

I Revues générales

La réduction de l'hyperglycémie diminue-t-elle le risque cardiovasculaire ?

RÉSUMÉ : Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. L'hyperglycémie chronique favorise le développement des lésions athérosclérotiques et la survenue d'événements cardiovasculaires. Depuis 20 ans, la réduction de l'hyperglycémie a été montrée comme un élément majeur de la réduction des événements cardiovasculaires chez les diabétiques de type 1 ou 2. Néanmoins, un contrôle glycémique trop strict entraîne un surrisque chez les diabétiques de type 2.

L'hypoglycémie est également un marqueur de risque cardiovasculaire et de fragilité chez les diabétiques de type 2, associé à une mortalité plus importante. À ce titre, il est donc essentiel d'adapter l'objectif glycémique au profil du patient. Bien évidemment, la réduction du risque cardiovasculaire nécessite aussi un contrôle des autres facteurs de risque associés et une hygiène de vie correcte.

Enfin, de nouvelles classes thérapeutiques ont un potentiel bénéfice cardiovasculaire propre, relançant l'intérêt de la prévention des événements cardiovasculaires dans cette population.



E. PAVEN, S. MANZO-SILBERMAN
Service de Cardiologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Les dernières données épidémiologiques montrent que le diabète, et surtout le diabète de type 2, est une pathologie en croissante augmentation et touche près de 8,5 % de la population mondiale. Sa prévalence a doublé en 20 ans. Le diabète a été directement responsable de 1,6 million de décès dans le monde en 2015. La première cause de mortalité des patients diabétiques est cardiovasculaire. Les patients diabétiques de type 2 depuis plus de 5 ans âgés de 55 à 65 ans ont un risque cardiovasculaire identique à celui de la population de coronariens.

L'âge au diagnostic, la durée de diabète, la fibrillation auriculaire, l'existence de complications microangiopathiques telles que la rétinopathie diabétique ou la néphropathie diabétique, le taux de non-HDL cholestérol, le taux d'hémoglobine glyquée, l'existence d'une hypertension artérielle traitée et la pression pulsée permettent de prédire l'existence d'une maladie cardiovasculaire à 4 ans dans

cette population, d'après les résultats extraits de l'étude ADVANCE (*fig. 1*).

■ Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, l'hyperglycémie chronique entraîne une dysfonction endothéliale favorisant le développement des lésions d'athérome sur les vaisseaux. C'est un des éléments du développement de l'athérosclérose chez le diabétique. De plus, l'hyperglycémie chronique altère le fonctionnement des plaquettes et altère le glycocalyx sur les vaisseaux avec un risque prothrombotique. En effet, le diabète est également une maladie systémique inflammatoire favorisant la dysfonction endothéliale.

Réduction de l'hyperglycémie et réduction du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 1

L'essai princeps concernant l'impact de la réduction de la glycémie chez le

Étape 1		Étape 3		Étape 8		Risque de maladie cardiovasculaire à 4 ans	
Âge au diagnostic (années)	Points	Sexe	Points	HbA1c (%)	Points	Total des points	Risque à 4 ans (%)
29-34	0	Homme	0	< 6	0	≤ 6	< 0,5
35-39	1	Femme	-1	6-9	1	7	0,5
40-44	2			≥ 9	2	8	0,7
45-50	3					9	1,4
51-56	4					10	2,1
57-62	5					11	3
63-68	6					12	4,3
69-74	7					13	6,2
75-80	8					14	8,9
81-86	9					15	12,6
Étape 2		Étape 4		Étape 9		16	17,8
Durée de diabète (années)	Points	FA	Points	Albuminurie	Points	17	24,7
0	0	Non	0	Normale	0	18	33,7
1-5	1	Oui	2	Microalbuminurie	2	19	41,9
6-10	2			Macroalbuminurie	3	20	57,8
11-15	3					21	71,4
16-20	4					22	≥ 83
21-25	5						
26-30	6						
31-35	7						
≥ 38	8						
Étape 5		Étape 6		Étape 10			
Rétinopathie	Points	HTA traitée	Points	Non-HDL c	Points		
Non	0	Non	0	< 3	0		
Oui	1	Oui	1	3-<6	1		
				6- <9	2		
				≥ 9	5		
Étape 7		Étape 11					
Pression pulsée (mmHg)	Points	● Additionner les points des étapes 1 à 10 ● Se référer ensuite à la table du risque de maladie cardiovasculaire à 4 ans					
< 50	0						
50-110	1						
≥ 111	2						

Fig. 1 : Prédiction de la maladie cardiovasculaire à 4 ans chez les sujets diabétiques, d'après Kengne *et al.*

patient diabétique de type 1 est l'essai DCCT en 2005. Sur 1 441 patients diabétiques de type 1 randomisés entre contrôle intensif ou conventionnel de la glycémie, la stratégie de contrôle intensif réduisait de 42 % les événements cardiovasculaires au cours d'un suivi de 17 ans avec une réduction de 57 % du critère composite infarctus du myocarde non fatal, AVC ou mortalité cardiovasculaire.

Il existait par ailleurs une association significative entre diminution de l'HbA1c et risque cardiovasculaire [1]. Une méta-analyse plus récente, regroupant 18 essais, confirme que le contrôle glycémique intensif diminue la survenue de complications cardiovasculaires sans toutefois diminuer la mortalité et notamment la mortalité cardiovasculaire [2].

Réduction de l'hyperglycémie et réduction du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2

Si les données de la littérature sont assez claires sur l'impact du contrôle glycémique sur la réduction du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 1, le sujet reste controversé chez le diabétique de type 2. Les premières données concernant l'impact du contrôle glycémique sur le risque cardiovasculaire dans cette population datent de 1970. Avant le milieu des années 2000, l'idée principale était qu'une augmentation de 1 % de l'hémoglobine glyquée augmentait de 18 % le risque d'événement cardiovasculaire et de 12 à 14 % celui de la mortalité.

Toutefois, pendant 30 ans, les résultats de différents essais, résumés dans

le **tableau I**, étaient controversés sur l'impact du contrôle glycémique. En 2006, l'essai ADVANCE portant sur 11 140 patients diabétiques de type 2 a étudié l'effet d'un contrôle intensif du diabète, défini par un objectif d'HbA1c < 6,5 %, sur la survenue d'événements micro- et macrovasculaires. Au bout de 5 ans de suivi, les patients du bras intensif avaient une HbA1c de 6,5 % et ceux du bras conventionnel une HbA1c de 7,3 %. Le contrôle intensif de la glycémie limitait la survenue de complications microvasculaires. Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative en termes de complications macrovasculaires, de mortalité cardiovasculaire ou de mortalité toutes causes entre les 2 groupes (**fig. 2**) [3].

Ces résultats ont été corroborés par les résultats de l'essai VADT en 2009

Revue générale

Étude	Année	Conclusion
Schichiri et al., <i>Long term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients</i>	2006	Le contrôle intensif limite le développement et la progression des complications microvasculaires.
UKPSD Group, <i>Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPSD 33)</i>	1998	Le contrôle intensif diminue le risque de survenue de complications microvasculaires mais pas de complications macrovasculaires chez les diabétiques de type 2. Majoration du risque d'hypoglycémie.
Abraira et al., <i>Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs diabetes feasibility trial - Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes</i>	1997	Corrélation entre HbA1c et événements cardiovasculaires au cours du suivi.
Stettler et al., <i>Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials</i>	2006	Le contrôle glycémique limite l'incidence des événements macrovasculaires chez les diabétiques de type 1 et de type 2.

Tableau 1 : Données de la littérature jusqu'en 2006.

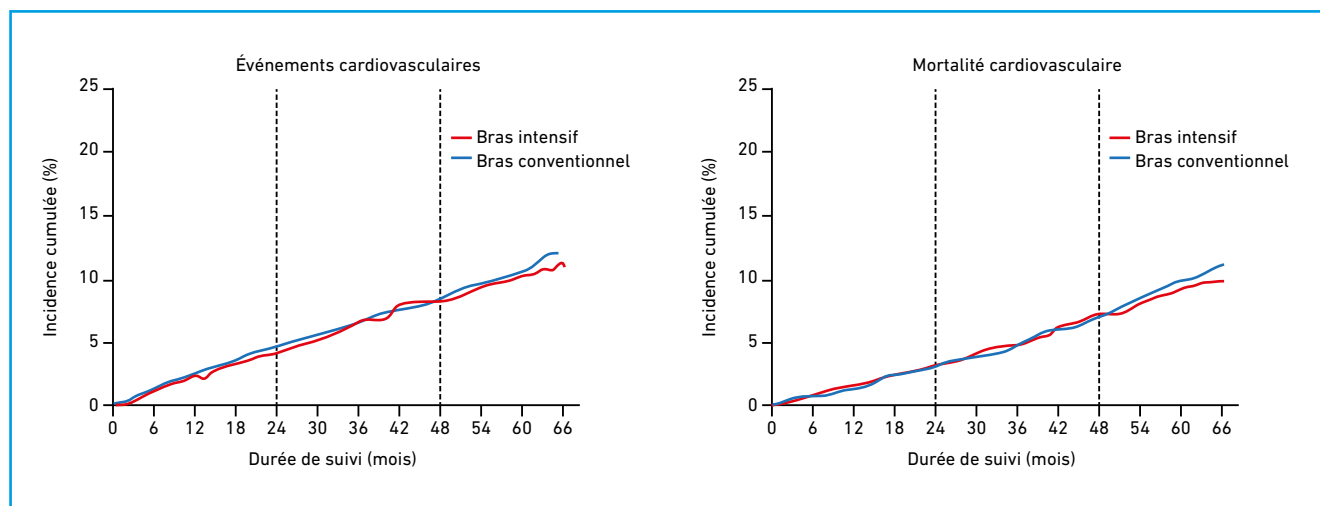


Fig. 2 : Événements cardiovasculaires et mortalité cardiovasculaire dans l'essai ADVANCE.

chez des patients diabétiques de type 2 mal équilibrés [4]. Une fois encore, un contrôle glycémique strict défini par une HbA1c < 6 % ne permettait pas de réduire de façon significative les événements cardiovasculaires ou la mortalité toutes causes.

Plus encore, l'essai ACCORD en 2008 augmente le flou quant à la stratégie à adopter. En effet, cet essai randomisé comparant à nouveau le contrôle glycémique strict (HbA1c < 6 %) ne réduisait pas les événements cardiovasculaires graves mais augmentait de façon significative la mortalité toutes causes (HR : 1,22 ; IC 95 % : 1,01-1,46 ; p = 0,04)

dans le bras contrôle strict, entraînant un arrêt prématuré de l'étude (fig. 3) [5].

La controverse n'est pour autant pas close. Des résultats secondaires de l'étude ACCORD mettaient en évidence une réduction du risque d'infarctus du myocarde non fatals dans le groupe traitement intensif (HR : 0,76 ; IC 95 % : 0,62-0,92 ; p = 0,004) [6]. Ces résultats sont confortés en 2009 par des méta-analyses plus récentes [7].

Des analyses en sous-groupe ont toutefois montré que ce sont les patients les plus jeunes, avec une durée de diabète plus courte et sans maladie cardiovas-

culaire préalable, qui bénéficient le plus d'une stratégie de contrôle strict de la glycémie en termes de survenue de complications.

Hypoglycémie et risque cardiovasculaire

Le deuxième enseignement de ces essais est que la stratégie de contrôle strict de la glycémie augmente le risque d'hypoglycémie. Le lien entre mortalité et hypoglycémie était un des éléments mis en avant pour expliquer les résultats d'ACCORD. Des analyses post-hoc des précédents grands essais mettaient en

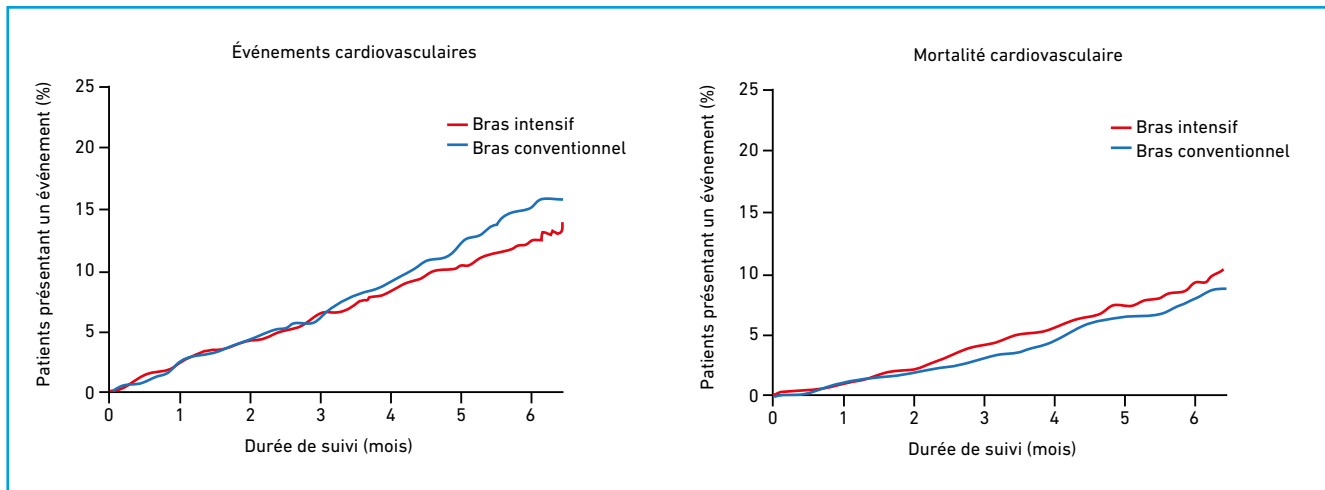


Fig. 3 : Évenements cardiovasculaires et mortalité cardiovasculaire dans l'essai ACCORD.

évidence que les hypoglycémies sont des marqueurs de risque de survenue de complications cardiovasculaires et de mortalité toutes causes, sans toutefois qu'un lien causal puisse être mis en évidence. L'hypoglycémie est donc perçue comme un marqueur de risque [8]. De plus, les hypoglycémies semblent être associées à la survenue de troubles du rythme, notamment ventriculaire *via* un allongement du QT, une hypokaliémie ou une prolongation de la repolarisation [9]

Nouvelles molécules et réduction du risque cardiovasculaire

Le débat sur la réduction du risque cardiovasculaire des patients diabétiques a été relancé avec les essais sur les nouvelles classes thérapeutiques et inhibiteurs de la DPP4. Ces essais sur le risque cardiovasculaire des nouvelles classes thérapeutiques répondent à la demande de la FDA suite à la mise en évidence d'un surrisque d'infarctus du myocarde avec la rosiglitazone.

L'essai LEADER étudiant le bénéfice cardiovasculaire du liraglutide, un agoniste du récepteur du GLP1, a retrouvé une réduction significative de mortalité

cardiovasculaire, d'infarctus non fatals et d'AVC non fatals chez les patients traités par liraglutide par rapport au groupe contrôle traité par placebo [10].

Un essai similaire avec le semaglutide (SUSTAIN-6), un autre agoniste du récepteur du GLP1, retrouvait un bénéfice en termes d'événements cardiovasculaires majeurs mais pas en termes de mortalité.

Enfin, l'essai EMPA-REG OUTCOME étudiait l'effet de l'empagliflozine (un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2) en addition du traitement habituel sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Sur 7 020 patients, le traitement par empagliflozine réduisait significativement le critère composite mortalité cardiovasculaire, infarctus non fatals et AVC non fatals (HR : 0,86 ; IC 95 % : 0,74-0,99 ; $p = 0,04$) avec une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire, de la mortalité toutes causes et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [11].

Il existait dans ces 3 études une différence importante entre le gain en termes d'événements cardiovasculaires et celui en termes de contrôle glycémique sug-

gerant que le bénéfice ne serait pas uniquement lié au contrôle de la glycémie ou de la correction des facteurs de risque cardiovasculaire. Pour autant, les mécanismes potentiels sont pour l'heure non élucidés [12].

■ Que faire en pratique ?

En pratique, la mesure semble la meilleure stratégie. Alors qu'un diabète très déséquilibré est un facteur de risque d'événement cardiovasculaire majeur, un contrôle trop strict apparaît plus délétère à moyen terme. Les recommandations françaises récentes de la Société francophone du diabète (SFD) rappellent que la prise en charge du sujet diabétique est globale avec un objectif glycémique adapté au profil du patient et en prenant en charge également tous les facteurs de risque associés pour limiter le risque d'événement cardiovasculaire (**tableau II**).

Chez le diabétique de type 1, l'insulinothérapie est la règle. Chez le diabétique de type 2, la SFD recommande principalement une monothérapie par metformine en première intention après 3 à 6 mois de mise en œuvre de règles hygiéno-diététiques à dose maximale tolérée. En cas d'HbA1c supérieure à 9 %,

Revue générale

Profil de patient	Objectif HbA1c
Diabétique de type 1	
Cas général (adulte)	≤ 7 %
En présence de comorbidités, d'atteintes vasculaires sévères ou d'hypoglycémies sévères sous traitement	≤ 8 %
Diabétique de type 2	
Cas général	≤ 7 %
En présence de comorbidités ou d'hypoglycémies sévères sous traitement	≤ 8 %
Diabète nouvellement diagnostiqué avec espérance de vie supérieure à 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 %
Antécédent de maladie cardiovasculaire	
● Non évoluée	≤ 7 %
● Évoluée (coronarographie tritonculaire ou avec atteinte de l'IVA proximale ou du tronc commun, infarctus avec insuffisance cardiaque, AOMI symptomatique, AVC récent)	≤ 8 %
Personne âgée	
● En bonne santé avec une espérance de vie satisfaisante	≤ 7 %
● Fragile	≤ 8 %
● Dépendante/santé très altérée	≤ 9 %
Insuffisance rénale chronique	
● Modérée (DFG 30 à 60 mL/min/1,73m ²)	≤ 7 %
● Sévère (DFG < 30 mL/min/1,73m ²)	≤ 8 %

Tableau II : Objectifs glycémiques selon le profil de patient, d'après les recommandations de la SFD.

une bithérapie d'emblée peut être proposée et, en cas d'HbA1c supérieure à 10 % ou de syndrome cardinal, une insulinothérapie initialement avec relais secondaire par des thérapeutiques hypoglycémiantes.

En cas d'objectif non atteint sous monothérapie, une bithérapie associant metformine et inhibiteur de la DPP4 ou sulfamide hypoglycémiant est à privilégier. Les agonistes du récepteur GLP1 sont envisageables en cas d'obésité ou en prévention cardiovasculaire secondaire.

En cas d'échec d'obtention de l'objectif glycémique sous bithérapie par metformine et inhibiteur de la DPP4, plusieurs options sont envisagées : un switch pour une bithérapie metformine et agoniste du récepteur du GLP1, une trithérapie associant metformine, inhibiteur de DPP4 et sulfamide hypoglycémiant ou l'instauration d'une insulinothérapie basale en association avec la metformine et les autres traitements.

En cas d'échec d'obtention de l'objectif glycémique sous bithérapie par metformine et agoniste du récepteur du GLP1, plusieurs options sont envisagées : en priorité, une trithérapie associant metformine, agoniste du récepteur du GLP1 et sulfamide hypoglycémiant ou l'instauration d'une insulinothérapie basale en association avec la metformine et les autres traitements (sulfamides hypoglycémiantes ou inhibiteurs de la DPP4 en priorité).

BIBLIOGRAPHIE

1. 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;353:2643-2653.
2. KÄHLER P, GREVSTAD B, ALMDAL T *et al.* Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ Open*, 2014;4:e004806.

3. ADVANCE Collaborative Group, PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;358:2560-2572.
4. DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009;360:129-139.
5. MARGOLIS KL, O'CONNOR PJ, MORGAN TM *et al.* Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care*, 2014;37:1721-1728.
6. ACCORD Study Group, GERSTEIN HC, MILLER ME, GENUITH S *et al.* Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011;364:818-828.
7. HEMMINGSEN B, LUND SS, GLUUD C *et al.* Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;CD008143.
8. ZOUNGAS S, PATEL A, CHALMERS J *et al.* Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*, 2010;363:1410-1418.
9. CHOW E, BERNJAK A, WILLIAMS S *et al.* Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*, 2014;63:1738-1747.
10. ÁLVAREZ-VILLALOBOS NA, TREVIÑO-ÁLVAREZ AM, GONZÁLEZ-GONZÁLEZ JG. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:1797-1798.
11. ZINMAN B, WANNER C, LACHIN JM *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:2117-2128.
12. KAUL S. Mitigating Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes With Antidiabetes Drugs: A Review of Principal Cardiovascular Outcome Results of EMPA-REG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 Trials. *Diabetes Care*, 2017;40:821-831.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.