

## LE DOSSIER

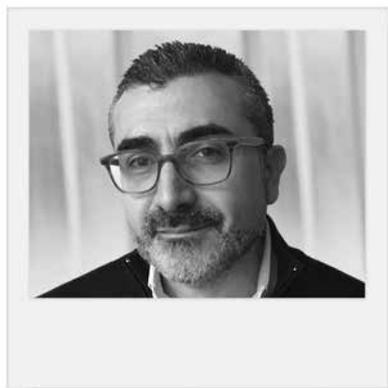
## Coronaropathie du diabétique

# Quels objectifs glycémiques chez les diabétiques coronariens ?

**RÉSUMÉ :** À l'heure de l'individualisation de la prise en charge des patients diabétiques, l'existence d'une coronaropathie impose d'adapter la valeur cible d'HbA1c. En l'absence d'étude spécifique, le seuil traditionnel de 7 % est le plus souvent recommandé en cas d'atteinte coronarienne non évoluée, alors que ce seuil est relevé à 8 % en cas d'atteinte coronarienne évoluée.

Dans tous les cas, il faudra veiller à minimiser le risque d'hypoglycémie sévère chez ces patients.

Enfin, on n'oubliera pas qu'en matière de prévention cardiovasculaire chez les diabétiques à haut risque, il est essentiel de prendre en charge de façon optimale l'ensemble des facteurs de risque, au-delà du seul équilibre glycémique.



→ **P. DARMON**

Pôle Endocrinologie, Nutrition, Diabète et Obésité, Hôpital de la Conception, MARSEILLE. INRA, UMR 1260; Inserm, UMR 1062; Nutrition, Obésité et Risque Thrombotique; Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine, MARSEILLE.

La prise en charge du diabète répond aujourd'hui à l'exigence d'une approche individualisée permettant de définir, pour chaque patient, des objectifs glycémiques personnalisés ainsi que les moyens thérapeutiques les plus adaptés pour parvenir à ces objectifs, dans le cadre d'une décision partagée intégrant différents paramètres (cliniques, biologiques, socioculturels et environnementaux).

Dans le cadre de cette approche individualisée, se pose la question de la prise en charge des diabétiques à très haut risque que sont les patients coronariens. L'objet de cette revue est de s'interroger sur les **objectifs glycémiques** pouvant être envisagés au regard des connaissances actuelles (sans entrer, compte tenu de l'espace imparti, dans le débat de la sécurité cardiovasculaire des différents antidiabétiques et de leur éventuel impact spécifique sur le pronostic) chez ces patients.

## Contrôle glycémique et risque cardiovasculaire

Le diabète est associé de façon indépendante à un risque de complications

cardiovasculaires au moins multiplié par deux [1]. Les dernières études épidémiologiques confirment le dogme déjà ancien selon lequel le diabète possède une valeur pronostique similaire à celle d'un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral chez un sujet non diabétique. Elles démontrent que le risque de mortalité chez un patient diabétique coronarien est quasiment multiplié par quatre comparé à celui d'un sujet indemne de ces deux conditions [2].

Il existe aujourd'hui de nombreuses preuves du lien direct entre équilibre glycémique (évalué par l'HbA1c) et risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques [1, 3, 4]. Pour autant, sur la base des grands essais d'intervention menés ces dernières années, le bénéfice d'un contrôle intensif de la glycémie sur la réduction des événements cardiovasculaires reste controversé. En effet, aucune des ces études n'a pu faire la preuve de la supériorité d'un contrôle optimal de la glycémie sur le pronostic cardiovasculaire des diabétiques, qu'il s'agisse de patients présentant un diabète de type 1 (DCCT), un diabète de type 2

## LE DOSSIER

# Coronaropathie du diabétique

de découverte récente (UKPDS) ou un diabète de type 2 plus ancien avec de multiples facteurs de risque et/ou des antécédents cardiovasculaires (ACCORD, ADVANCE, VADT). Seule une méta-analyse incluant les quatre grands essais d'intervention menés dans le diabète de type 2 a permis de montrer qu'une stratégie de contrôle intensif de la glycémie s'accompagnait d'une réduction significative de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs, et surtout des infarctus du myocarde, mais n'avait pas d'effet sur la mortalité [5].

Mettant en parallèle ces résultats décevants avec l'excès de mortalité totale et cardiovasculaire retrouvé dans le groupe "contrôle glycémique intensif" de l'étude ACCORD – en particulier parmi les sujets dont l'HbA1c était restée élevée malgré l'empilement des traitements antidiabétiques [6] – certains en sont venus à discuter de l'intérêt d'une intensification du contrôle glycémique chez les patients diabétiques, oubliant au passage, avec plus ou moins de mauvaise foi, l'accumulation de preuves concernant le bénéfice d'un contrôle glycémique optimal sur le risque de complications microvasculaires.

Fort heureusement, et en dépit des résultats discordants de l'étude ADVANCE-ON [7], le suivi observationnel à long terme des cohortes de patients inclus dans ces essais d'observation a permis de démontrer, dans le diabète de type 1 (DCCT/EDIC) [8] comme dans le diabète de type 2 (suivi post-UKPDS [9], suivi post-VADT [10]), qu'il existe bien un bénéfice de l'amélioration du contrôle glycémique sur l'incidence des complications cardiovasculaires – voire de la mortalité dans certaines études [9, 11] – mais que ce bénéfice n'apparaît qu'après un temps de suivi suffisamment long, à la différence de ce que l'on peut observer pour les complications microvasculaires.

### Individualisation des objectifs glycémiques : quelle cible d'HbA1c chez les coronariens ?

La surmortalité cardiovasculaire observée dans le groupe "contrôle glycémique intensif" de l'étude ACCORD – dont les causes restent à ce jour inexplicables, mais dont on sait désormais qu'elle n'est en rien liée à l'incidence accrue des hypoglycémies sévères [12] – dans une population de patients âgés de plus de 60 ans, présentant un diabète ancien et un risque cardiovasculaire très élevé (en prévention secondaire pour un tiers d'entre eux), a conduit les cliniciens à revoir le dogme de *lower is better* pour tous les patients en matière d'HbA1c. Elle a par ailleurs ouvert la voie au concept de prise en charge personnalisée sur lequel s'appuient toutes les recommandations internationales aujourd'hui [13, 14].

La diabétologie est désormais entrée dans l'ère de l'individualisation de la prise en charge, en termes de valeur cible d'HbA1c mais aussi de moyens thérapeutiques pour y parvenir, en se gardant d'une intensification médicamenteuse à marche forcée et en tenant compte notamment du risque d'hypoglycémie sévère, dont on connaît les conséquences cliniques avérées (neurologiques, accidentologiques) ou supposées (cardiovasculaires), ainsi que l'impact délétère sur la qualité de vie et l'observance des patients.

De très nombreux paramètres doivent par conséquent être pris en considération lors de la définition des objectifs glycémiques à atteindre pour un individu donné : âge, espérance de vie, ancienneté du diabète, complications et comorbidités (surtout cardiovasculaires et rénales), poids, risque d'hypoglycémie et d'autres effets indésirables médicamenteux, observance, motivation... Le patient diabétique doit être considéré dans sa globalité, et dans son environnement familial et social. La valeur cible d'HbA1c varie

donc en fonction du profil des patients et peut évoluer au cours du temps.

En dépit de divergences sur la stratégie médicamenteuse à adopter, les sociétés savantes s'accordent généralement pour recommander une cible d'HbA1c  $\leq 7\%$  pour la plupart des diabétiques de type 2, la cible pouvant être abaissée à 6,5 % (sans hypoglycémie) pour les patients ayant une longue espérance de vie et dont le diabète vient d'être diagnostiqué. Viser un seuil de 7 % d'HbA1c correspond à obtenir des glycémies capillaires préprandiales situées entre 80 et 130 mg/dL et des glycémies postprandiales  $< 180$  mg/dL [15]. *A contrario*, des objectifs d'HbA1c moins stricts ( $< 8\%$ ) peuvent être appropriés pour les sujets âgés et/ou fragiles, ceux présentant une espérance de vie limitée, un diabète ancien, des antécédents d'hypoglycémie sévère, des complications micro- ou macrovasculaires avancées ou des comorbidités majeures, ou pour ceux chez qui une valeur cible à 7 % s'avère difficile à atteindre malgré une prise en charge adaptée [13, 14].

#### 1. En cas d'insuffisance coronarienne stable

Il n'existe pas, à ce jour, d'études d'intervention menées spécifiquement dans la population des diabétiques insuffisants coronariens stables permettant de définir avec précision l'objectif glycémique à atteindre chez ces patients. On ne peut donc qu'extrapoler à partir des données des grands essais évoqués plus haut.

Une analyse secondaire de la méta-analyse de Turnbull – incluant les études UKPDS, ACCORD, ADVANCE et VADT – suggère en outre que seul le sous-groupe de patients indemnes d'antécédents cardiovasculaires avant la randomisation bénéficie de façon significative d'une stratégie thérapeutique glycémique intensive en termes de réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs [5].

Pub PRETERAX

## LE DOSSIER

# Coronaropathie du diabétique

Les recommandations internationales préconisent ainsi d'adapter la valeur cible d'HbA1c chez les sujets en prévention secondaire [14, 15, 16]. Les experts de l'*American Diabetes Association* recommandent de fixer ce seuil à 8 % chez les patients porteurs de complications macrovasculaires avancées [16]. En France, les recommandations de la Haute Autorité de Santé vont plus loin dans le détail, en proposant de distinguer les patients ayant un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme évoluée, pour lesquels un objectif d'HbA1c  $\leq 8\%$  est recommandé, et ceux ayant un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée, pour lesquels un objectif d'HbA1c  $\leq 7\%$  est recommandé (sur la base d'un avis d'experts) [13].

Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont :

- infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque connue ;
- atteinte coronaire sévère connue (tronc commun ou atteinte tritrunculaire, ou atteinte de l'interventriculaire antérieure [IVA] proximale) ;
- atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ;
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique ;
- accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) [13] (*tableau I*).

### 2. En cas de syndrome coronarien aigu

La prise en charge du patient hyperglycémique/diabétique au cours et au décours immédiat d'un syndrome coronarien aigu a fait l'objet, en 2012, d'un consensus de la Société Francophone du Diabète et de la Société Française de Cardiologie [17].

En **unité de soins intensifs de cardiologie**, une insulinothérapie continue par voie intraveineuse sera instaurée chez tous les patients présentant une

Profil du patient		HbA1c cible
Patients avec antécédents cardiovasculaires	Patients avec antécédents de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	$\leq 7\%$
	Patients avec antécédents de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> <li>● Infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque</li> <li>● Atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'IVA proximale)</li> <li>● Atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques)</li> <li>● Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique</li> <li>● Accident vasculaire cérébral récent (&lt; 6 mois)</li> </ul>	$\leq 8\%$

**TABLEAU I :** Objectifs glycémiques selon le profil du patient (recommandations HAS 2013 [13]).

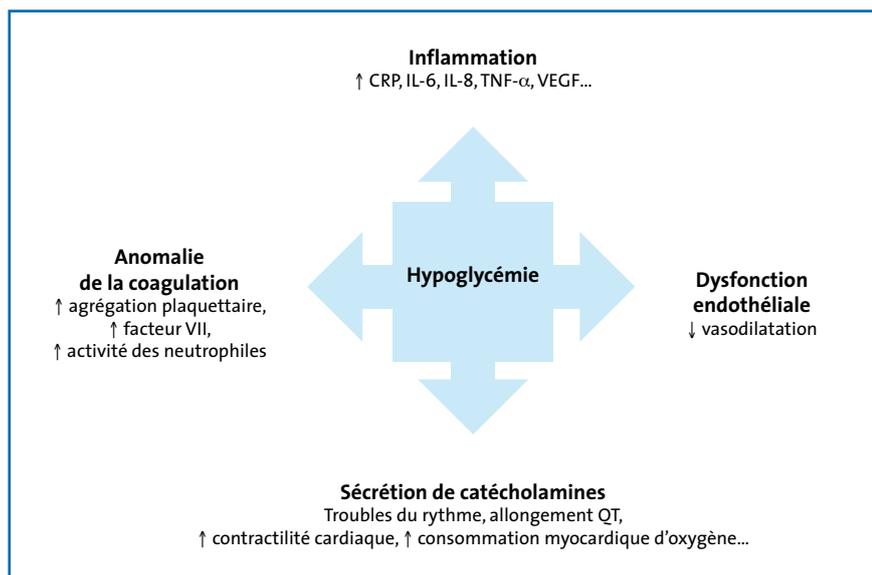
glycémie à l'admission  $\geq 180$  mg/dL et chez les patients diabétiques connus présentant une glycémie préprandiale  $\geq 140$  mg/dL, avec surveillance des glycémies capillaires toutes les 2 heures. Chez un diabétique connu, traité antérieurement par insuline, présentant une glycémie à l'admission < 180 mg/dL et/ou une glycémie préprandiale < 140 mg/dL, il sera possible de poursuivre le protocole d'insulinothérapie habituel du patient durant le séjour en unité de soins intensifs, avec surveillance des glycémies capillaires avant chaque repas, 2 heures après chaque repas et le soir au coucher. Un objectif glycémique compris entre 140 et 180 mg/dL est recommandé pour la majorité des patients plutôt qu'un objectif plus strict entre 110 et 140 mg/dL.

En **hospitalisation cardiologique après les soins intensifs**, il n'est pas obligatoire de maintenir l'insulinothérapie chez tous les patients et les autres traitements antidiabétiques peuvent être utilisés en respectant les contre-indications. La metformine n'est pas contre-indiquée après un syndrome coronarien aigu en l'absence d'insuffisance rénale sévère (à

demi-dose en cas d'insuffisance rénale modérée). Les sulfamides hypoglycémisants peuvent être prescrits, mais il est préférable d'éviter ceux de première génération ainsi que le glibenclamide. Les glinides, l'acarbose, les agonistes du récepteur du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et les inhibiteurs de la DPP-4 ne sont pas contre-indiqués.

### Prévenir les hypoglycémies sévères : un principe de précaution chez les coronariens

Toutes les recommandations s'accordent pour mettre en garde contre la dangerosité potentielle des hypoglycémies chez les diabétiques coronariens. Le risque hypoglycémique existe chez les patients traités par sulfamides, glinides ou insuline. Les hypoglycémies sévères pourraient précipiter la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral, bien que le niveau de preuve soutenant cette assertion soit limité. L'hypothèse d'un lien causal entre hypoglycémie et événement cardiovasculaire est étayée par



**Fig. 1** : Hypoglycémie et risque cardiovasculaire : mécanismes potentiels (d'après [18]). CRP : protéine C réactive ; IL-6 : interleukine-6 ; IL-8 : interleukine-8 ; TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor- $\alpha$  ; VEGF : Vascular endothelial growth factor.

des données expérimentales révélant qu'au-delà de ses effets arythmogènes avérés (allongement du QT, bradycardie sinusale, tachycardie ventriculaire, tachycardie supraventriculaire), l'hypoglycémie induirait différentes modifications physiologiques (élévation de la pression artérielle, stress oxydatif, dysfonction endothéliale, augmentation de facteurs pro-inflammatoires et prothrombotiques, activation plaquettaire) susceptibles de contribuer à l'aggravation de l'athérosclérose [18] (**fig. 1**).

La grande majorité des études d'observation et d'intervention retrouvent une association significative entre hypoglycémies sévères et mortalité totale ou cardiovasculaire. Pour autant, il n'existe pas actuellement de preuve formelle de la causalité de ce lien statistique. Cette association pourrait être simplement le marqueur d'une plus grande "vulnérabilité" liée à la présence de pathologies sous-jacentes (insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique, dénutrition...). À ce jour, le débat n'est pas encore totalement tranché [19].

## Conclusion

À l'heure de l'individualisation des objectifs glycémiques chez les patients diabétiques, l'existence d'une coronaropathie doit amener à adapter la valeur cible d'HbA1c : en l'absence d'étude menée spécifiquement dans cette population, l'objectif traditionnel de 7 % peut sans doute être recommandé en cas d'atteinte coronarienne non évoluée, alors que celui-ci pourra être relevé à 8 % en cas d'atteinte évoluée. Dans tous les cas, et même si la preuve d'un lien causal entre hypoglycémies et événements cardiovasculaires n'est pas formellement établie, il faudra veiller à minimiser le risque d'hypoglycémie – notamment d'hypoglycémie sévère – chez les patients diabétiques coronariens.

Enfin, on n'oubliera pas qu'en matière de prévention cardiovasculaire, au-delà de l'équilibre glycémique, il est essentiel de prendre en charge de façon optimale l'ensemble des facteurs de risque, comme l'a démontré l'étude STENO-2 dans une population de diabétiques de type 2 à haut risque [20].

## Bibliographie

1. SARWAR N, GAO P, SESHASAI SR *et al.* Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 2010;375:2215-2222.
2. DI ANGELANTONIO E, KAPTOGE S, WORMSER D *et al.* Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*, 2015;314:52-60.
3. ELLEY CR, KENEALY T, ROBINSON E *et al.* Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes: a large prospective cohort study. *Diabet Med*, 2008;25:1295-1301.
4. EEC-OLOFSSON K, CEDERHOLM J, NILSSON PM *et al.* New aspects of HbA1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *J Intern Med*, 2010;268:471-482.
5. TURNBULL FM, ABRAIRA C, ANDERSON RJ *et al.* Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009;52:2288-2298.
6. GERSTEIN HC, MILLER ME, BYINGTON RP *et al.* Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;358:2545-2559.
7. NATHAN DM, BAYLESS M, CLEARY P *et al.* Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes*, 2013;62:3976-3986.
8. HOLMAN RR, PAUL SK, BETHEL MA *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;359:1577-1589.
9. HAYWARD RA, REAVEN PD, WITTALA WL *et al.* Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015;372:2197-2206.
10. ZOUNGAS S, CHALMERS J, NEAL B *et al.* Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2014;371:1392-1406.
11. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, ORCHARD TJ, NATHAN DM, ZINMAN B *et al.* Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*, 2015;313:45-53.
12. BONDS DE, MILLER ME, BERGENSTAL RM *et al.* The association between symptomatic severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, 2010;340:b4909.
13. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète

## LE DOSSIER

# Coronaropathie du diabétique

de type 2. Janvier 2013. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2)

14. INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015;38:140-149.
15. American Diabetes Association. Glycemic Targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. *Diabetes Care*, 2015;38(Suppl. 1):S33-S40.
16. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2013;34:3035-3087.
17. VERGÈS B, AVIGNON A, BONNET F *et al.* Diabetes and Cardiovascular Disease study group of the Société francophone du diabète (SFD) in collaboration with the Société française de cardiologie (SFC). Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab*, 2012;38:113-127.
18. DESOUSA CV, BOLLI GB, FONSECA V. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care*, 2010;33:1389-1394.
19. FRIER BM, SCHERNTHANER G, HELLER SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 2011;34 Suppl 2:S132-S137.
20. GAEDE P, LUND-ANDERSEN H, PARVING HH *et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;358:580-591.

---

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