

G. SLAMA¹, P. VALENSI²¹ Centre de Diagnostic, Hôtel-Dieu, PARIS.² Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, Hôpital Jean Verdier, BONDY.

Faut-il rétablir l'usage de l'hyperglycémie provoquée orale dans la panoplie d'évaluation du risque vasculaire en cardiologie ?

A un moment où la plupart des instances internationales et nationales de diabétologie et endocrinologie recommandent de faire reposer le diagnostic de diabète exclusivement sur la glycémie à jeun, rejetant à des circonstances particulières le recours à l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO), un certain nombre d'articles ou de recommandations très récents remettent en question cette position et reposent le problème de l'utilité de cet examen.

Le lecteur est engagé à se reporter à l'encadré ci-dessous pour avoir une revue bibliographique non exhaustive des publications les plus récentes qui assoient le renouveau (?) d'intérêt pour le test de charge orale en glucose.

Nous allons nous efforcer, dans les lignes qui suivent, de clarifier la situation et nous risquer à des propositions concrètes.

■ LA QUESTION DU DIAGNOSTIC DU DIABÈTE : NAISSANCE ET MORT D'UN EXAMEN, L'HGPO, EN ATTENDANT UNE RESURRECTION ?

Le lecteur peut sauter ce paragraphe "historique" qui n'est pas absolument nécessaire à la compréhension du problème.

Un rapide coup d'œil sur l'histoire du diagnostic du diabète aidera à comprendre la place que l'HGPO a prise dans la deuxième moitié du vingtième siècle, les raisons du déclin de son usage et les motifs actuels de sa reviviscence éventuelle.

- La période archaïque: le diabète n'est reconnu qu'exceptionnellement, le diagnostic était fait par... les insectes butinant l'urine répandue dans la nature par les patients; Galien en avait vu deux cas!

- Au dix-huitième siècle, Thomas Willis introduit le diagnostic du diabète par... le goûtage des urines, d'où le nom de diabète sucré.

- Au milieu du dix-neuvième siècle, le diagnostic s'affine: différentes méthodes de recherche de sucres réducteurs dans les urines sont mises au point; Apollinaire Bouchardat introduit l'auto-surveillance urinaire par le lait de chaux confectionné par les patients eux-mêmes; Lancereau caractérise l'opposition entre "diabète maigre" et "diabète gras"; il faut 300 mL de sang pour faire une glycémie jusqu'aux années 1900.

- Entre 1900 et le début de la Seconde Guerre mondiale, il faut 10 mL de sang, puis 5 mL: le dosage de la glycémie est du domaine de la médecine hospitalière. Seuls les diabètes très symptomatiques, au premier rang desquels le diabète insulino-dépendant, sont diagnostiqués; seul un faible pourcentage des diabètes non insulino-dépendants l'est.

- L'apogée du triomphe des cliniciens: les années 1950-1960; création des premiers services de diabétologie dans le monde (à l'Hôtel-Dieu de Paris, le Pr Maurice Dérot crée le premier service français en 1948; aux Etats-Unis, Fajans et Conn codifient la pratique de l'HGPO sur trois heures et standardisent les résultats en trois classes: diabète, intolérance au glucose, normalité. L'HGPO connaît une grande vogue dans les milieux de recherche; elle est très peu utilisée en médecine de ville.

- Le relais est pris par les épidémiologistes qui simplifient la pratique de l'HGPO en la réduisant à deux prélèvements (0-2 h), pratiquent cet examen sur des dizaines de milliers de personnes dans des populations variées, suivent des cohortes pendant des décennies, tirent des conclusions majeures pour

Les chances de dépister un diabète sont nettement augmentées si on recourt non seulement à la glycémie à jeun mais aussi au dosage de la glycémie 2 heures après prise orale de 75 g de glucose (test de charge orale en glucose). Ainsi, dans l'étude DECODE qui avait porté sur plusieurs milliers de sujets, un diabète avait été recherché de cette façon. Un tiers des diabétiques diagnostiqués aurait été considéré comme non diabétiques si on s'était contenté du seul dosage de la glycémie à jeun [1].

Cette même étude [2] et la Cardiovascular Health Study [3] sont en faveur d'une plus forte valeur prédictive d'événements cardiovasculaires pour la glycémie après glucose comparativement à la glycémie à jeun.

Si on recourt à des critères intermédiaires, la glycémie après glucose a été trouvée corrélée à l'épaisseur intima-média carotidienne dans l'étude RIAD [4] et à un risque incident de sténoses carotidiennes dans l'étude prospective de Grunec [5].

Il existe un grand nombre d'arguments cliniques et expérimentaux en faveur de modifications vasculaires fonctionnelles en période post-prandiale qui surviennent parallèlement aux excursions glycémiques [6].

Une étude suédoise [7] et surtout la grande étude de l'Euro Heart Survey [8] permettent de retenir qu'au décours d'un syndrome coronarien aigu de même que chez des coronariens stables, considérés comme non diabétiques jusque-là, la glycémie à jeun est anormale dans 20 % des cas environ et la charge orale en glucose est en faveur d'une anomalie glycémique, diabétique ou pré-diabétique, dans plus de la moitié des cas.

A la phase aiguë de l'infarctus, les anomalies glycémiques révélées par la charge en glucose ne doivent pas être considérées comme purement liées au stress, dans la mesure où elles se trouvent confirmées dans plus de la moitié des cas trois mois plus tard [9].

Lorsqu'il existe une hyperglycémie à jeun ou une intolérance au glucose, deux états pré-diabétiques, le taux de conversion annuelle en diabète se situe entre 5 et 10 % [10]. Selon l'étude HOORN, le risque d'évoluer vers un diabète est même deux fois plus élevé lorsqu'il existe à la fois une hyperglycémie à jeun et une intolérance au glucose.

Les recommandations récentes communes de la Société Européenne de Cardiologie et de l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète (ESC-EASD) [11] ont pris acte de la fréquence du diabète et des états pré-diabétiques méconnus chez les coronariens et du risque cardiovasculaire associé au taux de la glycémie après charge orale en glucose. Leurs auteurs recommandent largement, à la différence de l'American Diabetes Association en particulier, la pratique de la charge orale en glucose chez les coronariens. A défaut de pratiquer cette épreuve, ils insistent sur l'importance d'évaluer le risque de diabète et l'intérêt d'outils comme un score finlandais qui a été validé [12]. Le but de cette démarche est de mettre en place des mesures au minimum hygiéno-diététiques dans le but de réduire le risque d'évolution vers le diabète et de réduire le risque cardiovasculaire.

la compréhension des relations entre niveau d'hyperglycémie et complications de micro- et de macro-angiopathie.

- Prenant acte que cet examen n'est pas fait en pratique médicale courante, ils proposent de le remplacer par un examen simple : la glycémie à jeun. La meilleure prédiction d'un diabète diagnostiqué à l'HGPO est établie, calculent-ils, pour une glycémie à jeun de 1,26 g/L, soit 7 mmol/L ; ils fixent à 1,10 g puis à 1,0 g/L l'entrée dans "l'anomalie de la glycémie à jeun". Les épidémiologistes proposent donc aux cliniciens d'abandonner... ce qu'ils ont abandonné depuis longtemps, l'HGPO pour la glycémie à jeun seule (1,26 g/L à deux reprises = diabète).

- Les épidémiocardiologues sortent leurs résultats les plus récents, jetant un pavé dans la mare et reposant le bien-fondé de cet abandon.

- Que font les cliniciens diabétologues pendant ce temps ? Ils réfléchissent avec vous en rédigeant cet article.

1. – Et l'HbA1c ?

Tout le monde s'accorde, pour l'instant, à dire que le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'est pas suffisamment précis, sensible et reproductible pour constituer un élément utile au diagnostic de diabète. C'est l'un des paramètres essentiels dans le suivi du sujet diabétique, mais pas dans son diagnostic.

2. – Ne pourrait-on pas substituer la glycémie post-prandiale à l'hyperglycémie provoquée orale ?

En effet, ne pourrait-on pas substituer la glycémie post-prandiale à la glycémie post-charge qui nécessite d'aller deux fois de suite au laboratoire et d'absorber une quantité assez massive de glucose (ce qui est peu agréable) ?

Il y a des arguments pour cela. Nous prendrons le plus récent, celui développé par Louis Monnier, de Montpellier, qui a étudié plusieurs dizaines d'enregistrements continus de la glycé-

mie et qui a montré que, entre 6 % d'hémoglobine glyquée et 6,5 %, il n'y avait pratiquement comme seule anomalie que l'élévation anormale des glycémies post-prandiales, alors qu'entre 6,5 et 7,5 %, c'était les glycémies interprandiales, donc à jeun, et les glycémies postprandiales qui étaient perturbées de façon à peu près égale, l'anomalie prédominante étant celle sur les glycémies à jeun et interprandiales au-dessus de 7,5-8 % [13].

L'élévation des glycémies post-prandiales étant donc probablement l'anomalie la plus précoce dans la dysrégulation glycémique, il serait logique d'envisager d'un faire un test diagnostique. Certains, comme nous, s'y risquent d'ailleurs depuis longtemps, en particulier dans la décision de mise à l'insuline d'une femme enceinte non connue comme diabétique. L'ennui est que les repas sont difficiles à standardiser, ils ne l'ont pas été en tous les cas et, quand cela a été fait, la glycémie post-prandiale s'est montrée moins discriminante que l'hyperglycémie provoquée orale : les repas glucido-lipido-protidiques ne se digèrent pas avec la même reproductibilité (qui cependant n'est pas absolue) que le glucose de l'HGPO [14].

3. – Exit la glycémie post-prandiale, pour le moment, en tant que test diagnostique du diabète sucré

On en arrive donc à une conclusion provisoire.

Toutes les associations nationales et internationales de diabétologie et d'endocrinologie reconnaissent donc comme critère utile au diagnostic du diabète sucré :

- la glycémie à jeun : il y a diabète si elle est à deux reprises supérieure ou égale à 1,26 g/L,
- ces associations admettent que, quand elle est faite, la glycémie 2 heures après charge avec 75 g de glucose supérieure ou égale à 2 g/L est diagnostique de diabète,
- qu'il existe deux catégories d'anomalies qui ne justifient pour l'instant qu'une surveillance "armée" : l'anomalie modérée de la glycémie à jeun, c'est-à-dire une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,10 g/L, voire supérieure ou égale à 1 g/L, et l'intolérance au glucose, à savoir une glycémie 2 heures après charge en glucose supérieure à 1,40 g/L et inférieure à 2 g/L.

On pourrait probablement admettre, mais on est loin du consensus, qu'il serait plus judicieux de substituer l'aperçu évolutif des glycémies chez un sujet donné comme meilleur test diagnostique que cette glycémie à jeun instantanée : un patient ayant une obésité abdominale, dont le père était diabétique de type 2, et dont la glycémie est une année à

0,80 g/L, deux ans plus tard à 0,90 g/L, trois ans plus tard à 1,01 g/L est pour nous diabétique (et non pas porteur d'une anomalie modérée de la glycémie à jeun); se pose alors la question de la stratégie de surveillance et de traitement qu'il n'y a pas lieu d'évoquer ici.

■ TOUT CE QUI PRECEDE EST UNE DISCUSSION DE DIABETOLOGUES. C'EST LA QU'INTERVIENNENT DANS LE DEBAT LES CARDIOLOGUES

La glycémie deux heures après charge en glucose est-elle un meilleur critère pronostique de morbi-mortalité cardiovasculaire, surtout en prévention secondaire, dans un environnement cardiologique, mais également en prévention primaire ?

Il semble que l'on puisse répondre positivement à la question posée : oui, la glycémie 2 heures semble être un facteur de risque indépendant plus fort que la glycémie à jeun, en milieu cardiologique.

Pendant longtemps, on a estimé que l'élévation de la glycémie des sujets présentant un infarctus aigu du myocarde n'était qu'un reflet d'un état de stress aigu où les catécholamines noyant l'organisme inhibaient l'insulinosécrétion ; dans ces conditions, on considérait que l'hyperglycémie n'était pas synonyme de diabète, même une hyperglycémie relativement importante, largement au-delà des 1,26 g/L actuellement admis. Cela a conduit certains cardiologues à proposer de mesurer l'HbA1c systématiquement à l'entrée des patients en USIC : une élévation de l'HbA1c au-delà des valeurs normales pouvait être considérée comme une anomalie suffisante sinon nécessaire au diagnostic de diabète puisque témoignant d'une élévation chronique de la glycémie.

La fréquence avec laquelle les cardiologues constatent une hyperglycémie importante à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, la constatation que ces patients ont un pronostic vital plus grave que ceux ayant une glycémie normale, la constatation également que l'HGPO 0-2 heures est un facteur prédictif de mortalité post-infarctus précoce conduisent les cardiologues à poser la question : *ne faut-il pas inclure l'HGPO 0-2 heures dans le bilan des facteurs de risque cardiovasculaire des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, d'infarctus du myocarde et, mutatis mutandis, pour tout patient ayant une coronaropathie avérée ?*

Pour répondre à cette question, examinons ce qui peut plaider en sa faveur et ce qui s'y oppose. Plaide en faveur de l'introduction

de l'HGPO l'accumulation des arguments montrant que la découverte d'un diabète (mais non d'une intolérance au glucose) au cours de la charge en glucose est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité précoce, après un infarctus du myocarde en particulier [15]; la population intéressée est assez ciblée et la question est donc différente de celle posée aux diabétologues et aux médecins généralistes en pratique médicale courante. Ce qui plaide contre, c'est de dire que cela alourdit la complexité du bilan, le fait que ce qui est démontré dans des études prospectives de cohorte n'est pas nécessairement vrai "dans la vraie vie" compte tenu des pratiques plus ou moins rigoureuses observées dans la réalisation de l'examen et son interprétation; on serait déjà content que toutes les glycémies soient interprétées avant d'en ajouter d'autres qui ont peu de chances d'être mieux interprétées que les premières.

En réalité, la question centrale nous semble être : que fera-t-on de plus lorsqu'on saura que le patient est à risque encore plus élevé? S'il s'agit de dire qu'on le gardera 24 ou 48 heures de plus en hospitalisation, alors pourquoi ne pas lui faire l'examen? S'il s'agit d'établir une surveillance plus étroite ou de donner des conseils plus serrés (comme par exemple le régime lyonnais), là encore pourquoi pas? S'il s'agit de donner des médicaments antidiabétiques, alors là, la question devient beaucoup plus épineuse et notre réponse serait : dans l'état actuel des choses, sûrement pas en l'absence d'une collaboration étroite avec un diabétologue. On peut se poser la question de l'observance des médecins des USIC et des médecins cardiologues à respecter une éventuelle introduction de cet examen s'il se confirme, comme nous croyons le savoir, qu'actuellement on est loin de 100 % de prescriptions et de 100 % d'observance pour des médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité comme les bêtabloqueurs, les IEC, les statines, voire même les anti-agrégants plaquettaires. Qu'en sera-t-il pour ce qui n'est qu'un examen complémentaire supplémentaire ?

■ CONCLUSION GENERALE

L'hyperglycémie provoquée orale ne fait plus partie de la panoplie des examens nécessaires au diagnostic du diabète sucré en pratique médicale courante et en pratique diabétologique courante.

L'hyperglycémie provoquée orale a un intérêt certain dans un but de recherche (en épidémiologie, dans des études de cohorte...) et dans quelques cas particuliers (qu'il n'y a pas lieu ici de développer) mais où la cardiologie de prévention secondaire en particulier pourrait trouver une justification.

L'HGPO comme faisant partie systématique du bilan des facteurs de risque cardiovasculaire après un infarctus du myocarde ou chez l'insuffisant coronarien : oui, au sein d'équipes déterminées à l'utiliser et à en interpréter les résultats, surtout si elles travaillent en collaboration étroite avec une équipe diabétologique (hospitalière ou privée) et à condition d'avoir une stratégie claire (écrite même) de ce qu'elles feront ou ne feront pas selon qu'il y a ou non un diabète diagnostiqué par ce moyen.

Précisons pour terminer qu'il n'est plus question en fait de prescrire une HGPO classique, mais une glycémie à jeun et 2 heures après prise orale de 75 g de glucose. ■

Bibliographie

1. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology* : Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe. *Diabetologia*, 1999; 42: 647-54.
2. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*, 2003; 26: 688-96.
3. SMITH NL, BARZILAY JI, SHAFFER D *et al.* Fasting and 2 hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 2002; 162: 209-16.
4. TEMELKOVA-KURKTSCHIEV TS, KOEHLER C *et al.* Postchallenge plasma glucose and glycaemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care*, 2000; 23: 1830-4.
5. BONORA E, KIECHL S, OBERHOLLENZER F *et al.* Etude prospective de Grunneck. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia*, 2000; 43: 156-64.
6. VALENSI P, COSSON E. Hemodynamic changes in postprandial state. *Diabetes Metab*, 2006; 32 (Suppl. 2): 2S37.
7. NORHAMMAR A, TENERZ A, NILSSON G *et al.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus : a prospective study. *Lancet*, 2002; 359: 2140-4.
8. BARTNIK M, RYDEN L, FERRARI R *et al.* The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1880-90.
9. TENERZ A, NORHAMMAR A, SILVEIRA A *et al.* Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 2770-6.
10. VALENSI P, SCHWARZ EH, HALL M *et al.* Pre-diabetes essential action : a European perspective. *Diabetes Metab*, 2005; 6: 606-20.
11. RYDEN L, STANDL E, BARTNIK M *et al.* Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007; 28: 88-136.
12. LINDSTROM J, TUOMILEHTO J. The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 2003; 26: 725-31.
13. MONNIER L, COLETTE C, DUNSEATH GJ *et al.* The loss of postprandial glycaemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*, 2007; 30: 263-9.
14. VALENSI P, FINIDORI E, MUSSET AS *et al.* Intérêts et limites du petit-déjeuner à la française dans le dépistage du diabète sucré et du pré-diabète. Communication à l'ALFEDIAM, Marseille, mars 2007.
15. LENZEN M, RYDEN L, OHRVIK J *et al.* Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease : a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2969-74.