

21^e JOURNÉE DE CARDIOLOGIE OCTOBRE 2013 QUEL CONTRÔLE GLYCÉMIQUE CHEZ LE DIABÉTIQUE CORONARIEN ?

Th. Muller

Le risque cardiovasculaire comme celui de micro ou de macroangiopathie augmente avec l'augmentation de la glycémie. Malheureusement, le contrôle glycémique à lui seul ne permet pas de réduire drastiquement les complications micro et macrovasculaires du diabète. Les patients diabétiques ont souvent d'autres facteurs de risque cardiovasculaires comme l'hypertension, l'obésité, les dyslipidémies. Chez le patient diabétique coronarien, la glycémie la plus basse n'est pas toujours la meilleure et doit être adaptée en fonction des complications du patient.

INTRODUCTION

Le diabète est une des causes majeures de décès précoce dans le monde (1). Les études épidémiologiques montrent que le risque cardiovasculaire est augmenté de deux à trois fois chez le patient diabétique de type 2, indépendamment des autres facteurs de risque (2). Elles ont permis de quantifier la corrélation entre l'hyperglycémie et les complications de microangiopathie et de macroangiopathie (3,4). Pour la microangiopathie, 1 point d'HbA1c en plus (soit une augmentation d'environ 0,30 g/l de glycémie moyenne) correspond à 30 % en plus d'apparition ou d'aggravation de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie. Cette équation est valable pour les deux types de diabète et dans toutes les populations du globe. Pour la macroangiopathie, la corrélation est identique pour l'artérite des membres inférieurs (au-dessous du genou), mais est plus faible pour les risques vasculaires coronariens et cérébraux, puisque 1 point en plus d'HbA1c correspond à 10 à 15 % en plus d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC). Ces corrélations positives entre l'hyperglycémie et les complications vasculaires du diabète n'impliquent pas automatiquement une corrélation inverse lors des traitements hypoglycémisants.

CONTRÔLE INTENSIF DE LA GLYCÉMIE ET MALADIE CARDIOVASCULAIRE

Le contrôle de la glycémie réduit les complications microvasculaires chez les diabétiques de type 2 et 1 et peut diminuer le risque cardio-vasculaire chez le diabétique de type 1 (4,5). Alors que les recommandations insistent sur le contrôle glycémique, il apparaît que le contrôle glycémique seul ne suffise pas pour réduire les complications micro et macro vasculaires du diabète. Le contrôle intensif va entraîner un bénéfice s'il est d'emblée initié en début de maladie. Il subsiste pour autant des risques liés aux désordres métaboliques, à la dyslipidémie, à l'hypercoagulabilité et à l'inflammation (6,7). Une hémoglobine glycosylée basse n'est pas toujours la meilleure option. Les études récentes ont montré que les patients âgés à haut risque ne bénéficiaient pas du contrôle intensif de la glycémie et que pour certains ce contrôle strict était à risque (5,6). Plutôt que d'obtenir une cible glycémique idéale pour tous, les études récentes semblent insister sur la recherche de la glycémie optimale pour chacun en prenant en compte l'âge, la durée de la maladie, la comorbidité, les hypoglycémies, le profil lipidique, la tension artérielle et d'autres facteurs.

ÉTUDES CLINIQUES

Les études cliniques telles que UKPDS (UK Prospective diabetes study) et DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ont démontré un bénéfice du contrôle intensif de la glycémie sur les complications microvasculaires. Même si le bénéfice sur les complications macrovasculaires n'était pas aussi évident, les études de follow-up semblent l'indiquer, et ce principalement si le contrôle intensif était appliqué chez les patients diabétiques nouvellement diagnostiqués. Le suivi des patients après la fin des études UKPDS (10) et DCCT avait emporté la conviction d'un bénéfice cardiovasculaire du bon équilibre glycémique, en montrant de plus la rémanence. D'où le concept de « mémoire

glycémique ». En effet, dans les 10 ans qui suivent l'étude, alors que les patients du groupe « contrôle » et les patients du groupe « intensif » avaient retrouvé une HbA1c pratiquement identique, la différence de survenue d'événements cardiovasculaires devenait significative (– 15 %, $p < 0,01$ pour l'étude UKPDS ; – 42 %, $p < 0,02$ pour l'étude DCCT). Les résultats des études ADVANCE (11), VADT ET ACCORD (12) sont des études de morbi-mortalité cardiovasculaire comparant une stratégie hypoglycémisante intensive à une stratégie moins intensive chez des patients à haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire. ADVANCE et VADT n'ont pas relevé de bénéfice cardiovasculaire, elles n'ont pas montré non plus de surmortalité significative, contrairement à l'étude ACCORD qui a dû être arrêtée précocement, en raison d'une augmentation significative de la mortalité toute cause (+ 22 %) et de la mortalité cardiovasculaire (+ 35 %). ACCORD par contre avait observé une diminution significative des infarctus du myocarde. La différence essentielle entre ces études portait sur l'objectif glycémique, ACCORD était la seule à rechercher une HbA1c inférieure à 6 %, une glycémie à jeun inférieure à 1 g/l et une glycémie 2 heures après le repas à 1,40 g/l. Les investigateurs devaient intensifier le traitement si une de ces trois conditions n'était pas remplie ou si une hypoglycémie sévère nécessitant le recours à une tierce personne survenait. Il y a eu trois fois plus d'hypoglycémies nécessitant une assistance médicale (10,5 % versus 3,5 % pendant les 3 ans et demi de l'étude). Les hypoglycémies se sont accompagnées d'une surmortalité dans le groupe « contrôle » comme dans le groupe « traitement intensif ». Il est utile de rappeler que l'hypoglycémie sévère est en général bien tolérée chez le diabétique n'ayant pas de complication cardiovasculaire. Il n'en va pas de même chez le patient coronarien.

QUEL CONTRÔLE GLYCÉMIQUE CHEZ LE PATIENT CORONARIEN ?

La maladie coronarienne est une des causes majeures de morbidité et de mortalité chez le patient diabétique. Comparé aux patients coronariens non diabétiques, le patient diabétique a plus souvent une atteinte plurifonctionnelle et des épisodes d'ischémie silencieuse. Enfin, le patient diabétique coronarien a une espérance de vie plus courte que le patient coronarien non diabétique. Quel seuil d'hémoglobine glycosylée doit-on avoir pour objectif chez ces patients pour diminuer le risque cardiovasculaire ? Nous analysons les différentes situations dans lesquelles peut se retrouver le patient avec antécédents cardio-vasculaires.

Patient stable

FRENA (13) est un registre de patients diabétiques de type 2 stable présentant une atteinte coronaire,

cérébro-vasculaire ou vasculaire périphérique. Le but était d'évaluer l'influence d'un contrôle intensif de la glycémie chez ces patients. Était analysée l'incidence d'événements ischémiques nouveaux (infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral, ou atteinte artérielle critique périphérique) chez les patients diabétiques type 2 pour niveau d'hémoglobine glycosylée en dessous de 7.0 % et au-dessus de 7.0 %. Les patients coronariens sont les seuls des trois groupes à bénéficier du contrôle de l'hémoglobine glycosylée en dessous de 7.0 %

Patients avec infarctus du myocarde

Le patient diabétique présentant un infarctus du myocarde a un moins bon pronostic s'il présente une hyperglycémie significative et un pronostic meilleur s'il est traité par insuline intensive (14). Le traitement à l'insuline sera initié pour obtenir une glycémie en dessous de 180 mg/dl (grade 2B). Il n'y a à ce jour pas de valeur cible minimale à atteindre.

Patients stentés

Le taux de resténose après stenting chez le diabétique est plus bas si un contrôle glycémique optimal est atteint. Les patients avec une hémoglobine glycosylée en dessous de 7.0 % présentaient un taux de revascularisation à 12 mois comparable aux patients non diabétiques alors que les patients avec une hémoglobine glycosylée au-dessus de 7.0 avaient un taux significativement plus haut de revascularisation (34 %) (15).

Patients pontés

Chez les patients pontés, le contrôle intensif de la glycémie par insulinothérapie intraveineuse vs sous-cutanée donne de meilleurs résultats (16). La glycémie périopératoire était significativement plus basse dans le premier groupe. Le taux de complications infectieuses, de récurrences d'ischémie et de mortalité était significativement plus bas dans le groupe traité par insulinothérapie intraveineuse. La réduction du taux d'infections et de médiastinite postopératoire a été constatée dans d'autres études qui ont comparé l'insulinothérapie intraveineuse vs le traitement sous-cutané.

RECOMMANDATIONS

En 2011, l'American Heart Association et l'American College of Cardiology n'ont pas émis de recommandations strictes concernant l'hémoglobine glycosylée en prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire. Ils ont par contre insisté sur l'importance des mesures hygiéno-diététiques, du contrôle des lipides, de la tension artérielle et

la nécessaire collaboration entre endocrinologues, cardiologues et chirurgien vasculaire. En 2013, la société Française recommande pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée, un objectif inférieur ou égal à 7 %. Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme évoluée, un objectif inférieur ou égal à 8 % est recommandé. Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont un infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque, une atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritonculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieure [IVA] proximale), une atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique et un accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

CONCLUSIONS

- ▶ Le patient diabétique de type 2 cumule les facteurs de risque cardiovasculaire et a une forte morbi-mortalité cardiovasculaire. Il est nécessaire de contrôler les différents facteurs de risque CV.
- ▶ L'impact du contrôle glycémique sur le risque cardiovasculaire n'est pas majeur, mais pas négligeable. Il est retardé, mais est plus important si l'intervention est précoce. Il n'est pas si facile à obtenir sans risque et s'additionne au bénéfice de toutes les interventions sur les autres facteurs de risque CV et des traitements préventifs adaptés.
- ▶ Pour la glycémie chez le patient coronarien, 'the lower is not always the better'. Un objectif inférieur ou égal à 7 % est recommandé pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée et un objectif inférieur ou égal à 8 % pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme évoluée.

RÉFÉRENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Accessed February 19, 2012
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
3. 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):405-412.
4. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):413-420.
5. 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):977-986.
6. 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):837-853
7. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet*. 2008;371(9626):1800-1809.
8. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818-828.
9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
12. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818-828.
13. Glucose control and outcome in patients with stable diabetes and previous coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. Findings from the FRENA Registry. Camafort M, Alvarez-Rodríguez LR, Muñoz-Torrero JF, Sahuquillo JC, López-Jiménez L, Coll R, Monreal M; FRENA Investigators.
14. Intensive insulin therapy in the medical ICU. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449

15. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, Timmis GC, Balasubramaniam M, O'Neill WW. *J. Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):8
16. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS. *Circulation.* 2004;109(12):1497

SUMMARY

Cardiovascular risk, such as micro- and macroangiopathy, increases with elevated blood glucose levels. Glycemic control alone does not significantly reduce micro- and macrovascular complications related to diabetes. Diabetic patients frequently display other cardiovascular risk factors, such as hypertension, obesity, and dyslipidemia. Therefore, the optimal therapeutic strategy for diabetic coronary patients is not always to target minimal glycemic levels, but rather to consider the entire set of diabetes-induced complications.

KEY WORDS

Diabetes, coronary disease, glycemic control, glycosylated hemoglobin.

Correspondance :
Dr THIERRY MULLER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Pathologie cardiovasculaire
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles