Glycémie et risque cardiovasculaire : que sait-on ?

F. ANDREELLI
Service de Diabétologie-Endocrinologie-Nutrition,
CHU Bichat Claude Bernard, PARIS.

L'équilibration glycémique permet de réduire les complications microvasculaires des populations de patients diabétiques. A l'inverse, l'intérêt du contrôle glycémique strict comme facteur de protection cardiovasculaire dans le diabète de type 2 est encore débattu.

Cela tient d'abord au fait que le diabète de type 2 est une pathologie très complexe caractérisée par la grande fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire associés qui participent également au déterminisme des événements cardiovasculaires. D'autre part, les essais cliniques de grande envergure posant spécifiquement la question de l'équilibre glycémique comme facteur de réduction du risque cardiovasculaire n'ont débuté que récemment.

Or il s'avère que ces essais, qu'ils soient en prévention primaire (étude UGDP, étude des Vétérans, étude UKPDS) ou secondaire (études DIGAMI-1 et 2, étude PROactive, étude ACCORD), n'ont pas permis de donner une réponse définitive à cette interrogation importante.

Ainsi, si le contrôle glycémique se justifie toujours pour la prévention microvasculaire, il nous faut attendre les résultats des essais en cours (dont le bras glycémique de l'étude ADVANCE courant 2008) pour espérer avoir une réponse claire sur glycémie et risque cardiovasculaire et éventuellement changer nos pratiques. En attendant, le contrôle agressif des facteurs de risque cardiovasculaires des populations diabétiques est plus que jamais d'actualité.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Il est maintenant parfaitement établi que le contrôle strict de la glycémie permet de réduire le risque de microangiopathie (rétinopathie, neuropathie et néphropathie) dans la population de patients diabétiques de type 1 ou de type 2 [1]. Par contre, savoir si le contrôle glycémique peut en lui-même prévenir les complications de macroangiopathie (atteintes coronarienne, cérébrale et des membres inférieurs) est encore discuté. Or cette question reste un point capital car la mortalité des patients diabétiques est d'abord en relation avec la mort cardiovasculaire précoce [2, 3].

Il est donc essentiel de mieux comprendre les déterminants de la surmortalité cardiovasculaire des patients diabétiques afin d'optimiser nos stratégies thérapeutiques et de réduire les événements cardiovasculaires fatals et non fatals dans cette population à risque.

Avons-nous les preuves en 2008 que le contrôle glycémique améliore en lui-même le risque d'événement cardiovasculaire des populations diabétiques (et en particulier les patients diabétiques de type 2 qui payent un lourd tribu en termes cardiovasculaire) ?

MORTALITE CARDIOVASCULAIRE DES PATIENTS DIABETIQUES

Le diabète de type 2 évolue sur un mode épidémique. En 2004, la World Health Organization (WHO) a estimé qu'en 2030 la prévalence du diabète de type 2 aura doublé pour atteindre 366 millions d'individus, ce qui représente 4,4 % de la population mondiale [4]. L'évolution épidémique du diabète de type 2 s'accompagne d'un accroissement du risque de maladies cardiovasculaires associées au diabète de type 2 puisque les accidents cardiovasculaires rendent compte pour 65 % de la mortalité de la population diabétique.

De nombreuses études épidémiologiques comme l'Etude Prospective Parisienne [5], la Whitehall Study [6], la Helsinki Policemen Study [7] et l'étude DECODE (pour Diabetes Epidemiology COllaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) [8] ont montré que la mortalité cardiovasculaire des patients atteints de diabète de type 2 était doublée par rapport à une population non diabétique [8].

L'étude UKPDS (étude prospective de suivi de patients diabète de type 2) a montré que sur un suivi de 10 ans, chaque augmentation de 1 % de l'HbA1c augmentait de 14 % le risque d'infarctus du myocarde fatal ou non, de 12 % le risque d'accident vasculaire cérébral fatal ou non et de 43 % le risque d'amputation [10]. D'autre part, le diabète de type 2 confère une gravité particulière à l'infarctus du myocarde comme cela a été démontré dans plusieurs cohortes prospectives [11, 12].

Le niveau glycémique est également prédictif du risque d'insuffisance cardiaque chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Ainsi, toute hausse de 1 mmol/L de la glycémie à jeun est associée à une augmentation de 10 % du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque [13]. Cette association est indépendante de l'âge, du sexe, du tabagisme, de la présence d'un antécédent d'un infarctus du myocarde, de la présence d'une HTA, du tour de taille, de la présence d'un traitement par aspirine, bêtabloquant ou statine. La présence d'un diabète de type 2 modifie également le succès des thérapeutiques mises en œuvre en cardiologie. En effet, Corpus *et al*. ont montré que la réussite de la revascularisation coronarienne percutanée était corrélée au niveau d'HbA1c, un niveau < 7 % étant corrélé aux meilleurs résultats [14]. Enfin, on sait maintenant que les patients diabétiques de type 2 sont très exposés à la resténose après dilatation coronarienne, ce qui avait conduit à une alerte du National Institute of Health en 1995 [15, 16]. En conclusion, les patients diabétiques de type 2 ont non seulement un risque d'événements cardiovasculaires plus élevé que la population non diabétique mais présentent également des événements plus graves et répondant moins bien aux thérapeutiques habituellement mises en œuvre.

LE DIABETE DE TYPE 2 : UNE PATHOLOGIE TRES PARTICULIERE

Le diabète de type 2 est une pathologie bien plus complexe que le diabète de type 1 et ne saurait se résumer à un état hyperglycémique. En effet, le diabète de type 1 est caractérisé par une carence absolue en insuline. Dans cette pathologie, il n'existe pas d'insulinorésistance des tissus. D'autre part, l'association à l'HTA ou à une dyslipidémie est rare à la découverte du diabète de type 1.

Quelles conséquences sur la mortalité cardiovasculaire ?

Il serait tentant d'utiliser le diabète de type 1 comme un modèle d'étude des effets de l'hyperglycémie pure sur la mortalité cardiovasculaire (alors que le diabète de type 2 associe l'hyperglycémie à d'autres facteurs de risque). Or la mortalité cardiovasculaire des patients diabétiques de type 1 sans protéinurie n'est que modérément augmentée par rapport à une population non diabétique. Ce n'est qu'au stade de protéinurie que la surmortalité cardiovasculaire des patients diabétiques de type 1 est mise en évidence. Ainsi, dans l'étude danoise du Steno Memorial Hospital, la présence d'une protéinurie chez des diabétiques de type 1 augmente la prévalence cumulée de maladie coronarienne sur 6 ans de 40 % comparée à la prévalence de 5 % chez des patients sans protéinurie appariés en fonction de l'âge et du sexe [17]. Or, au stade protéinurique, on observe le développement à la fois de l'HTA et de la dyslipidémie qui explique en grande partie l'augmentation du risque cardiovasculaire des patients diabétiques de type 1 à ce stade.

Ces données sont très différentes de l'histoire naturelle du diabète de type 2 où soit les facteurs de risque sont associés dès la découverte du diabète, soit l'événement cardiovasculaire est l'occasion de la découverte de la dysglycémie et des facteurs de risque cardiovasculaires associés. Ainsi, même si les données obtenues dans les essais concernant les patients diabétiques de type 1 sont intéressantes, l'extrapolation de ces résultats à la population de patients diabétiques de type 2 doit rester extrêmement prudente. Il est donc nécessaire, et cela n'a été obtenu que très récemment, d'avoir des essais cliniques évaluant spécifiquement la population diabétique de type 2.

L'EQUILIBRATION STRICTE DE LA GLYCEMIE PREVIENT-ELLE LE RISQUE D'EVENEMENT CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE 2 ?

1. – Les essais cliniques en prévention primaire

Les essais cliniques étudiant les effets du contrôle glycémique sur les événements cardiovasculaires ont débuté dans les années 1960-1970.

>>> Une des premières études a été rapportée en 1970 par le groupe University Group Diabetes Project (UGDP) [18, 19]. Dans cet essai multicentrique américain étaient testées 5 modalités thérapeutiques de contrôle glycémique : insuline intensifiée, insuline faible dose, phenformine, tolbutamide et placebo. Le bras phenformine a été arrêté prématurément du fait d'un nombre important de cas d'acidose lactique (qui ont conduit au retrait commercial de la molécule). Le bras tolbu-

POINTS FORTS

- ► Les patients diabétiques de type 2 (DT2) présentent un risque doublé par rapport aux populations non diabétiques de survenue des événements cardiovasculaires.
- ► En comparaison à la population non diabétique, les événements cardiovasculaires des patients DT2 sont plus graves, réduisant leur espérance de vie.
- ► Début 2008, il n'y a pas de preuve que la correction de l'hyperglycémie améliore le pronostic cardiovasculaire des patients DT2.
- ► Le bon contrôle glycémique reste nécessaire pour prévenir les complications de microangiopathie.
- ► Un contrôle agressif des facteurs de risque cardiovasculaires des patients DT2 est plus que jamais d'actualité pour réduire les événements cardiovasculaires de cette population.

tamide a été arrêté prématurément du fait d'une surmortalité cardiovasculaire. A la fin de l'étude et après 13 ans de suivi, il n'y avait pas de différence dans la survenue des événements cardiovasculaires entre les groupes insuline forte dose, insuline faible dose et placebo, et cela malgré un équilibre glycémique meilleur avec le protocole insuline intensifiée. A l'époque, ce résultat négatif avait déjà semé le trouble dans l'esprit des diabétologues et des cardiologues.

>>> L'absence d'effet du contrôle strict de la glycémie sur le pronostic cardiovasculaire a également été démontré dans l'étude Veterans Affairs Cooperative Study of Diabetes Mellitus (VACSDM) où 153 patients ont été randomisés entre traitement intensifié de la glycémie (par insuline ou sulfamide) et traitement conventionnel, et suivis pendant 2,5 ans. A la fin de l'étude, les deux groupes avaient une différence d'HbA1c > 2 %, mais aucune différence dans la survenue d'événements cardiovasculaires n'a été notée [20].

>>> L'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a étudié les effets à la fois de l'intensification thérapeutique glycémique et de l'intensification thérapeutique de l'HTA dans une étude prospective randomisée concernant 3 867 patients diabétiques de type 2 de découverte récente. L'équilibre intensifié de la glycémie (par antidiabétiques oraux et/ou insulinothérapie) a permis de réduire significativement le risque relatif (12 % ; p = 0,029) d'un critère composite de complications micro-et macrovasculaires au bout de 10 ans de suivi. En revanche, la réduction du risque d'infarctus du myocarde par l'intensification de l'équilibration glycémique atteignait la limite de la significativité (p = 0,051) [21].

Dans une étude secondaire de l'UKPDS concernant uniquement les patients en surpoids, le groupe traité par metformine a eu une réduction significative de toutes les complications du diabète y compris en termes de risque d'infarctus du myocarde, de mortalité toutes causes et de mortalité liée au diabète [22]. La metformine est ainsi le seul antidiabétique oral à avoir démontré une réduction des événements majeurs cardiovasculaires chez les patients en surpoids. Les effets du contrôle strict de la tension artérielle (144/82 mmHg vs 154/87 mmHg) ont été en revanche spectaculaires, avec une réduction de 32 % du risque de décès toutes causes, de 34 % des complications macrovasculaires et une réduction de 37 % des complications microvasculaires [23]. Cette étude, la première d'aussi grande envergure, avait par ailleurs montré que si le contrôle strict de la glycémie ne réduisait pas en lui-même le risque cardiovasculaire, l'insulinothérapie ne majorait pas ce risque (l'hyperinsulinisme endogène ou exogène ayant été accusé d'accélérer l'athérosclérose sur la base d'études in vitro). Cela a conduit à un changement radical des pratiques thérapeutiques car c'est à la suite des résultats de l'UKPDS que les patients diabétiques de type 2 ont pu bénéficier très largement et précocement de l'insulinothérapie.

2. – Les essais cliniques étudiant l'équilibration glycémique en soins intensifs ou en prévention secondaire

L'hyperglycémie et l'insulinorésistance sont couramment observées chez le patient admis en réanimation, et cela quel que soit le motif d'admission. L'équipe de van den Berghe a montré, dans une étude incluant 1 548 patients admis en réanimation chirurgicale, que l'équilibration glycémique (glycémie moyenne < 6,10 mmol/L ou 110 mg/dL) améliorait le pronostic en réduisant la mortalité de plus de 50 % [24]. Ce travail a ainsi démontré l'intérêt de l'équilibration glycémique en soins intensifs et cela que le diabète soit ou non préexistant à l'admission.

Qu'en est-il d'une autre situation aiguë où la dysglycémie est fréquente, à savoir l'infarctus du myocarde ? L'infarctus du myocarde est malheureusement une circonstance où le diabète de type 2 méconnu jusqu'alors est souvent découvert. En effet, la dysglycémie méconnue est particulièrement fréquente dans la population hospitalisée en USIC pour un événement coronarien. Norhammar *et al*. décrivent ainsi que 65 % des patients admis en USIC sans antécédent connu de diabète ont un diabète ou une intolérance au glucose (suite à l'emploi systématique de l'hyperglycémie provoquée par voie orale comme moyen de diagnostiquer les différentes catégories de dysglycémie) [25].

Y-a-t-il donc un intérêt à normaliser la glycémie lors d'un infarctus du myocarde ? Dans l'étude DIGAMI (the Diabetes mellitus Insulin Glucose infusion in Acute Myocardial Infarction), 620 patients ont été randomisés au moment d'un infarctus du myocarde en un groupe traité de manière intensifiée (insulinothérapie intensifiée suivie de 3 mois d'insulinothérapie sous-cutanée) et un groupe au traitement usuel [26]. Il a été constaté à 1 an une réduction significative de la mortalité dans le groupe intensifié ($p = 0,027$) alors même que l'HbA1c à 1 an était similaire dans les deux groupes, suggérant que c'est l'équilibration glycémique au moment de l'infarctus qui déterminait le pronostic ultérieur.

Mais par quel(s) mécanisme(s) ? Dans un effort de clarification de cet effet protecteur, l'étude DIGAMI-2 a randomisé 1 253 patients présentant un infarctus du myocarde en 3 stratégies thérapeutiques : infusion glucose-insuline, suivie par une insulinothérapie intensifiée en sous-cutané ; infusion glucose-insuline suivie par un traitement usuel ; un traitement usuel d'emblée [27]. Après un suivi de 2 ans, les 3 groupes avaient la même HbA1c (6,8 %) et aucune différence significative n'était constatée entre les 3 groupes pour la mortalité, la récidive d'un infarctus du myocarde ou les accidents ischémiques cérébraux. Cette étude n'a donc pas confirmé les résultats de l'étude DIGAMI-1 et n'a donc pas pu aller plus avant dans les mécanismes évoqués dans DIGAMI-1. En pratique clinique, on reste ainsi dans le doute et la question de la nécessité d'un équilibre glycémique strict au moment de l'IDM reste sans réponse.

Les thiazolidinediones (ou glitazones ou TZDs) sont des antidiabétiques oraux récents de la famille des agonistes PPAR-gamma. Leur mode d'action passe par la prolifération de nouveaux adipocytes sous-cutanés plus sensibles à l'insuline que les adipocytes viscéraux. Cela expliquerait l'amélioration de l'insulinorésistance lors de l'emploi de cette classe thérapeutique. Il existe deux glitazones commercialisées : la pioglitazone et la rosiglitazone.

Venant semer le trouble sur la classe des TZDs ont récemment été publiées deux méta-analyses qui accréditent l'idée d'une augmentation significative du risque cardiovasculaire chez les patients traités par rosiglitazone. Nissen SE *et al*. ont en effet publié une méta-analyse suggérant un accroissement du risque cardiovasculaire sous rosiglitazone [28]. Quelques mois plus tard, en analysant uniquement les quatre études prospectives contrôlées concernant la rosiglitazone dont la durée est supérieure à 12 mois (études DREAM, ADOPT et RECORD), une autre méta-analyse conclut à un accroissement de 42 % du risque d'IDM ($p = 0,02$) et de 109 % du risque d'insuffisance cardiaque ($p < 0,001$) sous rosiglitazone vs comparateur [29].

Ainsi, avec toute la prudence d'usage inhérente aux limites des méta-analyses et plus encore à celles nées de leur comparaison, il est tentant de dire que le mécanisme d'action principal des TZDs commun aux deux molécules (baisse de l'insulinorésistance et amélioration de l'HbA1c) ne suffit pas à réduire le risque cardiovasculaire (voire pourrait le majorer) et que les effets protecteurs de la pioglitazone sont dépendants de ses effets spécifiques lipidiques. Il n'existe pas pour l'heure d'étude prospective comparant les deux molécules sur des critères "durs". Soulignons néanmoins l'existence d'une étude rétrospective, portant sur près de 30 000 patients, et suggérant une réduction du risque d'hospitalisation pour IDM de 22 % parmi les patients sous pioglitazone vs ceux sous rosiglitazone [30]. Ces résultats demandent toutefois bien sûr à être confirmés.

LE MESSAGE D'ALERTE DU NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONCERNANT L'ETUDE ACCORD

Au terme de l'analyse des résultats des essais cliniques résumés ci-dessus, il s'avère que la question de la normalisation glycémique en tant que facteur de protection du risque cardiovasculaire n'est pas encore résolue début 2008, y compris avec les nouveaux antidiabétiques oraux ! Ainsi, les espoirs de réponse se portent sur d'autres études de grande envergure qui sont en cours et qui visent à tester spécifiquement l'hypothèse de la réduction du risque cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 par un contrôle strict de la glycémie.

L'étude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) vise à réduire les événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 en testant différentes stratégies : contrôle strict de la glycémie (HbA1c cible < 6 %), contrôle strict de la tension artérielle du bilan lipidique (comparaison de l'association statines + fibrates vs statines seules). L'essai a débuté en 2001 et 10 251 patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire ont pu être inclus. La fin de l'étude était prévue pour 2009 avec publication des résultats prévue en 2010.

A la suite d'une analyse intermédiaire effectuée après 4 ans de suivi, le bras contrôle strict de la glycémie a été interrompu début 2008 du fait d'une surmortalité dans le groupe contrôle intensifié du diabète comparé au groupe conventionnel (respectivement 257 décès vs 203, ce qui se traduit

par une augmentation de 20 % du risque de décès dans le groupe intensif, ce qui est considérable). Les décès étaient en rapport avec des morts subites et aucune classe thérapeutique antidiabétique n'a pu être incriminée. Les deux autres bras de l'étude (contrôle tensionnel et contrôle lipidique) ont été autorisés à être poursuivis. En l'attente de plus de détails (l'analyse des données est en cours), ce message d'alerte (*www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord/q_a. htm#trial)* jette un trouble certain. Il est néanmoins trop tôt pour incriminer directement le contrôle strict de la glycémie comme seule explication de la survenue de ces événements délétères. En effet, l'objectif cible d'HbA1c < 6 % du groupe intensifié a en réalité été rarement obtenu (moins de la moitié des sujets intensifs avaient une HbA1c < 6,4 %). D'autre part, le groupe conventionnel n'avait pas un déséquilibre majeur du diabète car plus de 50 % de ces patients avaient une HbA1c < 7,5 %. Il risque donc d'y avoir un chevauchement des valeurs d'HbA1c obtenues entre les deux groupes, ce qui pourrait compliquer l'analyse des mécanismes en jeu.

QU'EN EST-IL DES AUTRES ETUDES EN COURS ?

L'étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease preterAx and diamicroN 30 mg Controlled Evaluation) se propose de déterminer si une baisse de pression artérielle par une stratégie utilisant l'association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un diurétique et un contrôle strict de l'équilibre glycémique (HbA1c cible ≤ 6,5 %) chez les patients diabétiques de type 2 réduit l'incidence des événements cardiovasculaires, que ceux-ci soient ou non hypertendus. Cette étude internationale multicentrique en plan factoriel deux par deux, randomisée et contrôlée, a comme critères d'inclusion des patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire d'une maladie cardiovasculaire (AVC, coronaropathie ou AOMI) ou ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire parmi les suivants : tabagisme actif, dyslipidémie (cholestérol total > 2,30 g/L et/ou HDL-C < 0,40 g/L), microalbuminurie, durée de diabète > 10 ans, âge > 65 ans, atteinte microangiopathique sévère (rétinopathie proliférante ou macroprotéinurie). Environ 11 000 patients ont été randomisés en deux groupes : 5 569 ont reçu l'association perindopril/indapamide (Preterax puis Bipreterax) et 5 571 ont reçu un placebo.

La première partie des résultats, concernant le bras "pression artérielle", de l'étude ADVANCE a été récemment publiée dans le *Lancet* [31]. Après un suivi moyen de 4,3 ans, les patients sous perindopril-indapamide avaient une baisse supplémentaire de leur pression systolique de 5,6 mmHg et de leur pression diastolique de 2,2 mmHg par rapport au groupe placebo. Le critère primaire de l'étude était un critère composite associant la survenue d'accidents macrovasculaires (décès cardiovasculaire, IDM, AVC) et microsvaculaires (aggravation ou survenue d'une rétinopathie ou d'une néphropathie). Ce critère combiné primaire a été significativement diminué de 9 % (0,81-1,00 ; p = 0,041) dans le groupe actif. Il a également été observé une diminution significative de 18 % (0,68-0,98 ; p = 0,03) de la mortalité cardiovasculaire et de 14 % (0,75-0,98 ; p = 0,03) de la mortalité totale dans le groupe perindopril-indapamide. Il est important de noter que ces effets bénéfiques du traitement actif surviennent indépendamment de l'âge à l'inclusion, du niveau de pression artérielle, des antécédents cardiovasculaires, des traitements associés ou de l'équilibre glycémique.

Parallèlement, pour le bras glucose, les patients ont été randomisés soit en un traitement intensif par Diamicron 30 LM (avec une HbA1c cible ≤ 6,5 %), soit en un traitement médicamenteux habituellement conseillé par les recommandations locales. Les résultats du bras glycémie ne sont pas encore disponibles (attendus courant 2008), mais l'analyse préliminaire réalisée à la suite du message d'alerte de l'étude ACCORD apporte la certitude de l'absence d'une hausse de la mortalité dans le bras contrôle glycémique intensifié. Il faut donc attendre la publication des résultats définitifs de l'étude ACCORD et de l'étude ADVANCE pour espérer en savoir plus sur contrôle glycémique strict et risque cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2.

CONCLUSION

Au terme de l'analyse des données actuellement disponibles, force est de constater que la question du contrôle glycémique comme facteur de protection cardiovasculaire n'a pas beaucoup avancé depuis l'étude UGDP ! Nous restons donc encore dans l'expectative de preuves solides ce qui ne doit pas nous empêcher de poursuivre nos efforts d'équilibration du diabète pour réduire les complications de microangiopathie avec un objectif raisonnable d'HbA1c compris entre 6,5 et 7 %.

Il ne faut pas oublier que poser la question de glycémie et risque cardiovasculaire revient à poser le problème de l'existence d'un seuil de glycémie au-delà duquel les événements seraient plus fréquents. La définition d'un tel seuil glycémique est en réalité difficile. En effet, il s'avère que les sujets avec intolérance au glucose (donc prédiabétiques) ont également un

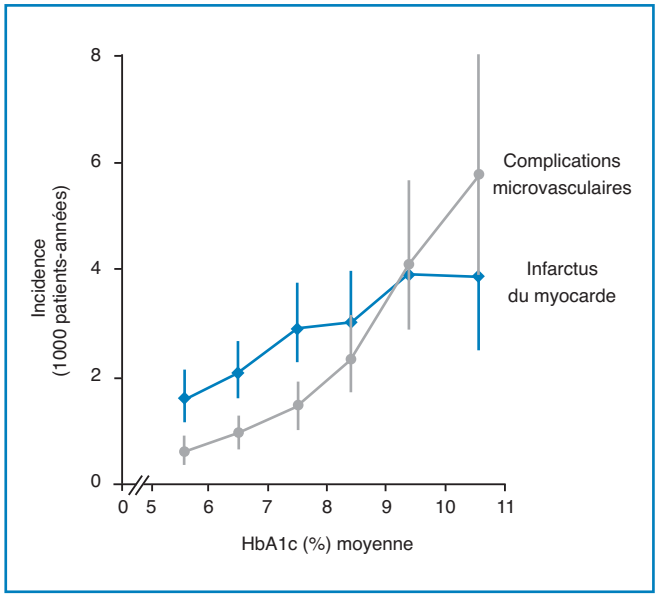

Fig. 1 : *Incidence des complications microvasculaires et macrovasculaires dans l'étude UKPDS. L'incidence de l'infarctus du myocarde est plus élevée que celle des complications microvasculaires pour les taux d'HbA1c < 8 %. Pour des taux d'HbA1c > 8 %, l'incidence des deux types de complications est similaire. Données ajustées sur l'âge, le sexe et le groupe ethnique. Modifié d'après [36].*

risque exagéré de décès comparés aux sujets sans dysglycémie. Ainsi, l'association entre mortalité cardiovasculaire et glycémie débute pour une glycémie à jeun > 7 mmol/L, seuil définissant à la fois le diabète et le risque de complications microvasculaires [32]. L'association glycémie-risque cardiovasculaire est en fait linéaire pour des glycémies à jeun > 6,1 mmol/L (110 mg/dL) ou une glycémie > 4,5 mmol/L (85 mg/dL) après une charge de 50 g de glucose [33], ce qui témoigne d'un risque continu. Si l'on analyse les corrélations entre risque cardiovasculaire et HbA1c, il en est de même. Le niveau d'HbA1c est corrélé au risque d'événement cardiovasculaire dans les études prospectives avec ou sans antécédent de diabète [34-36]. La corrélation est encore une fois linéaire, sans seuil véritable (***fig. 1***) et n'est pas influencée par l'âge, l'IMC, le tour de taille, la TA systolique, le cholestérol, le tabagisme ou les antécédents cardiovasculaires.

Il est ainsi peut-être illusoire de vouloir baisser la glycémie le plus possible pour réduire le risque cardiovasculaire. Faut-il alors raisonner au-delà de la glycémie ? De nombreuses études ont montré en effet que la réduction du risque cardiovasculaire était possible dans la population de patients atteints de diabète de type 2 en utilisant les statines [37, 38], l'aspirine [39], une stratégie agressive de prise en charge de l'HTA [40] et les IEC [41, 42]. Les résultats de ces études ont profondément modifié les recommandations de prise en charge de cette population au-delà de la question de l'équilibre glycémique [43].

Les bénéfices de ce type de stratégie intensifiée ont été clairement mis en évidence dans l'étude STENO-2 dans laquelle 160 patients diabétiques de type 2 microalbuminuriques ont été randomisés entre un groupe conventionnel et un groupe intensifié sur la glycémie, l'HTA et la dyslipidémie, ce groupe recevant également de l'aspirine et des conseils pour le sevrage du tabac [44]. Les cibles à atteindre pour le groupe intensifié étaient : HbA1c < 6,5 %, cholestérol total < 4,53 mmol/L (175 mg/dL), triglycérides < 1,69 mmol/L (150 mg/dL) et une tension artérielle < 130/80 mm Hg. Après 7,8 ans de suivi, le groupe intensifié a présenté une réduction de 50 % (p = 0,007) des événements cardiovasculaires majeurs alors même que l'HbA1c ne différait pas entre les deux groupes et que seuls 15 % des patients avaient atteints l'objectif d'HbA1c < 6,5 %. Cela suggère que les effets très favorables de prévention des événements cardiovasculaires observés étaient probablement plus dépendants du contrôle des facteurs de risque que du contrôle glycémique.

Ainsi, si le contrôle glycémique se justifie pour la prévention microvasculaire, les patients diabétiques de type 2 ont pu d'ores et déjà bénéficier d'un allongement de leur durée de vie grâce à une prise en charge plus agressive de leurs facteurs de risque cardiovasculaire. Et cela est déjà une bonne nouvelle. La publication des résultats définitifs de l'étude ADVANCE permettra d'établir si le contrôle glycémique se justifie également pour la prévention macrovasculaire. ■

Bibliographie

1. Stettler C *et al*. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus : Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*, 2006 ; 152 : 27-38.

2. Egger M *et al*. Meta-analysis. Potentials and promise. *BMJ*, 1997 ; 315 : 1 371-4.

3. Mazzone T. Reducing cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Curr Opin Cardiol*, 2005 ; 20 : 245-9.

4. Wild S *et al*. Global prevalence of diabetes : estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004 ; 27 : 1 047-53.

5. Ducimetiere P *et al*. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia,* 1980 ; 19 : 205-10.

6. Reid DD *et al*. Cardiorespiratory disease and diabetes among middle-aged male Civil Servants. A study of screening and intervention. *Lancet*, 1974 ; 1 : 469-73.

7. Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease : results from two population studies in Finland. *Diabetes Care*, 1979 ; 2 : 131-41.

8. The DECODE Study Group, Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*, 1999 ; 354 : 617-21.

9. Balkau B *et al*. Non-cardiovascular disease mortality and diabetes mellitus. *Lancet*, 1997 ; 350 : 1 680-97.

10. Stratton IM *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and

microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ,* 2000 ; 321 : 405-12.

11. Mukamal KJ *et al*. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction : compatibility of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care*, 2001 ; 24 : 1422-7.

12. Haffner SM *et al*. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 229-34.

13. Held C *et al*. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation*, 2007 ; 115 : 1371-5.

14. Corpus RA *et al*. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 8-14.

15. Ferguson JJ. NHLI BARI clinical alert on diabetics treated with angioplasty. *Circulation*, 1995 ; 92 : 3371.

16. Mak KH *et al*. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J*, 2003 ; 24 : 1087-103.

17. Jensen T *et al*. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy : incidence and risk factors. *Diabetologia*, 1987 ; 30 : 144-8.

18. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with maturity-onset diabetes. *Diabetes*, 1970 ; 19, suppl 2 : 747.

19. Knatterud GL *et al*. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes VII. Mortality and selected nonfatal events with insulin treatment, *JAMA*, 1978 ; 240 : 37-42.

20. Abraira C *et al*. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial : Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes, *Arch Intern Med,* 1997 ; 157 : 181-8.

21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), *Lancet*, 1998 ; 352 : 837-53.

22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998 ; 352 : 854-65.

23. [No authors listed] : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998 ; 317 : 703-13.

24. Van den Berghe G *et al*. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med,* 2001 ; 345 : 1359-67.

25. Norhammar A *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.

26. Malmberg K *et al*. and DIGAMI Study Group. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study) : effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*, 1995 ; 26 : 57-65.

27. Malmberg K *et al*. and DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2) : effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J,* 2005 ; 26 : 650-1.

28. Nissen SE *et al*. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 28-38.

29. Singh S *et al*. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. *JAMA,* 2007 ; 298 : 1189-95.

30. Gerrits CM *et al*. A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007 ; 16 : 1065-71.

31. Patel A *et al*. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007 ; 370 : 829-4035.

32. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997 ; 20 : 1183-119737.

33. Brunner EJ *et al*. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care*, 2006 ; 29 : 26-31.

34. Khaw KT *et al*. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults : the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*, 2004 ; 141 : 413-20.

35. Gerstein HC. Glycosylated hemoglobin : finally ready for prime time as a cardiovascular risk factor. *Ann Intern Med*, 2004 ; 141 : 475-6.

36. Stratton IM *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ,* 2000 ; 321 : 405-12.

37. Colhoun HM *et al*. and CARDS investigators, Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004 ; 364 : 685-96.

38. Collins R *et al*. and Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003 ; 361 : 2005-16.

39. Antiplatelet Trialists'Collaboration. 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. *BMJ*, 1994 ; 308 : 81-106.

40. Chobanian AV *et al*. and National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 Report. *JAMA*, 2003 ; 289 : 2560-72.

41. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet,* 2000 ; 355 : 253-9.

42. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet,* 2003 ; 362 : 782-8.

43. American Diabetes Association, Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care*, 2006 ; 29 (suppl. 1) : S4-S42.

44. Gaede P *et al*. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 383-93.