toutefois très informatif pour guider le traitement par laser. Il consiste à injecter de la fluorescéine par une veine périphérique et à photographier grâce à des filtres appropriés le passage du colorant dans le réseau vasculaire choroïdien et rétinien.

Traitement

Le contrôle strict de la glycémie est le meilleur moyen de prévention de la RD. L'effet bénéfique d'un bon équilibre glycémique sur l'incidence et la progression de la RD a été prouvé tant pour les diabétiques de type 1 dans l'étude DCCT que pour les diabétiques de type de 2 dans l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).
Dans l'étude DCCT, le groupe de patients traités par une insulinothérapie intensive avec une Hb1Ac cible de 7.9% présentait un incidence de nouveaux cas de RD réduite de 76% par rapport au groupe sous traitement conventionnel[17]. Pour les diabétiques de type 2, l'étude UKPDS a également montrée une réduction de la rétinopathie en fonction de la valeur d'Hb1Ac avec pour chaque baisse d'1%, une réduction de 37% de l'incidence de RD. Le bon contrôle des facteur de risques CV tels que l'hypertension artérielle, le tabagisme, ou l'hypercholestérolémie est primordial et été démontré efficace dans la limitation de la progression de la RD[21].
Pour la RD proliférative, le traitement le plus spécifique est la photo-coagulation panrétinienne au laser. Ce traitement consiste en une coagulation étendue de toute la rétine périphérique. Ce traitement permet d'obtenir une régression de la néo-vascularisation dans près de 90% des cas et ainsi de réduire de manière importante le risque de cécité[22].
Dans la RD non proliférative un traitement est indiqué en cas d'œdème maculaire cliniquement significatif. Le traitement consiste en une photo-coagulation focale. Chez certains patients présentant une RD non proliférative sévère ou très sévère avec un haut risque de progression rapide vers une RNP, une photo-coagulation pan-rétinienne au laser peut est indiquée. Les traitements pharmacologiques pour la RD non proliférative

sans oedème maculaire sont actuellement à l'état d'investigation avec notamment un inhibiteur de la protein kinase C (ruboxistaurin) et un inhibiteur de l'aldolase reductase qui n'ont pas montrés de clairs bénéfices[23, 24]. Un traitement chirurgical par vitrectomie est nécessaire en cas de RD compliquée d'une hémorragie du vitrée. L'hémorragie vitréenne peut provoquer une contraction du vitrée ou une prolifération fibro-vasculaire qui mène à une avulsion des vaisseaux rétiniens. Toutes ces complications peuvent bénéficier d'un traitement par vitrectomie.

Parmi les traitements les plus récents figurent les anti-VEGF tel que le pegaptanib, le bevacizumab et le ranibizumab. Le but de ces traitements est de contrecarrer les changements de la néovascularisation induite par le VEGF. Cette protéine augmente la perméabilité vasculaire médiée par la proteine kinase C. Ces différents traitements sont en cours des investigations et les résultats préliminaires semblent encourageants.

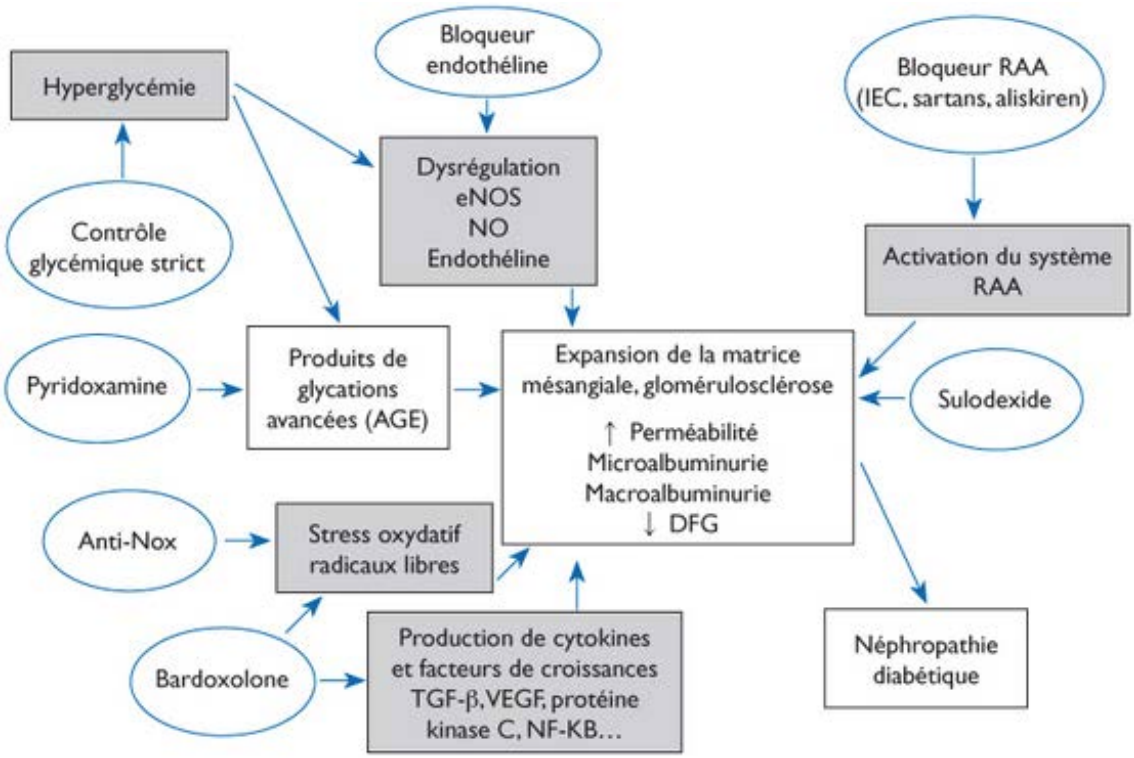
B) Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique (ND) touche aussi bien les diabétiques de type 1 et 2. Elle représente dans les pays industrialisés la première cause d'insuffisance rénale chronique. Environ 25% des insuffisances rénales terminales sont causées par le diabète. La ND se définit par la présence persistante d'une macroalbuminurie (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/24 heures) associée à une altération de la clairance à la créatinine en présence de diabète.

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques du développement de la ND ne sont pas entièrement élucidés mais semblent être la conjoncture de facteurs métaboliques et hémodynamiques. L'hyperglycémie entraîne la formation de produits de glycations avancées (AGEs) qui vont s'attacher sur le collagène de la membrane basale glomérulaire, sur les cellules endothéliales, mésangiales et les podocytes. La production des AGEs cause la sécrétion de diverses cytokines, des facteurs inflammatoires et de croissances cellulaires comme le VEGF avec comme résultante la croissance de la matrice mésangiale, une glomérulosclérose et une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine. Sur le plan vasculaire, on observe une hyperfiltration avec dysfonction endothéliale en lien avec la production d'oxyde nitrique (NO) par son enzyme constitutive, *l'endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Il existe également une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) qui va causer une élévation de la pression intra-glomérulaire et participer ainsi au développement de la ND. La production de radicaux libres par les voies du stress oxydatif est élevée par l'hyperglycémie et va causer un excès de cytokines et de facteurs de croissances et donc entretenir le phénomène inflammatoire de la ND et causer une expansion de la matrice mésangiale et un état profibrotique. La physiopathologie de la ND semble donc complexe et est constituée de divers facteurs se stimulants les uns avec les autres et entretenant ainsi le processus physiopathologique.[25]

Physiopathologie de la néphropathie diabétique. Traitements actuels et en cours



Tiré de Gariani et al. Néphropathie diabétique **Rev Med Suisse 2012;8:473-479**

DFG : débit de filtration glomérulaire ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; NF-KB : nuclear factor-kappa B ; RAA : rénine-angiotensine-aldostérone ; TGF-B : transforming growth factor-beta ; VEGF : vascular endothelial growth factor

Classification

La société de pathologie rénale a publiée en 2010 une classification de la ND qui se divise en 4 classes de lésions glomérulaires.

Classe I : épaississement isolé de la membrane basale. Absence de prolifération mésangiale, absence d'augmentation de la matrix mésangiale et une glomérulosclérose atteignant moins de 50% des glomérules.
Classe II : légère prolifération mésangiale (IIa) ou sévère prolifération mésangiale (IIb). Une lésion est considérée comme sévère si la surface d'expansion est supérieure à l'aire moyenne de la lumière des capillaires dans plus de 25% de la totalité du mésangium
Classe III : présence d'au moins une lésion de Kimmelstiel-Wilson observée sur une biopsie avec moins de 50% de glomérulosclérose globale.
Classe IV : Sclérose diabétique avancée. Plus de 50% de glomérulosclérose globale attribuable à la néphropathie diabétique[26].

Présentation clinique

L'histoire de la ND est dans de nombreux points similaire dans le diabète de type 1 et 2. La première manifestation de la ND est une augmentation de la filtration glomérulaire (hyperfiltration) suivie d'un déclin progressif du DFG et d'une augmentation de l'albuminurie. La vitesse de déclin du DFG a été estimée à environ 0.5 ml/min/mois, soit 6 ml/min/an. Durant la phase initiale d'hyperfiltration puis celle de déclin de la filtration glomérulaire, les patients sont le plus souvent asymptomatique jusqu'à une perte de 70 à 90% de la filtration glomérulaire. L'hypertension artérielle est souvent présente au stade de la ND débutante tout comme une protéinurie qui peut s'élever jusqu'à des valeurs définissant le syndrome néphrotique avec les conséquences biochimiques et clinique habituelles tels que hypoalbuminémie, hypercholestérolémie, oedèmes, risque augmenté de thrombose veineuses et d'infections

Diagnostic

Il est recommandé de débuter le dépistage de la ND au moment du diagnostic en cas de diabète de type 2, car environ 7% des patients présentent déjà une microalbuminurie en raison d'une période souvent cliniquement silencieuse de plusieurs années. Il convient de débuter par un dosage de l'albuminurie dans un échantillon avec si possible les premières urines du matin. Une valeur seuil de 17 mg/l d'albuminurie dans des récoltes à n'importe quel moment de la journée possède une sensibilité de 100% et une spécificité de 80% pour le diagnostic de micro-albuminurie avec comme gold-standard une récolte de 24 heures.[27] Il arrive que certains patients présentent une diminution du

DFG sans micro-albuminurie associée. Il convient donc d'évaluer de façon régulière le DFG tout comme la présence d'une microalbuminurie. La biopsie rénale n'est en générale pas nécessaire pour le diagnostique de ND et n'apporte souvent que peu ou pas d'éléments supplémentaires pour la prise en charge.

Traitement

Il existe plusieurs types d'interventions thérapeutiques permettant de limiter au mieux la progression de la ND. Tout d'abord un contrôle glycémique optimal permet de réduire partiellement l'hypertrophie glomérulaire, l'hyperfiltration ainsi que le développement d'une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine[17, 28]. Le contrôle strict de la glycémie est primordial comme démontré dans l'étude UKPDS sur les diabétiques de type 2, où on observe une réduction de 25 à 30% de progression d'une normo-albuminurie vers une micro-albuminurie avec un Hb1Ac cible à 7.0% par rapport à 7.9%[7].Chez le diabétique de type 1, l'étude DCCT a montré qu'un traitement intensif réduisait le risque de micro et macroalbuminurie par rapport à un traitement conventionnel sur un suivi de 6.5 années. Cette étude interventionnelle a été suivie d'une étude observationnelle avec un suivi de 22 ans. Il a été mis en évidence que lors de ce suivi les 2 groupes ont convergé vers des valeurs d'Hb1Ac identique aux alentours de 8%. Malgré cela, les patients qui étaient dans le bras contrôle glycémique strict dans l'étude DCCT ont présenté une diminution de 50% du risque de développer une IRC inférieure à 60 ml/min (stade III)[8]. L'effet bénéfique d'un contrôle précoce optimal du diabète est donc maintenu sur plusieurs années.

Le contrôle glycémique peut s'avérer difficile en cas d'IRC plus avancée en raison du risque d'épisodes d'hypoglycémie en lien avec l'accumulation d'insuline ou des agents anti-diabétiques oraux et la réduction de la néoglucogénèse rénale. Il est donc

recommandé de viser une Hb1Ac entre 6.5 et 7.0 % en cas de ND débutante et en présence d'une atteinte rénale plus avancée une Hb1Ac d'environ 7.5% est acceptable.[27]

Contrôle tensionnel : les cibles et les effets

La tension artérielle ciblée en présence de ND a longtemps été un sujet de controverse et de désaccord. Actuellement, on recommande une valeur inférieure à 135/75 mmHg[29] .
Le contrôle tensionnel dans la ND a montré un effet positif en ralentissant la progression de l'albuminurie, du déclin du DFG, mais également sur les autres complications en lien avec le diabète dans un grand nombre d'études. A noter qu'une baisse trop importante de la pression artérielle peut également être délétère et que la tension artérielle cible est à adapter à l'âge du patient et à son degré de protéinurie. Les traitements anti-hypertenseur de premiers choix sont les bloqueurs du RAA tels que les IEC ou sartans. En cas de nécessité d'anti-hypertenseur supplémentaire, il convient de préférer un diurétique et/ou un anti-calcique qui possèdent des propriétés protectrices sur le développement de la protéinurie [29].
Il convient de rappeler que la mesure de la tension artérielle en cabinet est un mauvais reflet de la TA. Une mesure de la tension artérielle sur 24 heures est un outil important dans l'adaptation du traitement anti-hypertenseur [9,10].

Blocage système rénine angiotensine aldostérone et protéinurie

L'effet réno-protecteur du blocage du système RAA par un IEC ou sartan a été bien démontré dans de nombreux essais cliniques. Ce blocage permet un effet tant sur la réduction de la protéinurie que sur le pronostic rénal au long cours [11] .

Il est recommandé d'introduire un IEC ou sartan en cas de micro-albuminurie et/ou de tension artérielle supérieure à 135/75 mmHg. En présence d'une micro-albuminurie avec TA normale et en cas d'hypertension artérielle sans micro-albuminurie les niveaux d'évidences pour l'introduction d'un bloqueur du RAA sont inférieurs mais ces traitements sont tout de même suggérés. Par contre, en l'absence de micro-albuminurie avec une TA normale les données sont trop limitées pour l'introduction d'un traitement. Le but du blocage du RAA est d'obtenir un contrôle tensionnel adéquat, mais aussi de limiter la protéinurie. La présence d'une protéinurie prédit une mauvaise évolution de la fonction rénale chez le diabétique, et son contrôle améliore la survie rénale. Le contrôle de la protéinurie est donc une cible majeure dans la prise en charge de la ND [10].

Contrôle du bilan lipidique

L'IRC est actuellement considérée comme un équivalent coronarien, bien que cela soit encore sujet à controverse. La présence d'une dysfonction rénale et /ou d'une protéinurie sont associées à une élévation importante de la mortalité CV et ce risque augmente d'avantage en présence de diabète. Chez les patients avec IRC, l'étude SHARP a montré qu'un traitement par simvastatine et ezétimide en prévention primaire diminuait la mortalité CV, mais ne modifiait pas l'évolution de la maladie rénale.[30] L'introduction de cette combinaison est donc recommandée chez un patient avec ND.[15] L'avantage de cette association par rapport aux statines seules n'est pas démontré et il est possible qu'une statine soit tout aussi efficace en prévention primaire. Les recommandations pour les statines chez les patients diabétiques avec ou sans IRC sont de cibler un LDL à 2.6 mmol/l en l'absence d'antécédents CV et à 1.8 mmol/l en cas d'antécédent CV [10].

Perte de poids, régime et arrêt du tabac

L'effet bénéfique d'une restriction protéinique sur la progression de la ND n'a pas été démontré, mais le régime pauvre en protéine est difficile à réaliser chez le patient diabétique [16]. Il comporte également un risque de malnutrition au vu du catabolisme protéinique déjà augmenté par le déficit en insuline. Un apport protéinique sans restriction mais raisonnable entre 0.8 et 1 g/kg par jour est recommandé. L'effet d'une perte de poids n'a pour l'instant été montré bénéfique que chez des patients obèses et uniquement sur la baisse de la protéinurie. Néanmoins, les autres bénéfices CV de la perte de poids sont à considérer. Finalement, plusieurs travaux ont démontré l'impact positif de l'arrêt du tabac sur la progression de la ND et ceci doit être encouragé.[17]

C) Neuropathie diabétique

La polyneuropathie diabétique est la neuropathie la plus fréquente dans les pays occidentaux. Il est estimé qu'entre 10 et 100% des diabétiques présentent une neuropathie infra-clinique ou clinique selon les critères diagnostiques utilisés.

Physiopathologie

Le rôle prépondérant de l'hyperglycémie dans l'histoire naturelle de la neuropathie diabétique a été démontré pour les diabétiques de type 1 dans l'étude DCCT et dans le diabète de type 2 avec l'étude UKPDS[31]. Tout comme les autres complications micro-vasculaires le risque de développement de neuropathie diabétique est proportionnel au degré d'hyperglycémie et à sa durée. La physiopathologie exact de la neuropathie

diabétique n'est que partiellement comprise. L'hyperglycémie semble causer une accumulation de produits de glycation avancés et de sorbitol, une atteinte de la voie biochimique de l'hexose et de la protéine kinase C et une augmentation du stress oxydatif. L'ischémie joue également un rôle dans la pathogénèse de la polyneuropathie diabétique, on observe en effet un épaississement de la paroi des vaisseaux de l'endonerve chez les patients diabétiques[32]. Ces observations ont été corroborées par des évidences morphologiques et cliniques montrant une réduction de la tension en oxygène au niveau de l'endonerve dans le nerf sural de patients avec une polyneuropathie diabétique avancée [33]. La manifestation clinique la plus fréquente de la polyneuropathie diabétique est une atteinte sensitivo-motrice distale. Initialement, on observe une atteinte de la proprioception ainsi que la sensation vibratoire nommée pallesthésie en lien avec une altération des fibres de gros calibres. Par la suite, les sensations douloureuse et thermiques sont également touchées en raison de la perte des fibres de petits calibres. Après une longue évolution une atteinte douloureuses et/on motrice peut également survenir. Le tableau clinique peut varier selon la localisation de l'atteinte nerveuse. En effet, si la polyneuropathie symétrique est la présentation clinique la plus fréquente, on observe également une atteinte du système nerveux autonome menant à des problèmes tels que la gastroparésie, les troubles érectiles, la constipation ou l'hypotension orthostatique. Il existe également des mononeuropathies avec l'atteinte de nerfs crâniens tel que le nerfs oculomoteurs ou des nerfs périphériques comme le nerf médian.

Traitements

La neuropathie diabétique est une cause importante de morbidité parmi les patients diabétiques. Il n'existe pas de traitement spécifique de la neuropathie diabétique. Un contrôle glycémique optimal est la meilleure prévention. Dans l'étude DCCT, le groupe de patients sous contrôle glycémique intensif présentait un taux de neuropathie diabétique de 60% inférieur à 10 ans par rapport au groupe sous contrôle standard. Une surveillance quotidienne des pieds par le patient est primordiale. Il doit veiller à l'éventuelle apparition de fissures, d'hyperkératose ou de signes précoces d'infections entre les orteils et au niveau des ongles. En cas d'apparition de neuropathie douloureuse plusieurs traitements pharmacologiques peuvent être utilisés pour essayer de réduire au mieux les symptômes. Il s'agit des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline comme la duloxétine, les agents tricycliques comme l'amitryptyline, des opiacés comme le tramadol et les anti-convulsivant comme la pregabalin[34].

2.2.2 Macro-angiopathies

Les atteintes macro-vasculaires en lien avec le diabète concernent principalement les coronaropathies, les AVC et les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs. Toutes ces pathologies sont secondaires au phénomène d'athérosclérose. Il est établit depuis plusieurs décennies que le diabète augmente le risque de maladies CV [35]. Malgré une association épidémiologique claire entre le diabète et les maladies CV, les mécanismes physiopathologiques en causes ne sont pas encore compris. Les données actuelles indiquent l'importance des facteurs non-glycémiques liés notamment au syndrome métabolique comme l'hypertension artérielle, la dyslipidémie mais également

un effet indépendant de l'hyperglycémie[36-38] **.** Environ 65% des individus diabétiques de type 2 décèdent d'une cause CV comme un IM ou un AVC[39].

L'association épidémiologique entre le diabète de type 1 et les maladies CV a également été mise en évidence. En 2003, une étude britannique portant sur le suivi de 23 751 individus diabétiques a mis en évidence un risque relatif de maladie coronarienne augmenté de plusieurs fois par rapport à une population non-diabétique[40].

L'importance de l'hyperglycémie dans le développement de maladies CV a été montrée dans de nombreux travaux. Notamment l'étude The DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) a suggéré que les diabétiques de type 2 avait un risque augmenté d'environ deux fois par rapport aux non diabétiques de maladies CV après ajustement des autres FRCV[41]. Cette même étude a également montrée une relation linéaire entre le niveau de glycémie et le risque de développement de maladies CV. Des résultats corroborés par une méta-analyse de 13 études prospectives qui a montré que pour chaque augmentation d'1% d'Hb1Ac le risque relatif d'événement CV augmentait de 1.18% (95% IC 1.10-1.26).[42]

Processus de l'athérosclérose

Le processus d'athérosclérose est un phénomène complexe et responsable des complications CV. Il peut se diviser en 4 étapes. Tout d'abord survient une dysfonction endothéliale. Les cellules endothéliales se trouvent sur la membrane élastique interne et constituent la couche la plus interne de la paroi artérielle. L'endothélium est normalement une couche imperméable qui limite le passage de cellules ou de fluides dans le sang. Une atteinte de la surface endothéliale par l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'inflammation ou le stress oxydatif entraîne une augmentation de la perméabilité et une stimulation de cytokines ainsi que de molécules adhésives

menant au recrutement de cellules telles que les lymphocytes et monocytes[43]. Les plaquettes activées jouent un rôle important dans le développement de la plaque l'athérosclérose. Elles se définissent par la présence de l'expression à leur surface de P-Selectin. Les mécanismes moléculaires de l'activation des plaquettes dans l'athérosclérose restent inconnus mais il a été observé que les patients présentant les FRCV tel que diabète, hypertension artérielle ou hypercholestérolémie présentent d'avantage de plaquettes activées circulantes. Les plaquettes activées participent au recrutement des monocytes et augmentent l'affinité des monocytes pour l'endothélium via la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires tel que le platelet-derived growth factor (PDGF) et le Platelet factor 4 (PF-4). De plus les facteurs pro-inflammatoires dérivés des plaquettes infiltrent la paroi vasculaire et entraînent une prolifération et une inflammation vasculaire[44, 45].

Le stress oxydatif est aussi impliqué dans le phénomène de l'athérosclérose avec une surproduction de radicaux libres favorisée par l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et l'hypertension. L'oxydation de particules de LDL qui en résulte permet à ces dernières un libre passage à travers l'endothélium et contribue à la formation de plaques sur les vaisseaux. L'oxydation permet l'initiation de l'athérogénèse, augmente l'inflammation et aide à l'activation plaquettaire et la vasoconstriction. Tout ce processus mène à la deuxième étape qui consiste en la formation de stries lipidiques sur la paroi artérielle qui sont constituées de cellules musculaires lisses, de monocytes et de lymphocytes B et T. L'accumulation des ces différents types cellulaires entraîne un relarguage de facteurs de croissance et de cytokines entretenant le processus d'inflammation avec notamment une augmentation de la migration de macrophages de l'intima des vaisseaux et une prolifération de cellules musculaires lisses au sein des stries lipidiques menant à l'apparition de plaques d'athéromes fibro-prolifération constituant la troisième étape.

Par la suite, apparait des lésions plus avancées, fortement cellulaires contenant des cellules endothéliales, musculaires lisses et inflammatoire (monocytes, macrophages et lymphocytes T) avec un core lipidique recouvert d'une charpente fibreuse. L'érosion ou la rupture de la plaque entraîne dans un premier temps l'adhésion et l'activation de plaquettes suivie d'une agrégation des plaquettes. La mise en contact du facteur tissulaire avec le sang circulant et son association avec le facteur VIIa va entraîner l'activation de la cascade enzymatique qui va poursuivre la formation du thrombus. La thrombine se modifie par coupure endoprotéolytique causant la transformation du fibrinogène soluble en fibrinogène insoluble permettant une structuration du thrombus, car le thrombus plaquettaire est fragile et instable et ne peut se mettre en place que par l'aide de l'activation simultanée de la coagulation et de la formation de fibrine. Le thrombus formé va causer une occlusion de la lumière artérielle pouvant entraîner comme répercussion clinique selon la localisation un IM ou un AVC [46].

A) Maladie coronarienne

Les lésions coronariennes du patient diabétique sont plus diffuses, plus distales avec une atteinte pluri-tronculaire plus fréquente que chez le non-diabétique [4, 47]. Les patients diabétiques ont une mortalité CV quatre fois plus élevée que la population générale et sont souvent porteurs d'une maladie coronarienne asymptomatique qui est souvent diagnostiquée à un stade avancé[4]. La présence d'un diabète confère le même risque d'IM que chez un patient non-diabétique ayant déjà présenté un IM[48]. La prévalence de maladie coronarienne silencieuse dans la population diabétique varie fortement dans la littérature. Par exemple, dans les étude prospectives, cette prévalence est estimée entre

16 et 21%[49, 50]. Les études prospectives, randomisées et contrôlées actuelles suggèrent l'absence de bénéfice en terme de morbidité et mortalité CV à dépister de manière systématique une maladie coronarienne asymptomatique chez les patients diabétiques sans autre atteinte cardiaque ou rénale. Par ailleurs, en cas d'angor stable avec une fonction ventriculaire gauche et rénale normale et en l'absence d'une anatomie coronarienne à haut risque établie par une coronarographie, une revascularisation précoce ne paraît pas amener un avantage par rapport à une prise en charge optimale des FRCV. Par contre, en cas d'anatomie coronarienne à haut risque avec une dysfonction ventriculaire gauche ou une symptomatologie angineuse invalidante une revascularisation en première intention peut être envisagée[51, 52].

Chez le diabétique pluritronculaire, le choix entre angioplastie et pontage coronaire nécessite une discussion médico-chirurgicale.

Dans le syndrome coronarien aigu (SCA) sans sus-décalage de ST nommé NSTEMI (Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction), la coronarographie en vue d'une revascularisation doit être réalisée dans les 48 premières heures. Une revascularisation permet de diminuer le risque de décès et de récidive d'IM. En cas d'atteinte pluri-tronculaire, il est habituel de traiter la lésion en cause du SCA qui est localisée par concordance électro-cardiographique et angiographique et de traiter à distance de la période thrombotiques les autres lésions menaçantes. Le pronostic ne semble pas être influencé pas le choix entre une angioplastie pluri-tronculaire et la chirurgie dans le NSTEMI[53].

L'intervention chirurgicale est plutôt réservée aux patients présentant une atteinte inaccessible par coronarographie ou avec une atteinte diffuse revascularisée de manière plus complète par pontage aorto-coronarien. En cas de haut risque opératoire,

l'angioplastie est préférée lorsque la lésion responsable est accessible à un stent même si les autres atteintes ne sont pas revascularisables de manière percutanée.

En cas de SCA avec sus-décalage de ST nommé STEMI (ST-Segment Elevation Myocardial Infarction), la coronarographie est la méthode de revascularisation de choix dans les 12 premières heures si elle est réalisable en moins de 90 minutes. Cette méthode en comparaison de la thrombolyse est aussi efficace avec moins de risque d'hémorragie cérébrale avant la 3e heure et plus efficace après le 3e heure. En cas d'atteinte pluri-tronculaire et en l'absence de choc cardiogénique, l'angioplastie est réalisée comme dans le NSTEMI uniquement sur la lésion responsable et les autres atteintes ne seront prise en charge que dans un second temps à distance du STEMI. Une chirurgie n'est indiquée uniquement en cas de lésion inaccessible par angioplastie ou après échec d'angioplastie lorsque l'atteinte myocardique à risque est étendue ou en cas de complications mécaniques[53].

Concernant le traitement médicamenteux, le patient diabétique et coronarien se doit de recevoir un traitement comprenant un anti-agrégrant plaquettaire, une statine, un bloqueur du système RAA et également un beta-bloquant. Une prise en charge active des FRCV est primordiale avec un contrôle tensionnel optimal (TA < 130/80), un taux de cholestérol total <2.6 mmol/L, un arrêt du tabagisme, un bon contrôle du poids permettent de prévenir au mieux l'apparition ou la récidive d'un événement coronarien chez le patient diabétique.

B) Accidents cérébro-vasculaires

L'AVC est la 2e cause de mortalité à travers le monde et la cause la plus fréquente de handicap[54]. Le diabète confère un risque augmenté de 1.5 à 3 de survenue d'AVC par rapport à la population générale[55]. Ceci est dû principalement au risque augmenté d'athérosclérose des vaisseaux intra et extra-crâniens en raison d'anomalies lipidiques, d'hypertension de l'hyperglycémie présentent chez les diabétiques[56]. Les AVC sont la cause d'environ 20% de décès chez les diabétiques. Il existe plusieurs différences entre diabétiques et non-diabétiques dans le type d'AVC. Les patients diabétiques présentent plus souvent des AVC de type ischémique ainsi que des atteintes lacunaires qui peuvent être cliniquement silencieuses. De plus, les infarctus infra-tentoriel sont plus fréquents chez les diabétiques. Le pronostic est plus réservé chez les diabétiques avec une plus grande fréquence de handicap neurologique et un séjour hospitalier plus long. Le taux de décès est également supérieur parmi les diabétiques survivant d'un premier AVC avec un taux de survie de seulement 20% à 5 ans[57, 58]. Il existe plusieurs facteurs de risque dans la survenue d'AVC chez les diabétiques. Tout d'abord l'hypertension artérielle, deux fois plus fréquente chez les diabétiques, est reconnue depuis longtemps comme un FR majeur d'AVC avec un risque relatif d'AVC de 4 pour une TA systolique > 160 mmHg[59]. Dans l'étude UKPDS, il a été montré qu'une réduction de 10 mmg de la TAs permettait une réduction de 44% de survenue d'AVC[60].

La thérapie anti-hypertensive est donc primordiale dans le prévention d'AVC chez les diabétiques avec notamment l'usage des IEC et sartan qui ont montré le plus de bénéfices notamment dans les études LIFE, MOSES et VALUE[61-63].

L'hyperglycémie chronique joue bien évidement un rôle dans la survenue d'AVC avec un risque augmenté de 17% pour chaque élévation de 1% de l'HbA1c. Un traitement par metformin a montré une réduction de 42% d'AVC chez des patients diabétiques obèses[28, 42].

Une perturbation du profil lipidique comme fréquemment rencontrée chez le diabétique confère un plus grand risque d'AVC. En effet, un niveau abaissé de HDL (< 0.9 mmol/L) et un niveau de triglycéride élevé (>2.3 mmol/L) sont associés à un risque doublé d'AVC et de mortalité. Le traitement par statine a montré dans de nombreuses études un net effet bénéfique dans la prévention d'AVC chez les diabétiques[64, 65].

Le style de vie comme la sédentarité, une mauvaise alimentation et la surcharge pondérale entrainent d'une part un risque augmenté de développement de diabète mais présentent également un risque indépendant de survenue d'AVC. L'hyperuricémie ainsi que la protéinurie ont été identifiées comme facteurs de risque indépendants de survenue d'AVC chez les diabétiques[66, 67].

Présentation clinique et diagnostic

La prise en charge d'un AVC en phase aigue consiste d'une part à identifier la présence de signes et symptômes compatibles avec ce diagnostic tel que par exemple la présence d'une faiblesse et/ou perte de sensibilité d'un membre ou d'un hémicorps, des troubles du langages, de la vision ou de l'équilibre. Il convient ensuite de réaliser rapidement une imagerie cérébrale à l'aide d'un scanner pour exclure la présence d'un AVC hémorragique.

Traitement

En cas de présence d'un AVC aigu ischémique un traitement thrombolytique systémique peut être donné en fonction du délai d'apparition des symptômes (généralement <3h). Un traitement anti-agrégant est également débuté en cas de suspicion de phénomène athéromateux ou anticoagulant en cas de phénomène cardio-embolique. Un contrôle tensionnel et glycémique rapproché est également nécessaire durant les premiers jours. Il est parfois nécessaire de faire recours à une intervention neurochirurgicale en cas de certaines hémorragies cérébrales ou d'infarctus cérébraux[68].

C) Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est un groupe d'atteintes qui se caractérisent par un rétrécissement ou une occlusion des artères qui entraînent une réduction progressive de l'apport sanguin aux membres inférieurs. Plusieurs études ont montrées que la prévalence de l'AOMI est plus importante chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques. L'étude Framingham a montré que le risque relatif de développer une AOMI chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques était 3.6 et 8.6 respectivement pour les hommes et les femmes[69]. La présence d'une AOMI au moment du diagnostic de diabète varie selon les études entre 8 et 33%[70].

Pathogénèse

L'AOMI chez le diabétique est causée par une atteinte principalement des vaisseaux de moyens calibres. Ceci est dû aux altérations métaboliques tel que l'hyperglycémie

chronique, la résistance à l'insuline et l'hypercholestérolémie rencontrées dans le diabète et favorisant le développement de l'athérosclérose comme dans les atteintes coronariennes.

Présentation clinique et diagnostic

L'atteinte artérielle de l'AOMI diffère entre les personnes diabétiques et les non-diabétiques. En effet, les diabétiques présentent plus fréquemment une atteinte artérielle en-dessous des genoux particulièrement au niveau des artères tibiales, péronières, mais également de l'artère fémorale profonde qui se trouve au-dessus des genoux. Les sténoses sont plus souvent bilatérales, symétriques et diffuses contrairement aux non diabétiques qui souffrent plus volontiers d'un rétrécissement unique et proximal avec une progression généralement plus lente[71].

L'index de pression systolique (IPS) se définit par le rapport de la pression systolique prise à la cheville et de la pression systolique humérale prise au bras. Celui-ci est normalement supérieur ou égal à 0.9. Un rapport entre 0.5 et 0.9 se définit par une artériopathie modérée et un rapport inférieur à 0.5 se définit par une artériopathie sévère. En cas de médicalcose, qui se définit par un épaississement et une perte d'élasticité de la paroi des artères de calibre moyen et petit calibre en raison de la calcification de la média, les artère deviennent incompressibles et le rapport IPS est alors supérieur 1.15. Il a été démontrée que les patients diabétiques avec un index IPS <0.9 uu supérieur à 1.15 présentent un risque de mortalité CV augmenté. [72-74]

Les symptômes sont typiquement une claudication à la marche soulagée par un arrêt. La neuropathie diabétique peut retarder le diagnostic d'AOMI et est reconnu comme un facteur de risque pour la formation d'ulcères plantaires. Environ 50% des patients

diabétiques avec un ulcère plantaire ont une AOMI avec un taux d'amputation et de mortalité plus élevé[75]. La combinaison de neuropathie et de l'atteinte vasculaire mène à de fréquentes ulcérations plantaires et infections aux membres inférieurs.
Par ailleurs, les diabétiques souffrant d'AOMI présentent une fonction des membres inférieurs moins bonnes que les non-diabétiques avec une AOMI tout comme une distance de marche plus courte et une vitesse de marche plus faible[76].
Une anamnèse de claudication à la marche avec la présence de souffles proximaux et des signes d'ischémies chroniques aux extrémités comme des pieds froids, une pâleur à l'élévation de la jambe ou des signes de gangrènes mènent au diagnostic d'AOMI. Les tests de confirmations non invasifs sont la mesure de l'ABI inférieur à 0.9, l'écho-doppler des membres inférieurs, la mesure de la TcPo2 (transcutaneous partial pressure of Oxygen) ou l'angiographie par résonance magnétique. Il existe d'autres examens radiologiques à disposition comme l'angiographie par scanner ou encore l'artériographie qui est moins utilisée de nos jours en raison de son caractère invasif et de l'apport généralement suffisant des examens non-invasifs.

Traitement

Le but de la prise en charge de l'AOMI est d'une part d'améliorer les symptômes et d'autre part de prévenir la morbidité et mortalité CV associées. Le traitement de l'AOMI se divise en trois étapes : mesures hygiéno-diététiques et modifications des facteurs de risque, traitements médicamenteux et interventions vasculaires. Les interventions sur le style de vie prouvées bénéfiques dans l'AOMI sont l'arrêt de la consommation de tabac, une activité physique, une perte de poids et une bonne alimentation. Un contrôle des autres facteurs de risques que sont le déséquilibre glycémique,

l'hypercholestérolémie et l'hypertension sont aussi prouvés bénéfiques avec des cibles lipidiques de LDL <2.6 mmol/l et tensionnel < 130/80 mmHg[77, 78].

Concernant la thérapie médicamenteuse, les anti-agrégants plaquettaires tel que l'aspirine ou le clopidogrel ont montré une amélioration angiographique, une augmentation de la distance de marche, une réduction du recours aux interventions vasculaires et enfin une réduction de la mortalité CV[79].

Deux autres molécules sont reconnues dans le traitement de l'AOMI et sont le pentoxifylline et le cilostazol. La première entraîne une baisse de la viscosité sanguine par une action anti-plaquettaire et une diminution du niveau de fibrinogène. Son effet sur la claudication intermittente varie selon les études mais semble toutefois être bénéfique sur les symptôme[80]. La seconde molécule, le cilostazol, est un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase III et induit une vasodilatation. Ce traitement augmente la distance de marche sans douleur et améliore de manière significative la qualité de vie[81]. Toutefois ce traitement a montré être associé avec un excès de mortalité chez les patients avec une insuffisance cardiaque[82]. Il est contre-indiqué en cas d'angor instable, d'IM récent, d'antécédent de tachycardie, d'une insuffisance rénale ou hépatique, de prise de deux traitements anti-plaquettaires ou de traitement anti-coagulant[81]. Le clitazol n'est pas disponible sur le marché suisse.

Le recours à des procédures de revascularisation dans l'AOMI est nécessaire en cas de claudication altérant la qualité de vie malgré un traitement médical bien conduit ou la présence d'une ischémie critiques aux membres inférieurs.

Les techniques de revascularisation à disposition sont une approche percutanée par angioplastie avec ou sans stenting ou une intervention chirurgicale avec l'aide de matériel synthétique ou de greffon veineux. Dans les cas d'atteintes avancées une amputation est parfois nécessaire[83].

3. Traitements du diabète

Dans le diabète de type 1 tout comme dans le diabète de type 2 le but du traitement est garder une taux de glycémie normal ou le plus proche d'une valeur normale afin d'éviter au mieux les complications à court et long terme.

Diabète de type 1

Les patients diabétiques de type 1 présentent un besoin absolu en insuline et en cas de déficit d'apport en insuline une acido-cétose apparaît. Les traitements anti-diabétiques oraux n'ont pas leur place dans le diabète de type 1. L'insuline est généralement administrée par voie sous-cutanée avec un régime basal-bolus constitué d'une insuline lente pour une couverture basale et une insuline rapide pré-prandial. La pompe à insuline représente une alternative intéressante pour les patients diabétiques de type 1 traités par insulinothérapie intensive fractionnée de type «basal-bolus». Cet appareil permet de délivrer une insuline rapide à intervalle régulier par l'intermédiaire d'un cathéter implanté dans le tissu sous-cutanée. Les principales indications à la mise en place d'une pompe à insuline sont : un contrôle glycémique inadéquat après 1 an de traitement, des horaires irréguliers, une résistance à l'insuline, une grande variabilité dans les besoins en insuline ou la pratique d'un sport d'élite. La gestion du traitement par le patient, son adhésion et sa compréhension sont également des facteurs primordiaux. La greffe de pancréas ou d'îlots de Langerhans représente également une

modalité intéressante pour le traitement du diabète de type 1. La greffe de pancréas montre des résultats en terme de contrôle glycémique supérieurs à la greffe d'îlots au prix d'un taux de complications péri-opératoire plus important. La transplantation de pancréas est principalement indiquée pour les patients diabétiques de type 1 ayant perdu leur fonction rénale et peut s'effectuer dans le même temps opératoire qu'une greffe rénale. La transplantation d'îlots de Langerhans quant à elle est un choix intéressant pour les patients avec un diabète instable et/ou avec des complications contre-indiquant une greffe pancréatique. Dans le futur de nouvelles sources de cellules pancréatiques pourraient provenir de cellules souches ou de cellules animales par le biais de la xénotransplantation, mais ces thérapies sont pour l'instant à l'état d'expérimentation en laboratoire.

Diabète de type 2

Dans le diabète de type 2, les patients peuvent selon les cas bénéficier dans un premier temps de mesures hygiéno-diététiques afin de réduire le phénomène de résistance à l'insuline et ainsi réduire les valeurs de glycémies. Les anti-diabétiques oraux sont généralement rapidement introduits avec une préférence pour la metformin. Les autres ADO sont introduit progressivement et l'insuline peut être prescrite à tout moment en fonction des besoins du patient.

Les objectifs glycémiques tant chez le diabétique de type 1 que de type 2 recommandés par l'ADA et l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) sont un taux d'HbA1c < 7% et un taux d'HbA1c le plus proche de la normale (<6%) chez les patients présentant un faible risque d'hypoglycémie.

3.1 Mesures hyigéno-diététiques

Des mesures hygiéno-diététiques comprenant une alimentation saine et équilibrée, un exercice régulier sont primordiales dans la prise en charge du diabète de type 2 et permettent une amélioration de la sécrétion d'insuline et une baisse de la résistance à cette même hormone. Elles doivent être initiées dès le diagnostic d'un diabète sucré et ne pas être abandonnées au cours du suivi de la maladie. Les différentes mesures d'adaptation des habitudes ne permettent un contrôle durable de la glycémie que chez 10 à 20% de tous les diabétiques de type 2[84].

3.2 Traitements anti-diabétiques oraux

Concernant les thérapies médicamenteuses il existe plusieurs classes. Le choix de la classe va dépendre de l'équilibre glycémique. En cas de déséquilibre métabolique (HbA1c>8.5%), il convient d'utiliser un antidiabétique permettant une réduction plus rapide et importante des taux de glycémies ou de passer plus vite à un traitement combiné. En cas d'équilibre peu perturbé et proche des valeurs cibles (HbA1c<7.5%), on considérera des molécules moins puissantes et/ou plus lentes dans leur propriétés hypoglycémiantes.

Les biguanides sont la classe thérapeutique la plus employée avec principalement la metformin. Cette molécule agit d'une part en inhibant la néoglucogénèse hépatique en activant une voie intra-cellulaire via l'AMP-activated protein kinase (AMPK). D'autre part la metformin augmente la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline et ainsi la captation de glucose. En l'absence de contre-indications que sont principalement l'insuffisance rénale chronique avancée, une insuffisance hépatique, pulmonaire ou cardiaque, cette molécule reste le premier choix après un échec de mesures hygiéno-diététiques. Les principaux effets secondaires sont d'ordres digestifs avec notamment

des nausées et diarrhées. De nombreux travaux ont mis en évidence que le traitement par metformin en monothérapie est sûr et est associé à un risque diminué de morbidité et mortalité CV par rapport à un traitement combiné metformin-sulfonylurée ou sulfonyurée seul[85-87]. Ceci fait de la metformin le traitement de premier choix dans le diabète de type 2 en cas d'échec de mesure hygiéno-diététique, en l'absence de contre-indication et en l'absence de glycémies trop élevées nécessitant d'emblé un traitement par insuline.

Les sulfonlyrées sont une autre classe de médicaments oraux fréquemment prescrits. Ils agissent via un canal potassique ATP dépendant situé sur la cellule β du pancréas permettant une sécrétion d'insuline. Le principal effet secondaire est l'hypoglycémie.

Une troisième classe est constituée par les thiazolidinediones qui possèdent comme les biguanides une action insulino-sensibilatrice. Ils agissent en se liant au récepteur intra-cellulaire PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptors). Cette classe thérapeutique peut provoquer comme effet secondaire une rétention hydro-sodée favorisant des épisodes de décompensation cardiaque mais pourrait aussi augmenter le risque de survenu d'IM.

Les metaglinides quant à eux agissent de manières similaires aux sulfonylurée en se liant au canal potassique ATP dépendant de la cellule β du pancréas mais sur un site de liaison différent entrainant ainsi également une libération d'insuline avec comme principal effet secondaire des hypoglycémies.

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sont une autre option thérapeutique à disposition. Ils agissent en inhibant de manière compétitive les enzymes situées sur la bordure en brosse de l'intestin grêle destinées à digérer les carbohydrates en monosaccharides permettant d'éviter les hyperglycémies post-prandiales.

Récemment deux nouvelles classes d'agents hypoglycémiant sont arrivées sur le marché. Il s'agit d'une part des analogues du glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Le GLP-1 est une molécule qui est synthétisée par les cellules L de l'intestin grêle et stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas lors d'une élévation de la glycémie après un repas. L'exenatide est l'analogue du GLP-1 le plus fréquemment prescrit et s'administre par voie sous-cutanée généralement deux fois par jours avec comme effets secondaires principaux des nausées et diarrhées.

Les gliptines sont des inhibiteurs oraux de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-4), une enzyme qui dégrade le GLP-1 et le glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP). Les gliptines permettent une élévation des taux sanguin de GLP-1 et GIP et donc une stimulation de la sécrétion d'insuline. Les analogues du GLP-1 et les gliptines sont une alternative aux traitements classiques lorsqu'ils ne sont plus assez efficaces ou qu'ils sont mal tolérés.

Parmi toutes ces molécules citées, la metformin et les sulfonylurée sont en Suisse les traitements les plus utilisés et constituent le traitement combiné de base chez la plupart des diabétiques de type 2. Les glinides et les inhibiteurs de l'α-glucosidase sont plus rarement employés. Les thiazolidinediones restent des médicaments de deuxième choix et l'insuline peut bien entendu être utilisée à tout moment si nécessaire.

3.3 Insulinothérapie

L'insuline est une hormone constituée de 2 chaînes polypeptidiques reliées entre elles par 2 ponts disulfures et 1 pont intra-chaîne: une chaîne A de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminées. Elle est produite par les cellules β du pancréas.

L'insuline peut être employée dans tous les types de diabètes. Les besoins en insulines dépendent de l'équilibre entre la sécrétion et la résistance à l'insuline. Chez les patients diabétiques de type 1, le besoin en insuline est permanent jusqu'à une éventuelle greffe d'îlots de Langerhans ou de pancréas. Chez les diabétiques de type 2, le besoin en insuline apparaît avec le déclin progressif de la fonction des cellules β.

Le pic et la durée d'action des préparations des insulines dites humaines (neutral protamine Hagedorn et regular insulin) ne sont pas similaires à l'insuline endogène basal et post-prandial. Pour cette raison, des préparations d'insulines analogues ont été développées (lispro, aspart, glulisine, glargine, detemir) dont certaines possèdent des pics d'actions plus rapides avec une durée plus courte et sont administrées en pré-prandial. D'autres préparations d'insulines analogues possèdent une action plus longue et servent ainsi à couvrir les besoins basals d'insulines.

Les préparations d'insulines peuvent être divisées en 2 catégories qu'elles soient humaines ou analogues et sont basées sur leur durée d'action. Les préparations d'insulines intermédiaires et lentes (NPH, neutral protamine lispro, detemir et glargine) sont administrées une à deux fois par jour, fournissent les besoins basals d'insulines et suppriment la production hépatique de glucose et maintiennent une normoglycémie durant l'état de jeûne. Les préparations d'insulines rapides (regular, lispro, aspart) sont administrées en période pré-prandiale afin de couvrir les besoins supplémentaires en insulines en raisons de la nourriture ingérée. Il existe également des préparations dites mixtes comprenant une insuline rapide et une intermédiaire. L'allongement du délai d'action se fait essentiellement par ajout de protamine ou de zinc dans la solution d'insuline. Les préparations sont administrées de manière sous-cutanée de façon discontinue ou en perfusion continue intra-veineuse[88-90].

4. Scores de risque cardio-vasculaire

4.1 Introduction

Lorsqu'un patient présente un ou plusieurs facteurs de risque CV, l'utilisation d'un score permet d'estimer son risque individuel d'événement coronarien ou de mortalité CV globale. L'estimation du risque CV permet d'identifier les individus à haut risque et aide à décider quelle prise en charge est indiquée. Il existe actuellement plusieurs scores permettant d'estimer le risque d'événements CV dans le futur et pouvant s'appliquer aux patients diabétiques. Nous allons voir trois scores développés à partir de grandes études épidémiologiques que sont Framingham, UKPDS et PROCAM. Nous avons également calculé le risque CV des patients diabétiques suivi aux HUG à l'aide de ces trois scores.

Le S.C.O.R.E pronostic européen n'a pas été utilisé pour cette cohorte de patients diabétiques de type 2, car ce score ne peut pas être employé chez les sujets considérés à risque élevé comme les patients diabétiques de type 2, les patients diabétiques de type 1 avec une micro-albuminurie, les patients avec insuffisance rénale chronique et les patients avec un FRCV individuel très élevé[91].

4.2 Score de Framingham

L'étude Framingham est l'une des plus longues études prospectives sur les maladies CV qui a inclus à la fois des hommes et des femmes. Elle a démarré en 1948 sous la direction de la National Heart Institut actuellement connu sous le nom de The National Heart, Lung, and Blood Institut : NHLB. L'objectif principal était d'identifier les facteurs ou

caractéristiques qui contribuent au développement de maladies CV en suivant sur une longue période de temps et dans un large groupe de participants jusque là indemne d'événements CV. Il est également à noter qu'il s'agissait de la première étude CV d'une telle ampleur à recruter également des femmes comme participantes. Les chercheurs ont recruté 5209 hommes et femmes âgés entre 30 et 62 ans de la ville de Framingham, Massachusetts, des États-Unis. Dès 1948, les participants ont été suivis continuellement tous les deux ans et soumis à une anamnèse détaillée, un examen physique poussé et des tests de laboratoires.

En 1971, l'étude a recruté un groupe de deuxième génération formé de 5124 enfants d'individus de la cohorte originale et les a suivis de la même manière ce qui a donné naissance à the Offspring study. Un groupe de troisième génération est actuellement recruté et examiné dans le but de comprendre et trouver les facteurs génétiques en relations avec les maladies CV.

L'apport de l'étude Framingham dans l'identification des facteurs de risque au développement de pathologies liées à l'athérosclérose est considérable. Le suivi minutieux des participants a permis d'identifier l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le tabac, le diabète, les antécédents familiaux de pathologies CV, l'obésité et la sédentarité comme facteurs de risques CV. Tous ces paramètres font maintenant partie à part entière de la médecine préventive et également du suivi des personnes déjà atteint de troubles CV.

Jusqu'alors il était établi que l'athérosclérose était un phénomène inévitable lié au vieillissement tout comme l'augmentation de la pression artérielle. La notion d'identification et de modification de facteurs de risque de CV ne faisant absolument pas partie de la pratique médicale standard quotidienne. L'étude a établi une relation entre le niveau sérique de cholestérol et le risque de survenue de trouble CV. De plus, une très

forte association entre le niveau de cholestérol LDL et l'infarctus du myocarde fut découverte tout comme l'effet protecteur du cholestérol HDL.

Il est intéressant de connaître les critères qui furent employés dans cette étude pour inclure ou non les participants dans le groupe de diabétiques. Un participant était inclus dans le groupe diabétique en cas de prise d'antidiabétiques oraux, d'insuline ou en cas d'une élévation de la glycémie (au-dessus de 150mg/dL) à deux reprises. Lorsqu'une autre explication d'une élévation transitoire de la glycémie était présente les cas étaient exclus du groupe de participants diabétiques.

Outre l'identification des facteurs de risques de maladies CV, l'étude Framingham a permis la création d'algorithmes permettant de faire une estimation du risque de survenue de troubles cardiaques tels que l'angine de poitrine et l'IM dans les dix prochaines années. Les algorithmes utilisés sont différents pour les hommes et les femmes et les paramètres utilisés sont la TA, la présence d'un diabète, la consommation de cigarettes, les taux de cholestérols et l'âge. Ces tabelles ont cependant quelques limites à savoir que les participants de l'étude sont presque tous des Caucasiens et que ces algorithmes ne sont donc pas adaptés pour d'autres populations.

Durant les vingt ans de l'étude, il y eu un total de 957 cas de maladies CV répertoriées parmi tous les participants hommes et femme âgés entre 45 et 74 ans. Cet ensemble est composé de 732 cas de pathologies coronariennes, 138 AVC, 179 insuffisances artérielles des membres inférieurs et 219 insuffisances cardiaques congestives. Il est à noter que l'addition de l'ensemble de ces pathologies dépasse le nombre total de cas, car certains participants ont présenté plusieurs atteintes durant la durée de l'étude. Cette étude a permis de développer le Framingham Risk score qui permet d'établir le risque CV à 10 ans pour un individu. Il existe deux scores différents, un pour les hommes et un pour les femmes. Ce score est utile dans le choix d'initier des modifications du style de

vie ou des traitements préventifs. Un risque est considéré comme bas s'il est inférieur à 10%, intermédiaire entre 10 et 20% et haut quand il est supérieur à 20%.Ce score a été validé aux Etats-Unis tant chez les hommes que chez les femmes[92].

Les limitations de ce score sont sa capacité à prédire uniquement les futures maladies coronariennes sans prédire les autres événements CV tel que AVC ou AIT qui ont ensuite été intégrés dans le Framingham General Cardiovascular Risk Score[93].

Le score qui est utilisé dans ce travail pour évaluer le risque d'événement CV est nommé Score cardio-vasculaires global Framingham 2008.

4.3 Score UKPDS

L'étude UKPDS est l'une des études les plus importantes sur le diabète en ce qui concerne la durée (plus de vingt ans) et le nombre de sujets recrutés (plus de 5000). L'étude UKPDS a débuté en 1977 et a été menée en Angleterre, en Ecosse et en Irlande. Les résultats de cette étude ont été rendus publics en 1998. Les participants étaient vus par des médecins tous les trois mois et des paramètres, tel que la consommation de tabac, le poids, le périmètre abdominal étaient contrôlés. La présence d'une hypertension artérielle, définie par une valeur systolique ≥ 160 mmHg ou diastolique ≥ 90 mmHg ou le recourt à un traitement anti-hypertenseur, était cherchés. La glycémie à jeun, le taux de LDL, de HDL, l'insuline et l'Hb1Ac étaient mesurés.

Son but était de répondre à trois questions : savoir si le bon contrôle glycémique permet de diminuer les complications micro et macro-vasculaires chez les diabétiques de type 2, quels sont les avantages et les inconvénients des différents agents hypoglycémiants et

enfin si le contrôle de la pression artérielle permet de diminuer les complications micro et macrovasculaires.[94]

Population diabétique étudiée

Pour cette étude 5012 patients, âgés de 25 à 65, ont été présélectionnés et ils avaient tous un diabète non-insulinodépendant objectivé par une glycémie à jeun supérieure à 6.0 mmol/l (1,08g/l) à deux reprises. Après trois mois de régime, les patients dont la glycémie à jeun était inférieure à 6.0 ou supérieure à 15.0 mmol/l n'ont pas été retenus et ce sont finalement 4209 patients qui ont été inclus dans l'étude avec une glycémie à jeun comprise entre 6.0 et 15.0 mmol/l . Au départ de l'étude, l'HbA1c moyenne était de 9.1% [7.5-10.7], 39 % des participants étaient hypertendus, 6.5% avaient une microalbuminurie comprise entre 50 et 300mg/l et enfin un patient sur deux avait déjà une complication liée au diabète.

Les 4209 patients finalement sélectionnés ont été répartis en plusieurs groupes :

ceux n'ayant pas d'excès de poids, défini par un index de masse corporel inférieur à 25 m/kg^2 (3867) ont été répartis par tirage au sort :

-1138 patients dans un groupe «traitement conventionnel» dont l'objectif était de maintenir une glycémie à jeun en dessous de 15.0 mmol/l. Ces patients ont d'abord bénéficié d'un traitement uniquement diététique, mais ensuite quand cela est devenu nécessaire des sulfamides (chlopropramide, glibenclamide ou glipizide) , biguanides (metformine) ou insuline ont été ajouté lorsqu'une glycémie à jeun inférieure à 15.0 mmol/l n'était pas maintenue.

-2729 patients dans un groupe «traitement intensif» dont l'objectif était de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 6.0 mmol/l. Ils ont d'abord été traités par sulfonyluré ou par insuline, mais secondairement un traitement par biguanide ou insuline a été ajouté chez ceux traités simplement par sulfonyluré lorsque ce traitement ne suffisait pas à maintenir une glycémie à jeun inférieure à 6.0 mmol/.

Les 342 participants ayant un excès de poids ont tous été traités, dans un premier temps, par biguanide et ont également été classés par tirage au sort, en un groupe «traitement conventionnel» et en un groupe «traitement intensif». Dans un deuxième temps, le traitement a également été modifié lorsque l'objectif thérapeutique du groupe n'était pas maintenu. L'analyse des résultats a essentiellement porté sur la comparaison des groupes «traitement conventionnel» et «traitement intensif».

Les résultats globaux à 12 ans de suivi pour l'ensemble des participant sont :

- 22% de développement d'au moins une complication macroangiopathique (IM, AVC ou angor
- 12.8% d'IM
- 4.2% d'AVC
- 12% de recours à une photocoagulation rétinienne ou de l'apparition d'une hémorragie intra-vitréenne
- 0.7% de développement d'insuffisance rénale
- 1.1% d'amputation

Lorsque que l'on compare les deux groupes :

Le groupe «traitement intensif» a maintenu une Hb1Ac plus basse, en moyenne de 0.9% que le groupe «traitement conventionnel», 7% (6.2-8.2) contre 7.9% (6.9-8.8), bien que l'HbA1c s'est élevée au fil des années dans les deux groupes.

Le groupe «traitement intensif» a bénéficié par rapport au groupe «traitement conventionnel», d'une réduction de :

- 12% du risque d'apparition d'une complication majeure en rapport avec le diabète, définie comme l'apparition d'un décès en rapport avec le diabète, d'un IM non mortel, d'un AVC non mortel, d'une amputation, d'une photocoagulation rétinienne, d'une hémorragie intra-vitréenne, d'une cataracte opérée ou d'une cécité d'un œil.
- 16% d'IM
- 25% de complications microangiopathique
- 33% de micro-albuminurie

Le traitement intensif a particulièrement diminué le risque de complications microvasculaire (rétinopathie et néphropathie). L'insuline n'a pas montré d'avantage face aux sulfonylurés. En ce qui concerne les biguanides, leur utilisation en première intention s'est accompagnée d'un effet CV protecteur plus marqué que les autres médicaments, mais ceci n'a pas été le cas lorsqu'ils ont été utilisés en deuxième intention.

En ce qui concerne les épisodes hypoglycémiques, ils ont été plus nombreux chez les participants du groupe «traitement intensif». Le taux par année d'épisodes hypoglycémiques majeurs fut de 0.7% pour le groupe «traitement conventionnel», 1.0% avec le chlopropramide, 1.4% avec le glibenclamide et 1.8% avec l'insuline.

Par ailleurs, il est à noter que l'analyse des effets spécifiques de chaque type de traitement est cependant difficile, car environ 50% de la totalité des participants avaient en fin d'étude un traitement qui n'était plus celui qui leur avait été assigné au début de l'étude, ceci parce qu'une modification de traitement avait été nécessaire pour respecter l'objectif thérapeutique du groupe. De même, environ 80% des patients qui avaient initialement un traitement uniquement diététique, avaient en fin d'étude au moins un agent médicamenteux hypoglycémiant afin de maintenir l'objectif glycémique du groupe[28].

4.4 Score PROCAM

L'étude PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) débuta en 1979 et fut initiée par l'institut de recherche sur l'athérosclérose de l'université de Munster en Allemagne. Les objectifs étaient de déterminer la prévalence des facteurs des maladies coronariennes dans la population allemande, améliorer la prédiction et la détection précoce des atteintes coronariennes et également la mise au point de recommandations pour la prévention des maladies CV. La cohorte initiale était composée d'environ 30 000 participants, formée d'un tiers de femmes et de deux tiers d'hommes âgés de 16 à 65 ans.[95] Les participants étaient soumis à un questionnaire tous les 2 ans ainsi qu'à un examen clinique complet, une mesure de la TA, un ECG de repos, une mesure de la glycémie à jeun. Dans cette étude, seul la cohorte composée de 4849 hommes âgés de 40 à 65 ans compris un nombre suffisant d'événements coronariens pour permettre une analyse statistiquement valable pour un suivi de 8 ans. Les résultats de cette cohorte montrèrent que 4381 hommes furent indemnes d'événement coronarien ou d'attaque cérébrale, 258 eurent un événement coronarien dont 28 morts subites, 49 IM fatals et

181 IM non fatals. Il eu, par ailleurs, 161 décès de causes non coronariennes ou cérébro-vasculaires. La principale limitation de cette étude est l'inclusion exclusive d'hommes et donc le score n'a pas été développé spécifiquement pour être utilisé chez les femmes.

4.5 Score AGLA

En Suisse, un groupe de travail nommé Groupe de travail lipides et athérosclérose (AGLA) s'est aussi intéressé à évaluer le risque CV et à émettre des recommandations pour la prévention de l'athérosclérose. Le score proposé par ce groupe de travail pour évaluer le risque CV qui est tiré du score PROCAM avec un ajustement (multiplication par 0.7) pour tenir compte de la situation en Suisse. Ce score permet d'obtenir le risque d'événement CV à 10 ans que nous avons rapporté dans l'étude.

Lorsque l'on compare les 3 différents scores on peut observer que certains items sont communs aux trois scores tel que l'âge, le sexe ou le tabagisme. D'autres paramètres ne se retrouvent que dans un ou deux des 3 scores. Il s'agit par exemple du bilan lipidique ou du poids. Cette différence dans les items entre les 3 scores peut expliquer que pour un même individu le risque d'événement CV à 10 ans peut varier selon le score utilisé.

Comparaison des scores Framingham, UKPDS et PROCAM

Items	Score de Framingham	Score UKPDS	Score Procam
Age	+	+	+
Sexe	+	+	+
Diabète	+	-	+
Durée du diabète	-	+	-
TA systolique	+	+	+
Tabagisme	+	+	+
Cholestérol total	-	+	-
HDL-cholestérol	+	+	-
LDL-cholestérol	-	+	-
Triglycérides	-	+	-
Hb1Ac	-	+	-
Poids	-	-	+
Taille	-	-	+
IMC	+	-	-
Antécédents familiaux	-	-	+
Ethnicité	-	+	-

Points attribués par items pour les score Framingham et PROCAM

Point par items score Framingham

Age

20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

Cholestérol total (mg/dL)

Age 20-39

<160	0
160-199	4
200-239	8
240-279	11
>280	13

Age 40-49

<160	0
160-199	3
200-239	6
240-279	8
>280	10

Age 50-59

<160	0
160-199	2
200-239	4
240-279	5
>280	7

Age 60-69

<160	0
160-199	1
200-239	2
240-279	3
>280	4

Age 70-79

<160	0
160-199	1
200-239	2
240-279	2
>280	2

Tabagisme

Age 20-39	9
Age 40-49	7
Age 50-59	4
Age 60-69	2
Age 70-79	1

Non tabagisme : 0 point

HDL mg/dL

≥ 60	-1
50-59	0
40-49	1
≤ 40	2

TA systolique

< 120	0
120-129	1
130-139	2
140-159	3
>160	4

Nombre de points	**Risque CV à 10 ans (%)**
< 9	<1
9-12	1
13-14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
>25	30

Point par items dans le score PROCAM

Age (années)	**Points**
35-39	0
40-44	6
45-49	11
50-54	16
55-59	21
>60	26

LDL cholestérol (mg/dL)	
<100	0
100-129	5
130-159	10
160-189	14
≥190	20

HDL cholestérol (mg/dL)	
<35	11
35-44	8
45-54	5
≥55	0

Triglycérides (mg/dL)	
<100	0
100-149	2
150-199	3
≥200	4

Tabagisme	
Non	0
Oui	8

Diabète	
Non	0
Oui	6

Antécédent familial CV	
Non	0
Oui	4

TA systolique (mmHg)	
<120	0
120-1290	2
130-139	3
140-159	5
≥160	8

Nombre de points	Risque CV à 10 ans(%)
≤20	≤1.0
21	1.1
22	1.2
23	1.3
24	1.4
25	1.6
26	1.7
27	1.8
28	1.9
29	2.3
30	2.4
31	2.8
32	2.9
33	3.3
34	3.5
35	4.0
36	4.2
37	4.8
38	5.1
39	5.7
40	6.1
41	7.0
42	7.4
43	8.0
44	8.8
45	10.2
46	10.5
47	10.7
48	12.8
49	13.2
50	15.5
51	16.8
52	17.5

L'équation développée dans l'étude UKPDS pour estimer le risque CV chez un patient diabétique est la suivante :

$$R(t) = 1 - \exp\left\{ \frac{-q(1-d^t)}{1-d} \right\}$$

d est la durée du diabète

$q = q_o \beta^{AGE-55} \beta_2^{SEX} \beta_3^{AC} \beta_4^{SMOK}$

$\beta_5^{H-6.72} \beta_6^{(SBP-135.7)/10} \beta_7^{\ln(LR)-1.59}$

β_1-β_7 sont les facteurs de risque suivant
AGE : âge au moment du diagnostique de diabète
SEX : genre
H : Hb1Ac
AC : origine ethnique
SBP : TA systolique
LR : cholestérol total/HDL cholestérol

Partie 2

5. Analyse rétrospective des patients diabétiques ayant consultés dans le service de diabétologie aux Hôpitaux Universitaires de Genève

5.1 But

Le but de ce travail est d'analyser le profil CV de patients diabétiques se présentant à une première consultation dans un service universitaire de diabétologie. Le profil CV était évalué à l'aide de plusieurs score : Framingham, UKPDS et AGLA. Les données telle que prise d'anti-diabétique, anti-hypertenseur, hypolipémiant, présence de complications micro et macrovasculaires étaient également analysées. En raison d'une importante hétérogénéité démographique des patients consultants aux HUG, nous avons fait l'hypothèse que la répartition du risque CV varierait selon les scores utilisés, ces derniers étant dérivés de populations différentes. Nous avons également fait l'hypothèse que les patients à plus haut risque CV recevaient d'avantage de traitements anti-hypertenseur et d'anti-agrégant plaquettaire.

5.2 Méthode

Nous avons revu de manière rétrospective tous les dossiers de patients diabétiques suivis à la consultation ambulatoire du service de diabétologie des hôpitaux universitaires de Genève. Les dossiers analysés étaient ceux de patients suivis et vus entre le 01.01.1999 et le 01.10.2009. Les patients diabétiques de type 1 ou avec un diabète cortico-induit étaient exclus de l'analyse. Les données ont été extraites

uniquement pour les dossiers de patients disponibles durant la période d'extraction des données à partir des dossiers à savoir du 01.10.2009 au 03.04.2014. Tous les patients suivis du 01.01.1999 au 01.10.2099 dont les dossiers n'étaient pas disponibles on donc été exclus de l'analyse.

Nous avons extrait les données issues de la première consultation ambulatoire. Les paramètres étudiés ont été l'âge, le sexe, la durée du diabète, le traitement anti-diabétique, anti-hypertenseur et hypolipémiant au moment de la consultation. Les autres paramètres étudiés ont été la tension artérielle, le poids, la taille, la consommation de tabac, les antécédents familiaux de maladies CV, les antécédents personnels de maladies CV, le profil lipidique comprenant le taux de cholestérol total, le taux de HDL et LDL et l'hémoglobine glyquée. Les antécédents familiaux et personnels CV étaient définis par une histoire d'IM, AVC ou d'AOMI.

Nous avons ensuite calculé à l'aide de ces données récoltées le risque de survenue d'événements CV sur la base des scores Framingham, UKPDS et AGLA.

Le diagnostic de diabète était retenu selon les critères de l'ADA. Pour les analyses statistiques, le test ANOVA a été utilisé en cas d'un nombre de groupes à comparer supérieur à 2.

Les motifs de consultations de ces patients au service de diabétologie étaient un avis spécialisé demandé par le médecin traitant, par un médecin spécialiste, par le patient lui-même ou une première consultation par un diabétologue à la sortie d'un séjour hospitalier pour une décompensation diabétique inaugurale.

5.3 Résultats

Patients

327 patients ont été inclus dans cette étude avec une majorité d'hommes (65.5%). L'âge moyen était de 54.8 ans (range: 24-82) et l'IMC (indice de masse corporel) moyen de 29.6 (kg/m^2)(range : 10.9-54.1). L'Hb1Ac s'élevait à 8.74% (range : 4.6-17.2) et la valeur de cholestérol total moyen à 5.1 mmol/l (range : 2.3-12.9). Concernant les antécédents personnels et familiaux d'évènements CV, ils s'élevaient respectivement à 14.7% et 10.7%. Les autres caractéristiques de base des patients sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de bases des patients diabétiques de type 2 inclus dans l'étude

Genre (hommes) N (%)	214 (65.5%)
Age (années)	54.8 (11.4)
BMI (kg/m^2)	29.6 (6.4)
Poids (kg)	85.09 (19.3)
Tension artérielle systolique (mmHg)	138.6 (18.2)
Tension artérielle diastolique (mmHg)	84.9 (11.1)
Hb1Ac (%)	8.7 (2.4)
Cholestérol total (mmol/l)	5.1 (1.2)
HDL (mmol/l)	1.3 (0.3)
LDL (mmol/l)	3.0 (1.0)
Triglycéride (mmol/l)	2.2 (1.9)
Tabagisme actif N (%)	120 (36.7)

Les données sont données en moyenne et en pourcentage (Ecart-type)

Traitements du diabète

Concernant les traitements du diabètes, les patients avaient en moyenne un anti-diabétique oral (range : 0-3). L'anti-diabétique oral le plus utilisé était les biguanides avec un total de 161 patients, suivit des sulfonylurée avec 94 patients. Concernant l'insulinothérapie, on observe un total de 104 patients bénéficiant de ce traitement correspondant à 31.9% du total des sujets. Les insulines les plus souvent prescrites étaient l'Insulatard (n=38) et la Lantus (n=31).

Table 2 : Nombre et pourcentage de patients sous anti-diabétiques oraux par classes de molécules

Classe d'ADO	Nombre de patients sous ce traitement (%pourcentage par rapport à la totalité des patients inclus)
Biguanides	161 (49.2)
Sulfonylurée	94 (28.7)
Glitazones	21 (6.4)
Sitagliptine	9 (2.8)
Répaglinide	5 (1.5)
Au mois 1 ADO toutes classes confondues	195 (59.6)

Tables 3 : **Nombre et pourcentage de patients sous insulinothérapie par classes de molécules**

Insulatard NPH	38 (11.6)
Glargine	31 (9.5)
Detemir	7 (2.1)
Préparation mixte (Mixtard ou Novomix)	23 (7.0)
Novorapid	23 (7.0)
Actrapid	6 (1.8)
Insulin lispro	4 (1.2)

Traitements de l'hypertension artérielle

Le nombre moyen de traitement anti-hypertenseur par sujet était de 0.71 (range 0-4). Toutes les classes d'anti-hypertenseur étaient prescrites avec majoritairement les inhibiteur de l'enzyme de conversion (n= 61) puis les beta-bloquant (BB) (n= 50) et les sartans (n= 46).

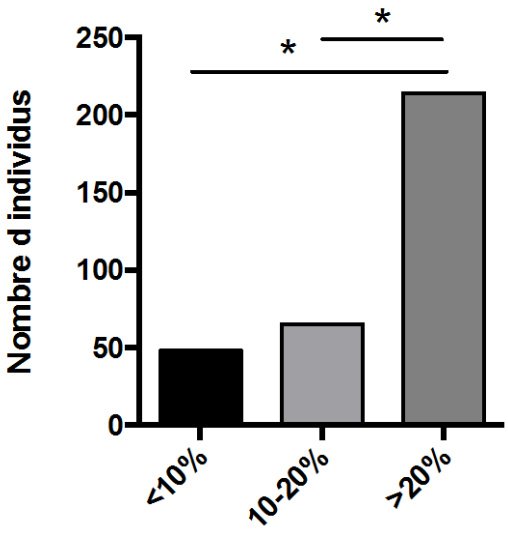
Table 4 : **Nombre et pourcentage de patients sous traitement anti-hypertenseur par classe**

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	61 (18.7)
Sartans	46 (14.1)
Béta-bloquant	50 (15.3)
Anti-calcique	30 (9.2)
Thiazidique	27 (8.3)
Diurétique de l'anse	13 (4.0)
Spironolactone	4 (1.2)

Risque cardio-vasculaire

Le risque CV des patients diabétiques lors de leur première consultation à Genève a été évalué à l'aide de plusieurs scores. L'évaluation du risque CV global à l'aide du score de Framingham montre que la répartition selon un risque évalué entre 0 et 10% d'événement CV à 10 ans est de 48 individus (14.7%) , entre 10 et 20% de 65 (20%) et supérieur à 20% de 214 (65.3%). On observe donc que les patients à haut risque CV selon le score de Framingham sont majoritaires dans cette cohorte de patients diabétiques.

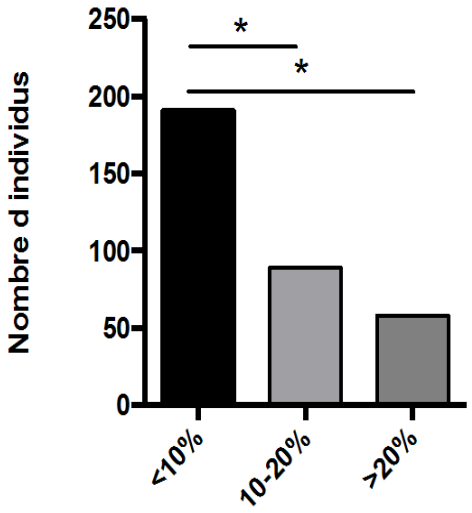
Répartition du risque CV selon Framingham



Risque CV à 10 ans selon Framingham

L'évaluation du risque d'IM fatal et non fatal selon UKPDS montre une distribution selon le niveau de risque différente par rapport au risque CV global Framingham. En effet, on observe que les patients avec un risque à 10 ans évalué entre 0 et 10% sont au nombre de 191 (58.5%), ceux avec un risque entre 10 et 20% sont 89 (27.3%) et ceux avec un risque supérieur à 20% sont au total 58 (17.8%).

Répartition du risque d'événement coronarien fatal et non fatal à 10 ans selon UKPDS

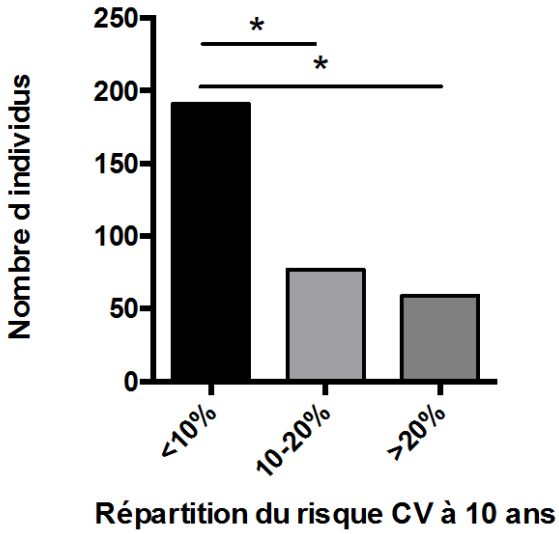


Risque d'événement coronarien fatal et non-fatal à 10 ans

Nous avons également procédé à l'évaluation du risque CV à 10 ans à l'aide du score AGLA. Nous avons observé les répartitions suivantes :

191 individus (58.4%) avec un risque d'événement CV à 10 ans inférieur à 10%, 77 individus (23.5%) avec un risque intermédiaire entre 10 et 20% et 59 (18.0%) individus avec un risque supérieur à 30% à 10 ans.

Risque d'événement CV à 10 ans selon AGLA

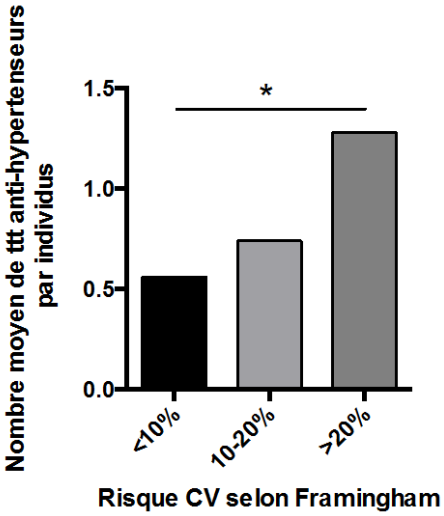


En comparant la répartition du risque de survenue d'événement CV à 10 ans selon les 3 scores, nous observons une tendance décroissante pour les score UKPDS et AGLA et au contraire un tendance croissante pour le risque évalué selon Framingham.

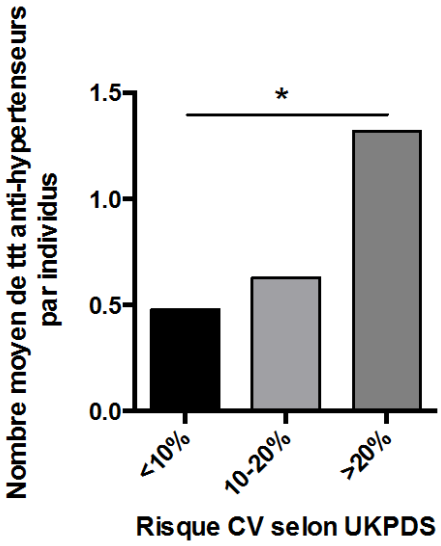
Nombre de traitement anti-hypertenseur selon le risque cardio-vasculaire

Quelque soit le score utilisé nous observons une augmentation du nombre de traitements anti-hypertenseur en fonction du risque CV. Ceci indique que les patients à haut risque CV prennent d'avantage de thérapie anti-hypertensive. Ceci peut s'expliquer par de possibles antécédents et comorbidités associées conférant une indication à un traitement de l'hypertension et augmentant le risque CV. Les patients à haut risque CV peuvent également présenter un niveau d'hypertension artérielle plus haut nécessitant ainsi un traitement plus important.

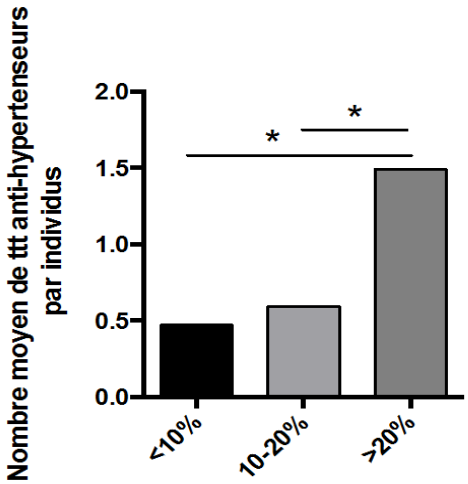
Nombre de traitement anti-hypertenseur par individus en fonction du risque CV d'après Framingham



Nombre de traitement anti-hypertenseur par individus en fonction du risque CV selon UKPDS



Nombre de traitement anti-hypertenseur par individus en fonction du risque cardio-vasculaire selon AGLA

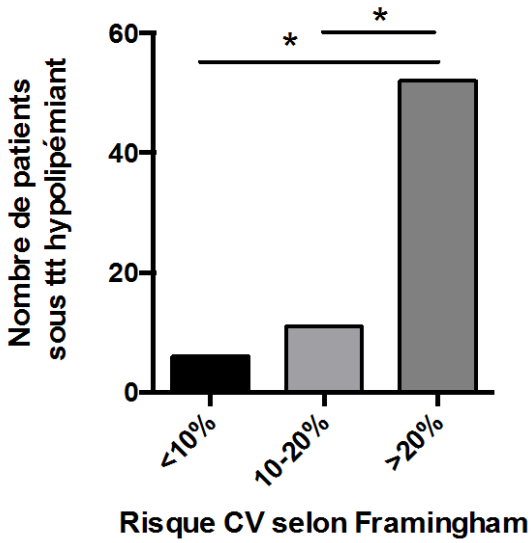


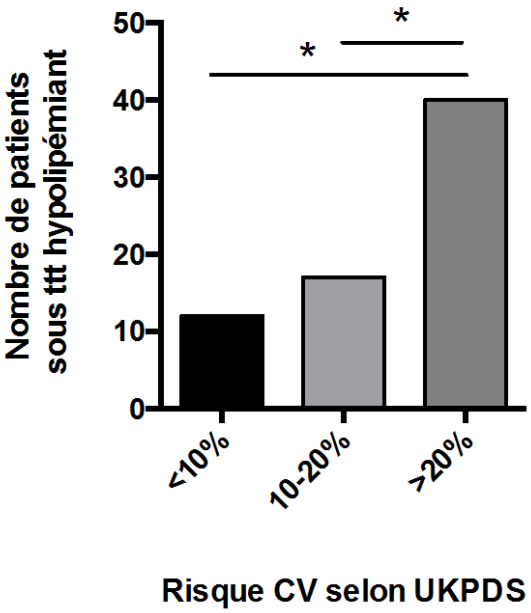
Risque CV à 10 ans selon AGLA

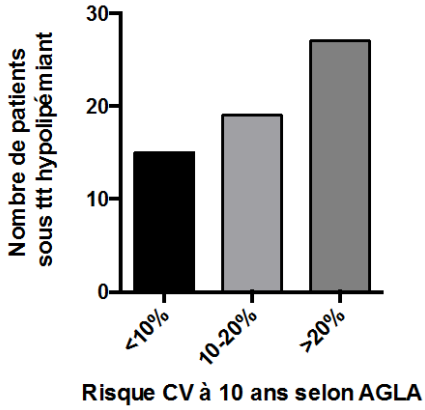
Prise d'agent hypolipémiant

Nous avons également recueilli les données concernant la prise d'agent hypolipémiant lors de la première consultation. Trois classes d'agent hypolipéminant étaient prescrites : les statines, les fibrates et les résines (colestyramine). Les statines sont la classe largement la plus prescrite avec un total de 65 patients (19.9%), suivis par les fibrates 3 patients (1.0 %) puis les résines 1 patient (0.3 %). On observe que la majorité des patients prenant un traitement hypolipémiant se trouvent dans la classe des patients à haut risque CV selon Framingham comme le confirme une analyse par catégorie de risque CV où l'on observe une plus grande proportion de patients traités parmi ceux à haut risque.

Prise d'agents hypolipémiant selon le risque cardio-vasculaire



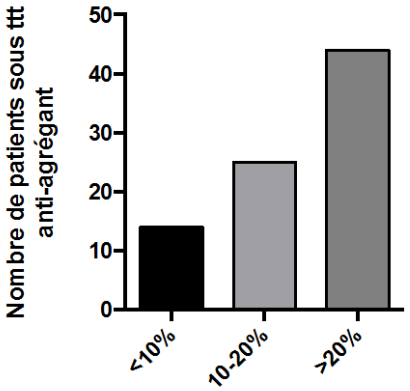




Prise d'anti-agrégants plaquettaire

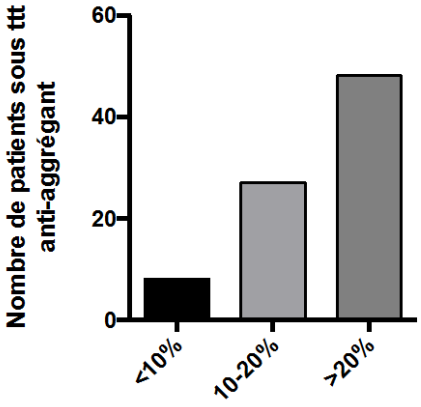
Nous avons également évalué la prise d'un anti-agrégant plaquettaire dans cette cohorte. Nous observons qu'au total 83 (25.4%) des patients prennent un anti-agrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique ou clopidogrel) au moment de le première consultation dans le service de diabétologie. Le taux de prise de cette classe de molécule a également été évalué selon le niveau de risque CV évalué par les 3 scores.

Taux de prise d'anti-agrégant plaquettaire selon le risque cardio-vasculaire à 10 ans d'après Framingham



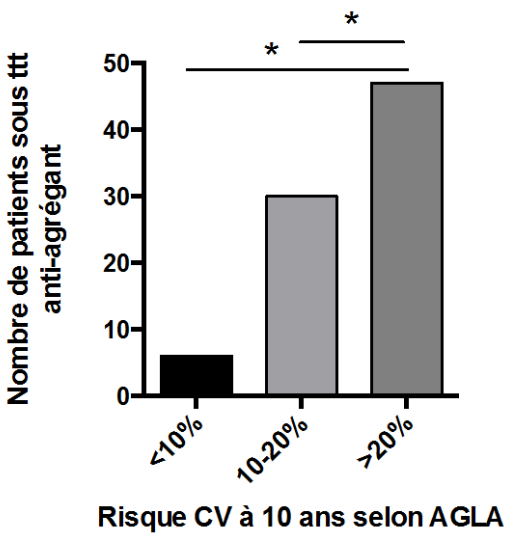
Risque CV à 10 ans selon Framingham

Taux de prise d'anti-agrégant plaquettaire selon le risque cardio-vasculaire à 10 ans d'après UKPDS



Risque CV à 10 ans selon UKPDS

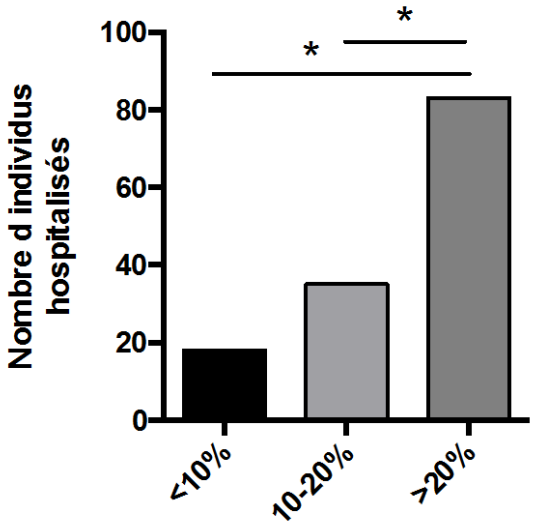
Taux de prise d'anti-agrégant plaquettaire selon le risque cardio-vasculaire à 10 ans d'après AGLA



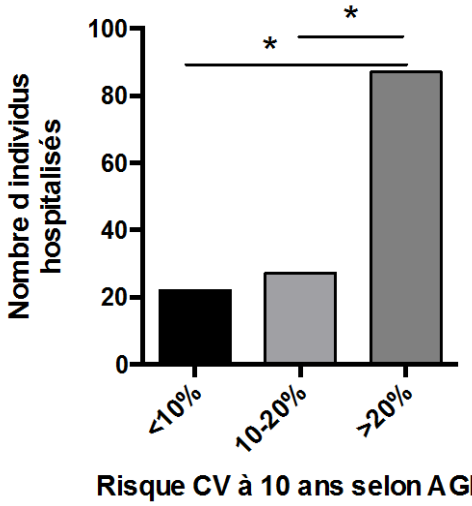
Hospitalisations

Un total de 136 patients (41.6%) ont été hospitalisés durant le suivi. Nous avons évalué le taux des hospitalisations qui était en lien avec le diabète. Nous avons défini ce type d'hospitalisation comme étant en lien avec une complication micro ou macrovasculaire ainsi que les séjours dans l'unité d'enseignement thérapeutique pour maladie chronique. Il y a eu un total de 58 patients ayant été hospitalisés pour un motif en lien avec le diabète. Ceci représente 42.6% du total des patients hospitalisés. On observe que les individus à haut risque CV représentent la majorité des patients hospitalisés.

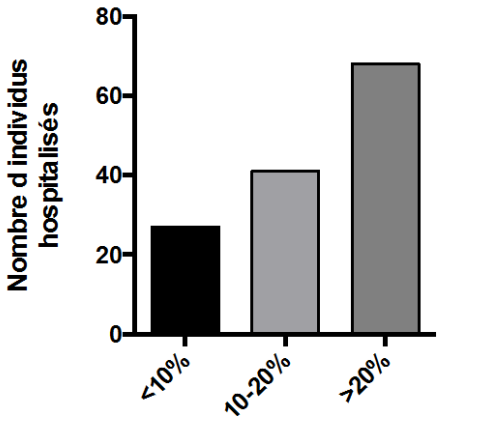
Nombre d'individus hospitalisés en fonction du risque CV d'après Framingham



Nombre d'individus hospitalisés en fonction du risque CV d'après AGLA



Nombre d'individus hospitalisés en fonction du risque CV d'après UKPDS



Discussion

Ce travail a pour but d'évaluer le profil CV ainsi que les traitements anti-diabétiques, anti-hypertenseurs, hypolipémiants et anti-plaquettaires d'une population de sujets diabétiques de type 2 suivis de manière ambulatoire dans un service universitaire de diabétologie en Suisse. Plusieurs scores évaluant le risque CV ont été utilisés afin de répondre à cette question. Etant donné que la population des sujets diabétiques étudiés est hétérogène concernant leurs origines nous avons fait l'hypothèse que l'estimation du risque CV serait variable selon le score utilisé, ces scores étant eux-mêmes dérivés de populations différentes.

En ce qui concerne les traitements anti-diabétiques, on observe que la prescription de metformin est majoritaire. Dans une étude effectuée en Allemagne du Sud au début des années 2000, on observe également que la metfomin est l'anti-diabétique oral prescrit préférentiellement (35%) suivi des sulfonylurée (26%)[96]. Ceci semble concordant avec les études ayant montré un bénéfice de la metfomin quant à la mortalité CV ainsi que les recommandations internationales qui placent la metformin en premier choix dans le traitement du diabète de type 2 en l'absence d'une de ses contre-indication que sont principalement une insuffisance rénale chronique (GFR < 30 ml/min), une insuffisance hépatique, un état d'hypoperfusion tissulaire lors d'un sepsis ou d'un choc d'autre origine [97,85].

Concernant la thérapie anti-hypertensive, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion arrivent en première position (n=61), suivis par les BB (n=50) et les sartans (n=46). Ces choix d'agents anti-hypertenseur paraissent cohérents avec les recommandations de la prise en charge de l'hypertension artérielle. En effet les IEC ont montré au travers de nombreux travaux et notamment l'étude HOPE un effet bénéfique sur les événements CV

et la néphropathie diabétique[98]. Les BB n'étant pas considérés comme un premier choix dans l'hypertension artérielle, ils sont par contre recommandés après un IM expliquant probablement leur 2e place dans une cohorte de patients diabétiques.

Les statines sont l'agent hypolipémiant le plus prescrit dans cette cohorte. Cette classe de traitement est celle qui a montré le plus grand bénéfice quant aux complications CV[99]. Les statines sont le traitement de premier choix en cas de nécessité d'un traitement hypolipémiants. Les données obtenues dans cette cohorte paraissent donc attendu quant à la prescription majoritaire de cette classe thérapeutique. On observe que les patients à risque CV plus élevé prennent en proportion d'avantage de traitement hypolipémiant. Ceci indique que les patients les plus à risque sont traités de manière plus intensive.

Un quart des patients de cette cohorte (25.4%) étaient sous traitement anti-plaquettaire. Nous observons que les patients à plus haut risque CV sont d'avantage sous traitement anti-agrégant plaquettaire quelque soit le score utilisé pour l'évaluation du risque CV. Ceci peut s'expliquer d'une part par en raison d'un antécédent personnel d'événement CV donnant l'indication à un anti-agrégant au long cours et d'autre part en raison d' un taux de prévention primaire plus important chez ces individus à haut risque CV.

Un aspect de ce travail était l'évaluation du risque CV à l'aide de 3 scores différents. Nous avons observé une importante variabilité du risque CV estimé selon les 3 scores. De nombreux travaux se sont intéressés à la valeur prédictive de ces différents scores dans des populations variées. Les performances de ces trois scores varient fortement selon les études et il reste difficile d'établir lequel est le plus performant pour évaluer le risque CV chez les patients diabétiques[100,101, 102].

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces discordances. Ces scores étant dérivés de populations différentes, ils ont été par conséquent conçus à partir de groupes d'individus avec un bagage génétique et un environnement différents. De plus, le changement de distribution des FRCV et des traitements dans le temps peut varier au sein et entre des populations. Les items composants ces scores diffèrent entre les scores, ceci pouvant également contribuer à la variabilité observée dans ce travail quant au risque CV estimé à l'aide de ces 3 scores.

Des faiblesses et limitations ont été mise en évidence pour chacun de ces scores : le score UKPDS a montré une mauvaise calibration dans des cohortes de validations britanniques et non-britanniques[101, 103, 104]. Il a été montré que le score PROCAM pouvait sous-estimé le risque d'événement CV fatals jusqu'à 64%[103]. Le score de Framingham est quant à lui débattu sur sa réelle précision à estimer un événement CV chez un patient diabétique notamment en raison du fait que la prévalence globale du diabète était faible dans cette population et également en raison du fait qu'il n'inclus pas la valeur de triglycérides qui est un FRCV important[48, 105].

De manière général, il semble que la plupart des scores développés à partir de la population générale ont tendance à sous-estimer le risque CV chez les patients diabétiques[100]. Une façon d'améliorer l'estimation du risque CV chez les patients

diabétiques serait de prendre des scores dérivés de populations incluant uniquement des personnes diabétiques[106]. Toutefois les résultats d'une revue systématique suggèrent que les scores dérivés de populations uniquement diabétiques devraient également être validés dans d'autres populations avec d'être utilisés de manière plus large.

Le choix de la population pour valider un score de risque CV a une influence majeure sur la performance de ce score. Les études qui développent un risque à partir de la moitié d'une population puis le valide avec l'autre moitié ont tendance à avoir de meilleures capacités prédictives comme les scores développés à partir de the Hong Kong Diabetes Registry et the Swedish National Diabetes Register[104, 107]. A l'opposé, les scores validés dans différentes population et groupe ethniques vont estimer de manière inférieure le risque CV[100]. Ceci souligne le fait que la précision d'un risque dépend en grande partie du type de populations dans lequel il est appliqué. Il convient donc de rester prudent lorsque l'on estime le risque CV d'un individu à l'aide du score qui n'est pas développé ou validé avec la population à laquelle l'individu appartient.

Il serait probablement plus utile de développer ou recalibrer un score pour chaque population plutôt que d'essayer d'obtenir un score de risque universel.

Ces différents points expliquent les variabilités obtenues lors de l'estimation du risque CV à l'aide de différents scores dans cette population de sujets diabétiques suivi aux HUG. Comme expliqué dans les limitations, en raison de l'absence d'un suivi à long terme (>10 ans), il n'est pas possible de comparer les performances pronostics des différents scores avec la réalités des événements CV survenus dans cette population diabétique genevoise.

Limitations

Le caractère rétrospectif de cette étude peut entraîner une limite méthodologique en soi. Le fait d'avoir inclus uniquement les patients diabétiques de type 2 suivis au service de diabétologie des HUG peut ne pas représenter l'entièreté des patients diabétiques mais doit toutefois être considéré comme un échantillon important.

L'extraction des données a été réalisée uniquement à partir des dossiers disponibles. Ceci explique que le nombre de nouveaux cas par an (environ 33) semble faible. Les dossiers des patients ayant été vus qu'à une seule reprise dans le service ont pour la plupart été fermés et donc non disponibles pour être inclus dans l'étude. Par conséquent, un nombre non-chiffrable mais potentiellement significatif de dossiers n'a pas été inclus dans l'étude. Il est donc possible que les résultats de ce travail ne reflètent pas l'entièreté de la réalité du risque CV chez les patients diabétiques de type 2 suivis ou ayant été suivis aux HUG.

Le seul critère ayant bénéficié d'un suivi a été le taux d'hospitalisation. Cette information a été collectée durant la période d'extraction des données (2009-2013). Il est donc évident qu'une grande hétérogénéité existe concernant la durée de ce suivi rétrospectif. L'absence d'un réel suivi uniforme et sur une plus longue durée a empêché qu'il soit possible d'évaluer la performance des scores utilisés sur la prédiction d'événement CV dans ce groupe de sujets diabétiques suivis aux HUG.

Une autre limitation de ce travail est l'absence de contrôle à savoir de sujets non-diabétiques. Une analyse comparative entre ce groupe de patients diabétiques et un groupe de sujets contrôles représentatifs de la même population n'est donc pas réalisable.

6. Conclusions

Cette étude est le reflet d'une population de patients diabétiques suivis dans une clinique universitaire de diabétologie dans une région avec une incidence de diabète moyenne. La population de patients diabétiques suivis dans cette étude est hétérogène dans ses caractéristiques cliniques ainsi que dans son profil CV. Les patients à haut risque CV sont traités de manière plus renforcée comme en atteste un plus grand nombre de traitements anti-hypertenseur et de prise d'anti-agrégant plaquettaires. L'évaluation du risque CV devrait être effectuée pour chaque patient diabétique afin d'optimiser au mieux le traitement et la prise en charge des facteurs de risque CV afin d'éviter la survenue d'un évènement CV dans le futur. La prise en charge du diabète et de ses complications restent un défit permanent. Au vu des projections de la prévalence de cette maladie pour les décennie futures, une intensification des efforts de la part de tous les acteurs est primordiale afin de contrôler au mieux le taux de morbidité et mortalité en lien avec cette affection.

En raison de l'incertitude quant à l'estimation exacte du risque CV, il est important de rester prudent quand un score est utilisé et que le risque CV absolu est communiqué à un patient diabétique. L'évaluation du risque CV reste une étape importante dans la prise en charge du patient diabétique. Le degré auquel les différents scores disponibles peuvent être améliorés reste une question ouverte comme par exemple en ajoutant de nouveaux FRCV à ceux déjà existants.

En pratique l'estimation du risque CV est souvent effectuée de manière unique avec les données de départs alors qu'une réévaluation durant le suivi du patient serait probablement plus utile.

En conclusion l'évaluation du risque CV chez un patient diabétique est utile et nécessaire dans la prise en charge et ce d'autant plus lorsque le score utilisé a été développé à partir d'une population similaire auquel l'individu évalué appartient.

7. REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier très chaleureusement :

Le Professeur le Professeur Richard James qui m'a accompagné et aidé tout au long de la réalisation de ce travail et qui s'est toujours montré d'une grande disponibilité

Le Professeur Jacques Philippe pour ses conseils quant à la réalisation de ce projet et son rôle de guide dans mon parcours médical

Le Docteur Idriss Guessous pour ses conseils très précieux et sa disponibilité

Tous les autres nombreux acteurs de mon parcours médical qui m'ont enthousiasmé

Ma femme Joanna pour son amour sa compréhension et sa patience infinie

Mes parents Dominique et Mahmoud

Mes grands-parents

8. Bibliographie

1. Gariani K, Hagon-Traub I, Philippe J. [Type 1 or 2 diabetes? Or other?]. *Revue medicale suisse* 2009; **5**(206): 1248-50, 52-3.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 2004; **27**(5): 1047-53.
3. Kaiser A, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P. Prevalence, awareness and treatment of type 2 diabetes mellitus in Switzerland: the CoLaus study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2012; **29**(2): 190-7.
4. Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Annals of internal medicine* 1988; **108**(2): 170-5.
5. Redondo MJ, Yu L, Hawa M, et al. Heterogeneity of type I diabetes: analysis of monozygotic twins in Great Britain and the United States. *Diabetologia* 2001; **44**(3): 354-62.
6. Froguel P. Genetics of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Res* 1997; **48 Suppl 4**: 55-7.
7. Hamman RF, Cook M, Keefer S, et al. Medical care patterns at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus: association with severity and subsequent complications. *Diabetes Care* 1985; **8 Suppl 1**: 94-100.
8. Eberhardt MS, Wagener DK, Orchard TJ, et al. HLA heterogeneity of insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. The Pittsburgh IDDM study. *Diabetes* 1985; **34**(12): 1247-52.
9. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS. The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* 1986; **29**(5): 267-74.
10. Kostraba JN, Gay EC, Rewers M, Chase HP, Klingensmith GJ, Hamman RF. Increasing trend of outpatient management of children with newly diagnosed IDDM. Colorado IDDM Registry, 1978-1988. *Diabetes Care* 1992; **15**(1): 95-100.
11. Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside. *Diabetes & metabolism* 2013; **39**(1): 16-26.
12. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991; **6**(6): 495-502.
13. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**(1): 131-53.
14. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc* 1992; **40**(11): 1100-4.
15. Miles JM, Haymond MW, Nissen SL, Gerich JE. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess, and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. *J Clin Invest* 1983; **71**(6): 1554-61.
16. Davis MR, Shamoon H. Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1991; **73**(5): 995-1001.
17. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; **329**(14): 977-86.
18. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999; **159**(3): 281-4.

19. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; **102**(4): 527-32.
20. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012; **366**(13): 1227-39.
21. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; **39**(2): 233-52.
22. Hercules BL, Gayed, II, Lucas SB, Jeacock J. Peripheral retinal ablation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: a three-year interim report of a randomised, controlled study using the argon laser. *Br J Ophthalmol* 1977; **61**(9): 555-63.
23. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005; **54**(7): 2188-97.
24. Aiello LP, Davis MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; **113**(12): 2221-30.
25. Gariani K, de Seigneux S, Pechere-Bertschi A, Philippe J, Martin PY. [Diabetic nephropathy: an update]. *Revue medicale suisse* 2012; **8**(330): 473-9.
26. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*; **21**(4): 556-63.
27. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care* 2005; **28**(1): 164-76.
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; **352**(9131): 837-53.
29. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes care* 2013; **36 Suppl 1**: S11-66.
30. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; **377**(9784): 2181-92.
31. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995; **122**(8): 561-8.
32. Fagerberg SE. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand Suppl* 1959; **345**: 1-97.
33. Newrick PG, Wilson AJ, Jakubowski J, Boulton AJ, Ward JD. Sural nerve oxygen tension in diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; **293**(6554): 1053-4.
34. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2006; **81**(4 Suppl): S12-25.
35. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; **287**(19): 2570-81.
36. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; **288**(21): 2709-16.
37. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; **353**(25): 2643-53.

38. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; **321**(7258): 405-12.
39. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; **44 Suppl 2**: S14-21.
40. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; **46**(6): 760-5.
41. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; **161**(3): 397-405.
42. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine* 2004; **141**(6): 421-31.
43. Levy PJ. Epidemiology and pathophysiology of peripheral arterial disease. *Clin Cornerstone* 2002; **4**(5): 1-15.
44. Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis* 2011; **106**(5): 827-38.
45. Massberg S, Brand K, Gruner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *The Journal of experimental medicine* 2002; **196**(7): 887-96.
46. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 2004; **109**(21): 2617-25.
47. Bax JJ, Bonow RO, Tschope D, Inzucchi SE, Barrett E, Global Dialogue Group for the Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients With D. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **48**(4): 754-60.
48. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1998; **339**(4): 229-34.
49. Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J* 2004; **147**(5): 890-6.
50. Faglia E, Favales F, Calia P, et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002; **25**(11): 2032-6.
51. 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**(15): 1547-55.
52. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**(15): 1503-16.
53. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; **28**(13): 1598-660.
54. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; **349**(9061): 1269-76.
55. Mankovsky BN, Metzger BE, Molitch ME, Biller J. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996; **10**(4): 228-42.
56. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994; **25**(10): 1977-84.

57. Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, et al. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; **18**(2): 152-7.
58. Olsson T, Viitanen M, Asplund K, Eriksson S, Hagg E. Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. *Diabetologia* 1990; **33**(4): 244-9.
59. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; **19**(5): 403-18.
60. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004; **27**(1): 201-7.
61. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; **359**(9311): 995-1003.
62. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; **363**(9426): 2022-31.
63. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; **369**(9557): 201-7.
64. Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996; **27**(1): 63-8.
65. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; **371**(9607): 117-25.
66. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; **29**(3): 635-9.
67. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1999; **30**(9): 1787-91.
68. van der Worp HB, van Gijn J. Clinical practice. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007; **357**(6): 572-9.
69. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985; **33**(1): 13-8.
70. Melton LJ, 3rd, Macken KM, Palumbo PJ, Elveback LR. Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a population-based cohort of diabetic patients. *Diabetes Care* 1980; **3**(6): 650-4.
71. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; **24**(8): 1433-7.
72. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes care* 2008; **31**(8): 1679-85.
73. Suominen V, Uurto I, Saarinen J, Venermo M, Salenius J. PAD as a risk factor for mortality among patients with elevated ABI--a clinical study. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2010; **39**(3): 316-22.
74. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2011; **41**(1): 110-6.
75. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* 2003; **26**(2): 491-4.

76. Dolan NC, Liu K, Criqui MH, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning. *Diabetes Care* 2002; **25**(1): 113-20.
77. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**(15): 1565-76.
78. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; **20**(4): 614-20.
79. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; **308**(6921): 81-106.
s80. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**(5): 921-9.
81. Chapman TM, Goa KL. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2003; **3**(2): 117-38.
82. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *Journal of vascular surgery* 2008; **47**(2): 330-6.
83. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabet Med*; **27**(1): 4-14.
84. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; **27**(8): 2067-73.
85. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011; **13**(3): 221-8.
86. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2005; **22**(4): 497-502.
87. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; **49**(5): 930-6.
88. Brunton SA, White JR, Jr., Renda SM. The role of basal insulin in type 2 diabetes management. *J Fam Pract* 2005; **Suppl**: S1-8.
89. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997; **349**(9044): 47-51.
90. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; **352**(2): 174-83.
91. Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of C, the European Atherosclerosis S, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; **217 Suppl 1**: S1-44.
92. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; **286**(2): 180-7.
93. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; **117**(6): 743-53.

94. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; **34**(12): 877-90.
95. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *European heart journal* 1998; **19 Suppl A**: A2-11.
96. Meisinger C, Heier M, Doering A, Thorand B, Loewel H, Group K. Prevalence of known diabetes and antidiabetic therapy between 1984/1985 and 1999/2001 in southern Germany. *Diabetes care* 2004; **27**(12): 2985-7.
97. Summary of revisions to the 2014 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes care* 2014; **37 Suppl 1**: S4.
98. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; **355**(9200): 253-9.
99. Valensi P, Picard S. Lipids, lipid-lowering therapy and diabetes complications. *Diabetes & metabolism* 2011; **37**(1): 15-24.
100. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2009; **52**(10): 2001-14.
101. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Mehta RL, Byrne CD. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2005; **22**(5): 554-62.
102. Protopsaltis ID, Konstantinopoulos PA, Kamaratos AV, Melidonis AI. Comparative study of prognostic value for coronary disease risk between the U.K. prospective diabetes study and Framingham models. *Diabetes care* 2004; **27**(1): 277-8.
103. Stephens JW, Ambler G, Vallance P, Betteridge DJ, Humphries SE, Hurel SJ. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2004; **11**(6): 521-8.
104. Yang X, So WY, Kong AP, et al. Development and validation of a total coronary heart disease risk score in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology* 2008; **101**(5): 596-601.
105. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; **100**(10): 1134-46.
106. Winocour PH, Fisher M. Prediction of cardiovascular risk in people with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2003; **20**(7): 515-27.
107. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, et al. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes care* 2008; **31**(10): 2038-43.