

Contrôle glycémique cible : Quelles sont les données?

GILLIAN BOOTH, M.D.

On a émis l'hypothèse qu'il existe une relation causale entre une glycémie élevée et les complications chroniques du diabète bien avant les résultats d'études récentes illustrant les avantages d'un contrôle glycémique intensif. La présence de complications microvasculaires est une caractéristique unique du diabète sucré qui entraîne un degré élevé de morbidité due à la perte de la vision¹, à l'insuffisance rénale² et à l'amputation³. En outre, le diabète est associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires, contribuant à un taux de mortalité plus élevé chez les diabétiques comparativement à la population non diabétique⁴. Les essais randomisés et contrôlés nous fournissent une preuve flagrante que l'on peut réduire les complications à long terme du diabète en exerçant un contrôle glycémique rigoureux. L'Association canadienne du diabète (ACD) et d'autres organismes ont donc recommandé des objectifs thérapeutiques plus stricts⁵. Les lignes directrices émises par l'ACD en 1998 indiquent que pour la majorité des patients (tableau 1), ces taux doivent être maintenus dans les limites suivantes :

- l'HbA_{1c} jusqu'à 115 % de la limite supérieure de la normale (< 7 % dans la plupart des laboratoires)

- les taux préprandiaux entre 4 et 7 mmol/L et
- les taux postprandiaux (2 heures après le repas) entre 5 et 11 mmol/L.

Au cours de ces dernières années, de nombreuses données ont été publiées sur la glycémie préprandiale et postprandiale et son rôle dans l'apparition de complications chroniques du diabète. L'ACD a commencé à effectuer une analyse approfondie des écrits scientifiques pour réévaluer les objectifs du contrôle glycémique et d'autres aspects du traitement du diabète et on prévoit qu'une série de lignes directrices révisées sera publiée en 2003. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinerons les données relatives au contrôle glycémique et ses effets sur les complications du diabète. En l'absence d'essais cliniques randomisés, nous utiliserons des données épidémiologiques prospectives en vue de créer un cadre pour la mise en œuvre d'un contrôle glycémique cible.

Effet du contrôle glycémique sur les complications du diabète

Diabète de type 1

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) était une étude multicentrique randomisée de grande envergure dans laquelle 1441 patients atteints du diabète de type 1 ont été recrutés dans 29 centres en Amérique du Nord⁶. L'étude DCCT a évalué l'effet d'une insulinothérapie intensive visant à atteindre une glycémie se rapprochant autant que possible de la gamme normale comparativement à une insulinothérapie conventionnelle. Les sujets dans le groupe de traitement intensif (TI) ont reçu une insulinothérapie consistant en des injections quotidiennes multiples ou en une perfusion sous-cutanée d'insuline pour obtenir un taux d'HbA_{1c} < 6,05 % et une glycémie préprandiale se situant entre 3,9 et 6,7 mmol/L. Ce programme thérapeutique intensif était associé à un auto-contrôle fréquent, à un ajustement de la dose d'insuline et à un contact étroit avec l'équipe soignante. En revanche, les patients dans le groupe de traitement conventionnel (TC) ont reçu une ou deux injections d'insuline par jour afin d'éviter les symptômes excessifs d'hyper- ou d'hypoglycémie et ont été suivis moins fréquemment.

Pendant l'étude DCCT, le traitement intensif a entraîné une réduction significative du taux moyen d'HbA_{1c} comparativement au traitement conventionnel (7,2 % vs. 9,0 %, $p < 0,001$) et cette différence a été maintenue pendant toute la durée de l'étude. Le traitement intensif a réduit considérablement le risque d'apparition de complications microvasculaires nouvelles ou progressives. Le taux de rétinopathie a été réduit jusqu'à 76 % (intervalle de confiance (IC) à 95 %, 62 % - 85 %), la microalbuminurie de 39 % (IC à 95 %, 21 % - 52 %), la protéinurie patente de 54 % (IC à 95 %, 19 % - 74 %) et la neuropathie clinique de



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Le contenu rédactionnel de *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael's, Université de Toronto

Disponible sur Internet
www.endocrinologie-conferences.ca

Tableau 1 : Contrôle glycémique cible : The 1998 Canadian Diabetes Guidelines⁸

	Idéal	Optimal	Sous-optimal	Inadéquat
HbA _{1c} *	≤100	≤115	116-140	>140
Glycémie à jeun/préprandiale	3,8-6,1	4-7	7,1-10	>10
Glycémie postprandiale (mmol/L)	4,47-7,0	5-11	11,1-14	>14

* % de la limite supérieure de l'essai

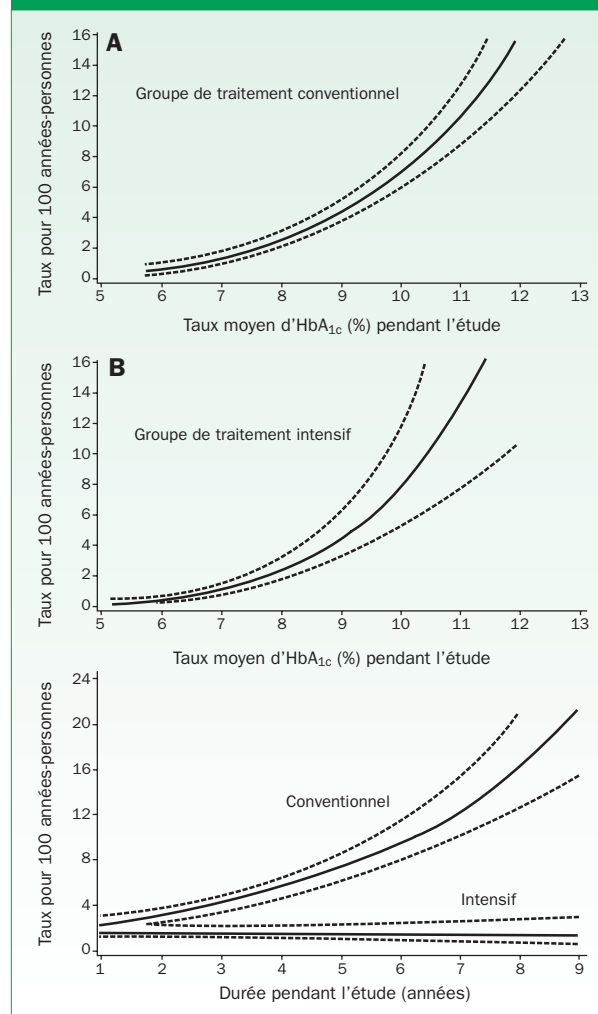
60 % (IC à 95 %, 38 % - 74 %). Cependant, outre cet avantage, le TI a été associé à un risque 2 ou 3 fois plus élevé d'hypoglycémie grave.

Une analyse secondaire des données de l'étude DCCT a révélé une relation continue entre le taux d'HbA_{1c} et les affections microvasculaires à la fois avant et après ajustement en fonction d'autres variables confusionnelles⁷. Il n'y avait pas de seuil apparent à partir duquel la réduction du taux d'HbA_{1c} avait un effet bénéfique sur la progression de la rétinopathie. Dans les deux groupes de traitement, une réduction de 10 % du taux d'HbA_{1c} (de 8 % à 7,2 %) a été associée à une réduction de 40 à 50 % du risque de progression de la maladie (figure 1). Ainsi, on a observé le risque le plus faible chez les patients qui ont obtenu un taux moyen d'HbA_{1c} < 6 %, mais seulement quelques patients ont pu atteindre ce degré de contrôle glycémique. Le taux de base d'HbA_{1c} et la durée de la maladie étaient également des facteurs prédictifs importants de la progression de la rétinopathie, ce qui semble indiquer que l'exposition glycémique totale contribue à l'apparition d'affections microvasculaires. Pendant l'étude, la variation du risque avec le temps dépendait également du degré de contrôle glycémique. Les patients recevant le TC présentaient des taux constamment plus élevés d'événements microvasculaires que les patients recevant le TI qui avaient obtenu le même taux d'HbA_{1c}. Il est donc possible que des fluctuations plus importantes de la glycémie pendant la journée jouent un rôle indépendant dans l'apparition de complications.

Dans une analyse plus récente des données de l'étude DCCT publiées en 2001, on a constaté une relation semblable entre la glycémie moyenne déterminée à partir d'un profil glycémique établi d'après 7 points d'évaluation et la progression de la rétinopathie⁸. Sur une base trimestrielle, les patients ayant reçu le TI ont effectué une surveillance plus fréquente, ceux-ci établissant leur profil glycémique d'après 7 points d'évaluation à domicile des taux préprandiaux et postprandiaux. On a noté une augmentation progressive du risque de rétinopathie lorsque la glycémie moyenne était > 8,3 mmol/L. Cependant, trop peu de participants ont atteint des taux inférieurs pour que l'on puisse prolonger la droite de régression au-dessous de ce point. Les auteurs n'ont donc pas pu reproduire la relation continue entre la glycémie moyenne et les complications illustrées antérieurement.

L'étude DCCT était la première étude randomisée et contrôlée de grande envergure à démontrer les effets bénéfiques du contrôle de la glycémie sur les complications du diabète de type 1. Les études randomisées antérieures comparant les insulinothérapies intensives et conventionnelles comprenaient trop peu de patients pour être concluantes⁹⁻¹⁸. Une exception : la Stockholm Diabetes Intervention Study¹⁹ qui a signalé une diminution du risque de

Figure 1 : Relation entre une progression soutenue de la rétinopathie et le taux moyen mis à jour d'HbA_{1c} (%) obtenu durant l'étude DCCT⁷



rétinopathie proliférative (27 % vs 52 %, $p = 0,01$) et de néphropathie (18 % vs 2 %, $p = 0,01$), malgré la plus petite taille de l'échantillon ($n = 96$) et un grand nombre de permutations entre les groupes de TC et de TI. Une méta-analyse de 16 études individuelles a révélé une réduction globale du risque de progression de la rétinopathie, risque relatif (RR) : 0,49 (0,28-0,85) et de néphropathie, RR : 0,34 (0,2 - 0,58) après seulement deux ans d'insulinothérapie intensive²⁰.

Jusqu'à présent, aucune étude n'a spécifiquement examiné l'effet du TI sur les événements cardiovasculaires chez les patients atteints du diabète de type 1. Dans l'étude DCCT, le TI était associé à une baisse de 42 % de la probabilité d'un premier événement cardiovasculaire majeur (0,84 vs 0,49 pour 100 années-personnes, $p = 0,082$), y compris une baisse de 78 % des événements coronariens (0,29 vs 0,06 pour 100 années-personnes, $p = 0,065$). Cependant, ces observations n'étaient pas statistiquement significatives⁶. Une méta-analyse qui incorporait les résultats de 6 études (y compris l'étude DCCT) a révélé une réduction significative du risque d'un premier événement cardiovasculaire chez les patients traités avec le TI comparativement à ceux traités avec le TC (risque relatif (RR) 0,55 (0,35 - 0,88, $p = 0,015$)²¹. Un meilleur contrôle glycémique

peut avoir un effet bénéfique sur les lipides sériques et la fonction endothéliale dans cette population^{22,23}.

Diabète de type 2

Deux études randomisées et contrôlées ont évalué l'effet d'un TI sur les complications associées au diabète de type 2.

Dans la première, une étude japonaise de petite envergure (étude Kumamoto), 110 participants atteints du diabète de type 2 insulinotraités ont été randomisés pour recevoir des injections multiples (3 à 4 par jour) comparativement à un TC consistant en 1 ou 2 injections par jour²⁴. L'objectif du TI était d'obtenir un taux d'HbA_{1c} < 7 %, une glycémie à jeun < 7,8 mmol/L et une glycémie posprandiale ≤ 11,1 mmol/L. L'étude a atteint ces objectifs. L'insulinothérapie intensive a permis d'obtenir un taux moyen d'HbA_{1c} de 7,1 % comparativement à 9,4 % dans le groupe de TC et une diminution du risque de complications microvasculaires. L'incidence cumulative de la rétinopathie était plus faible parmi les sujets ayant reçu le TI (7,7 % vs 32 %, p = 0,039) tout comme l'incidence de la néphropathie (7,7 % vs 28 %, p = 0,032). Les anomalies détectées dans les tests neurologiques étaient également moins fréquentes parmi ceux ayant reçu le TI. Dans une analyse secondaire, on note une augmentation du risque de rétinopathie ou de néphropathie lorsque les taux d'HbA_{1c} étaient > 6,5 % - 7 %. Chez aucun des participants ayant obtenu un taux d'HbA_{1c} < 6,5 %, on a noté une progression de la maladie. Cependant, cette constatation était fondée sur un très faible nombre d'événements et n'étaient pas ajustée en fonction des variables confusionnelles potentielles.

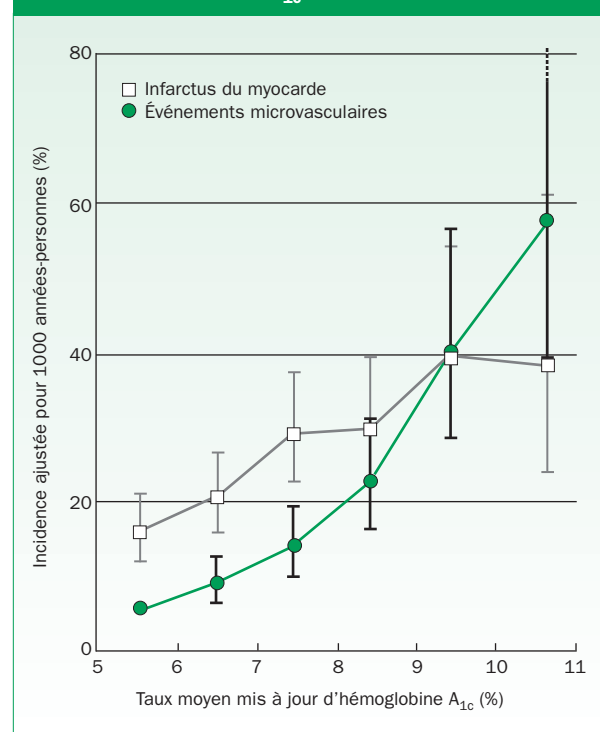
Le UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) était une étude randomisée et contrôlée de grande envergure dans laquelle on a recruté plus de 4000 patients ayant fait nouvellement l'objet d'un diagnostic de diabète de type 2 dont la glycémie à jeun était > 6,0 mmol/L à au moins deux occasions^{25,26}. L'étude UKPDS visait à comparer l'effet d'un TI avec celui d'un TC sur les complications microvasculaires et macrovasculaires. Dans l'étude principale, les participants dans le groupe de TI ont reçu une sulfonylurée ou un traitement à base d'insuline qui était dosé pour obtenir une glycémie à jeun < 6 mmol/L et pour ceux qui étaient insulinotraités, une glycémie préprandiale se situant entre 4 et 7 mmol/L. En revanche, les patients dans le groupe de TC étaient traités à l'aide d'un régime alimentaire uniquement, à moins qu'ils ne manifestent des symptômes ou une glycémie à jeun > 15 mmol/L. Le groupe recevant le TI a obtenu un plus faible taux d'HbA_{1c} que le groupe recevant un TC (taux médian 7 % vs 7,9 %). Le contrôle glycémique s'est détérioré tout au long de l'étude, mais la différence entre les deux groupes de traitement est demeurée significative. Le TI a entraîné un risque significativement plus faible d'événements liés au diabète (réduction du RR (RRR) : 12 %; IC à 95 %, 1 % - 21 %), d'événements microvasculaires (RRR : 25 %; IC à 95 % 7 % - 44 %) et de photocoagulation rétinienne (RRR : 29 %; IC à 95 %, 4 % - 67 %). On a également noté une tendance à un plus faible taux d'infarctus du myocarde, bien que ce taux n'ait pas atteint le seuil de la signification statistique (RRR : 16 %, p = 0,052).

On a noté également une relation directe entre le taux moyen mis à jour d'HbA_{1c} obtenu pendant l'étude et les résultats cliniques, mais il n'y avait pas de seuil évident à

partir duquel on pouvait observer un avantage²⁷. Chaque réduction (absolue) de 1 % du taux moyen mis à jour d'HbA_{1c} était associée à une diminution de 37 % du risque d'événements microvasculaires (p < 0,0001), à un taux de 14 % moins élevé d'infarctus du myocarde (IM; p < 0,0001) et à un plus faible taux de mortalité liée au diabète ou de mortalité toutes causes (p < 0,0001; figure 2). Le contrôle glycémique est demeuré un facteur prédictif important de la plupart des événements liés au diabète après ajustement en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la tension artérielle, du tabagisme, des taux sériques de lipides, de l'albuminurie et du traitement assigné, à l'exception de l'accident cérébro-vasculaire et de l'insuffisance cardiaque. D'après leur analyse, les taux moyens mis à jour d'HbA_{1c} > 7 % étaient associés à une augmentation significative du risque de la plupart des événements comparativement à des taux < 6 %. Bien que la baisse du taux d'HbA_{1c} de 7 % à 6 % ait offert apparemment un avantage relatif, l'avantage absolu était apparemment très faible. D'autres données ont révélé qu'un taux moyen mis à jour d'HbA_{1c} se situant dans la gamme de 6,2 % à 7,4 % (représentant le tertile moyen) était associé à un taux significativement plus élevé de progression de la rétinopathie que des taux < 6,2 %²⁸. Ce phénomène était particulièrement évident chez les sujets qui souffraient de rétinopathie simple. Dans une autre analyse, les participants dont les taux de base d'HbA_{1c} étaient > 7,6 % présentaient un risque plus élevé d'IM (RR : 1,5, IC à 95 %, 1,2 - 1,9), alors que ceux dont le taux était supérieur à 6,3 % présentaient un risque significativement accru d'angine (RR : 1,5; IC à 95 %, 1,1 - 2,0)²⁹.

Le Munich General Practitioner Project était une étude prospective de cohortes qui évaluait la relation entre les taux de base d'HbA_{1c} et la mortalité subséquente par

Figure 2 : Taux d'incidence de l'infarctus du myocarde et des complications microvasculaires par catégorie d'HbA_{1c} moyen mis à jour³⁷



coronaropathie sur une période de 10 ans³⁰. La population à l'étude a été choisie au hasard dans les pratiques de soins primaires parmi un échantillon représentatif de sujets d'âge moyen atteints du diabète de type 2. Les taux de base d'HbA_{1c} ≥ 6,9 % étaient associés à un taux de mortalité plus de deux fois plus élevé, quel que soit l'état cardiovasculaire de base. Les taux d'HbA_{1c} dans le tertile le plus élevé (plus de 8,8 %) n'étaient pas associés à une augmentation supplémentaire du risque, mais les auteurs n'ont pas examiné les taux d'HbA_{1c} comme un facteur de risque continu. L'effet du contrôle glycémique était indépendant d'autres facteurs pronostiques.

La relation entre la glycémie à jeun et préprandiale et les complications du diabète

L'auto-contrôle glycémique est un moyen important que l'on peut utiliser pour ajuster le traitement chez les sujets atteints du diabète de type 1 ou de type 2. Dans les études DCCT et UKPDS, les participants ayant reçu un TI ont utilisé 4 à 5 mmol/L comme gamme préprandiale cible pour ajuster leur traitement^{6,25}. Pendant l'étude DCCT, une glycémie moyenne de 8,6 mmol/L était associée à une glycémie moyenne préprandiale qui était légèrement plus élevée que le seuil fixé (7,7 mmol/L), ce qui indique que chez les patients atteints du diabète de type 1, ces objectifs peuvent être difficiles à atteindre. En revanche, dans le groupe recevant un TI dans l'étude UKPDS, le traitement était dosé en vue de réduire la glycémie à < 6 mmol/L, ce qui a entraîné une réduction du risque de complications microvasculaires. Cependant, malgré la vigilance exercée, les taux d'HbA_{1c} ont continué d'augmenter pendant l'étude, suggérant que l'on ne peut pas atteindre un contrôle glycémique satisfaisant en ciblant uniquement la glycémie à jeun. En outre, plusieurs études ont démontré qu'une seule évaluation de la glycémie plasmatique à jeun ne permet pas de prédire de façon fiable les taux d'HbA_{1c} et que la glycémie obtenue à d'autres points d'évaluation pendant la journée peut être plus significative³¹⁻³³.

Le niveau exact auquel on doit maintenir la glycémie à jeun et préprandiale fait encore l'objet de débats. Les données provenant de l'étude Kumamoto indiquent qu'une glycémie à jeun > 6,1 – 6,7 mmol/L était associée à un risque accru de complications microvasculaires²⁴. Les données provenant d'autres études prospectives soulignent le rôle de la glycémie à jeun dans l'apparition d'événements macrovasculaires. Coutinho et coll. ont publié une méta-analyse de régression des données provenant de 20 études, regroupant 95 783 personnes, évaluant l'effet de la glycémie à jeun sur l'incidence des événements coronariens³⁴. Afin d'examiner l'impact de la glycémie dans la gamme non diabétique, les auteurs n'ont analysé que les études qui incluaient des sujets non diabétiques. D'après leur analyse, une glycémie à jeun ≥ 6,1 mmol/L était associée à un risque accru d'événements coronariens comparativement à une glycémie < 4,2 mmol/L (RR 1,33; IC à 95 %, 1,06 – 1,67), quel que soit l'état diabétique. La suppression du quintile

supérieur de la glycémie n'a pas modifié considérablement les résultats. En outre, on a noté une association continue entre la glycémie et les événements cardiovasculaires, le risque augmentant même lorsque les taux se situaient dans la gamme non diabétique normale.

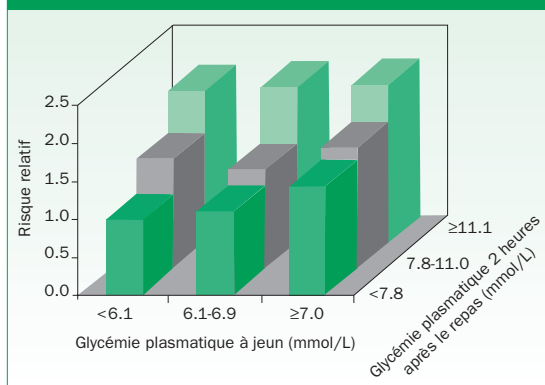
La relation entre la glycémie postprandiale et les complications du diabète

Des études récentes ont fourni de nouvelles données sur la relation entre la glycémie postprandiale et les affections macrovasculaires. La plupart des données dans ce domaine proviennent d'études prospectives dans lesquelles les participants ont subi un test de tolérance du glucose par voie orale au départ. Dans un certain nombre d'études, on a constaté que la glycémie après l'épreuve de charge en glucose était un facteur prédictif puissant et indépendant du risque cardiovasculaire chez les sujets diabétiques et non diabétiques.

L'une des études les plus importantes ayant examiné cette relation est l'étude DECODE (Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe) qui a rassemblé les données de 13 études prospectives de cohortes (n = 25 364)³⁵. Dans l'ensemble, une glycémie deux heures après une épreuve de charge en glucose se situant entre 7,8 et 11,0 mmol/L était associée à un taux de mortalité de 50 % plus élevé (RR : 1,50; IC à 95 %, 1,33-1,69), alors qu'une glycémie ≥ 11,1 mmol/L était associée à une mortalité deux fois plus élevée (RR : 2,13; IC à 95 %, 1,79 – 2,52) que chez les patients dont le test de tolérance du glucose était normal (figure 3). Cette tendance a été observée parmi les sujets diabétiques (glycémie à jeun > 7,0) ainsi que parmi ceux dont la glycémie à jeun se situait dans la gamme non diabétique. Dans une analyse semblable, la glycémie après l'épreuve de charge en glucose est demeurée un facteur prédictif indépendant de la mortalité cardiovasculaire après ajustement en fonction d'autres facteurs de risque, et en fonction de la glycémie à jeun. En revanche, la glycémie à jeun n'était plus un facteur prédictif significatif après ajustement en fonction des élévations glycémiques postprandiales³⁶.

Dans une étude prospective de cohortes (Diabetes Intervention Study), on a effectué le suivi de patients ayant fait nouvellement l'objet d'un diagnostic de diabète de type 2 (n = 1139) afin de déterminer l'incidence des infarctus du myocarde (IM) et des décès sur une période moyenne de 12 ans³⁷. On a obtenu un certain nombre de mesures au départ, comprenant la glycémie postprandiale une heure après le petit déjeuner habituel des participants. Dans une analyse cas-témoins, la glycémie postprandiale était légèrement plus élevée chez les participants qui sont décédés comparativement aux survivants (8,9 vs 8,4 mmol/L, p < 0,01). En outre, lorsque les auteurs ont examiné la relation entre les catégories de glycémie postprandiale, ils ont noté une tendance significative à une incidence plus élevée d'IM et de mortalité lorsque la glycémie postprandiale (1 heure après le repas) était accrue. Le

Figure 3 : La relation entre la mortalité toutes causes et la glycémie plasmatique deux heures après le repas par catégorie de glycémie à jeun³⁵



risque le plus faible d'IM ou de décès était associé à une glycémie postprandiale (1 heure après le repas) de 8 mmol/L ou moins. Une glycémie postprandiale > 10 mmol/L était associée au risque le plus élevé, et une glycémie de 8 à 10 mmol/L était associée à un risque moyen ($p < 0,05$).

Quelques études ont examiné le risque d'événements microvasculaires en relation avec la glycémie postprandiale. Dans l'étude Kumamoto, le risque de complications microvasculaires a commencé également à augmenter lorsque la glycémie 2 heures après le repas était > 10 mmol/L²⁴. Malheureusement, une analyse similaire des données de l'étude DCCT n'a pas été effectuée. Les participants à l'étude DCCT n'ont pas ajusté systématiquement leur insulinothérapie sur la base des mesures glycémiques postprandiales. Cependant, sur la base de leurs mesures trimestrielles comprenant 7 points d'évaluation, ils ont également cherché à atteindre une glycémie postprandiale (90 minutes après le repas) < 10 mmol/L. Parmi ceux recevant un TI, un taux moyen d'HbA_{1c} de 7,2 5 était associé à une glycémie postprandiale de 9,4 mmol/L. Dans une récente analyse, on a examiné la relation entre la glycémie préprandiale ou postprandiale et le taux d'HbA_{1c} obtenu durant l'étude DCCT³⁸. Les coefficients de corrélation étaient légèrement (bien que marginalement) plus élevés durant la période postprandiale, l'association la plus faible ayant été notée entre la mesure de la glycémie à jeun et celle du taux d'HbA_{1c} ($r = 0,69$) et l'association la plus forte ayant été notée pendant la période de 90 minutes après le déjeuner ($r = 0,77$) et après le dîner ($r = 0,78$). D'autres études indiquent également que la glycémie postprandiale peut être un meilleur facteur prédictif du taux d'HbA_{1c} que la glycémie préprandiale. Lors d'une étude randomisée de petite envergure, les femmes atteintes de diabète gestationnel qui avaient ajusté leur insulinothérapie sur la base de la glycémie postprandiale (1 heure après le repas) plutôt que de la glycémie préprandiale ont manifesté une plus grande réduction du taux d'HbA_{1c}³⁹. Les données transversales indiquent qu'une seule mesure de la glycémie plasmatique postprandiale (2 heures après le repas) > 8,9 n'est pas suffi-

samment sensible ou spécifique pour prédire un taux élevé d'HbA_{1c}, bien qu'une glycémie après le repas de midi > 11,5 soit suffisamment spécifique pour indiquer un mauvais contrôle^{32,33}. Ainsi, le contrôle régulier et l'ajustement du traitement sur la base de la glycémie moyenne obtenue pendant les périodes préprandiale et postprandiale, plutôt que sur la base de lectures uniques, peuvent être plus fortement corrélés au taux d'HbA_{1c}, comme c'était le cas dans l'étude DCCT.

Conclusion

Bien qu'il soit évident que la réduction du taux d'HbA_{1c} par un TI puisse entraîner une amélioration des résultats, les valeurs glycémiques cibles font encore l'objet d'un débat. Dans chacune des trois principales études randomisées, on est parvenu à un taux d'HbA_{1c} d'environ 7 % dans le groupe recevant le TI et l'on a démontré une augmentation évidente du risque de complications lorsque ce seuil était dépassé. La réduction du taux d'HbA_{1c} à 6 % devrait réduire davantage le risque de complications. Cependant, l'analyse de l'étude DCCT a démontré une relation curviligne entre le taux d'HbA_{1c} et les événements microvasculaires. La réduction du risque associé à la baisse des taux de 7 % à 6 % était donc faible, bien que les gains relatifs puissent être élevés. Même si la relation réelle est linéaire, comme semble l'indiquer l'étude UKPDS, lorsque le risque de base diminue, l'effet bénéfique absolu obtenu grâce à des réductions supplémentaires diminue également. Ainsi, l'avantage offert par l'obtention d'une normoglycémie doit être soupesé par rapport au risque d'hypoglycémie. La glycémie optimale semble être celle se rapprochant autant que possible de la normale, dans la mesure où l'on peut y parvenir sans danger.

La glycémie non à jeun, en particulier lorsque les mesures sont prises pendant la période postprandiale, peut être un meilleur facteur prédictif du taux d'HbA_{1c}. En outre, un certain nombre d'études prospectives ont souligné l'importance de la glycémie postprandiale dans la manifestation de maladies cardiovasculaires. Les données indiquent qu'une glycémie après le repas < 8 mmol/L confère le risque le plus faible de maladie cardiovasculaire et que des taux > 10 mmol/L peuvent considérablement augmenter ce risque. Jusqu'à présent, aucune étude n'a démontré qu'un traitement intensif entraînait une réduction significative des événements cardiovasculaires. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) est une étude multicentrique de grande envergure, qui est actuellement en cours aux É.-U. et au Canada⁴⁰. L'étude ACCORD a la puissance d'évaluer l'effet d'un contrôle glycémique très strict (HbA_{1c} < 6 %) comparativement à un contrôle conventionnel (HbA_{1c} ~ 7,5 %) sur les événements cardiovasculaires chez les patients atteints du diabète de type 2. Jusqu'à ce que cette étude de référence soit terminée, les seuils thérapeutiques seront fondés principalement sur des études épidémiologiques. Sur la base des données actuelles, les objectifs du traitement devraient inclure les seuils glycémiques préprandiaux et postprandiaux, afin d'optimiser le traitement visant à réduire la glycémie et son risque associé.

Références

1. Klein R, Klein BEK. Vision disorders in diabetes. Dans : National Diabetes Data Group, éd. *Diabetes in America*. 2^e éd. Washington, DC: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; 1995:293-338.
2. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. Kidney diseases in diabetes. Dans : National Diabetes Data Group, éd. *Diabetes in America*. 2^e éd. Washington, DC: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; 1995:349-400.
3. Bild DE, Selby JV, Sinock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA. Lower-extremity amputation in people with diabetes: epidemiology and prevention. *Diabetes Care* 1989;12: 24-31.
4. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-1145.
5. Meltzer S, Leiter L, Daneman D et al. 1998 Clinical Practice Guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. *CMAJ* 1998;159 (Suppl 8):S1-S29.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-983.
8. Service FJ, O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetologia* 2001;44:1215-1220.
9. Eschwege E, Job D, Guyot-Argeton C, Aubry JP, Tchobroutsky G. Delayed progression of diabetic retinopathy by divided insulin administration: a further follow-up. *Diabetologia* 1979;16:13-15.
10. Deckert T, Lauritzen T, Parving HH, Christiansen JS, Steno Study Group. Effect of two years of strict metabolic functions in long-term insulin-dependent diabetes. *Diab Nephropathy* 1984;3:6-10.
11. Olsen T, Richelsen B, Ehlers N, Beck-Nielsen H. Diabetic retinopathy after 3 years' treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Acta Ophthalmol* 1987;65:185-189.
12. Verillo A, de Teresa A, Martino C, Verillo L, di Chiara G. Long-term correction of hyperglycemia and progression of retinopathy in insulin dependent diabetes: a five-year randomized prospective study. *Diabetes Res* 1988;8:76.
13. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1242-1246.
14. Lauritzen T, Larsen KF, Larsen HW, Deckert T, Steno Study Group. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985;34 (Suppl 3):74-79.
15. The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. *N Engl J Med* 1984;311: 365-372.
16. Beck-Nielsen H, Richelsen B, Mogensen CE. Effect of insulin pump treatment for one year on renal function and retinal morphology in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1985;8:585-589.
17. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1985;ii:1300-1304.
18. Christensen CK, Christiansen JS, Schmitz A, Christensen T, Hermansen K, Mogensen CE. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion on kidney function and size in IDDM patients: a 2-year controlled study. *J Diabet Complications* 1987;1:91-95.
19. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-309.
20. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341: 1306-1309.
21. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22 (Suppl 2): B35-B39.
22. Purnell JQ, Marcovina SM, Hokanson JE et al. Levels of lipoprotein(a), apolipoprotein B, and lipoprotein cholesterol distribution in IDDM. Results from follow-up in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:1218-1226.
23. Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS, Lindblad LEL, Jensen-Urstad MT. Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. *Diabetes* 1996;45:1253-1258.
24. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus; a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-117.
25. 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;352:837-853.
26. 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;352:854-865.
27. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW et al, au nom du UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
28. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al, au nom du UKPDS Group. Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 5 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44: 156-163.
29. Adler AI, Neil HAW, Manley SE, Holman RR, Turner RC, au nom du UKPDS Study Group Oxford, UK. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 47). *Am Heart J* 1999;138:S353-S359.
30. Standl E, Balletshofer B, Dahl B et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996;39:1540-1545.
31. Bouma M, Dekker JH, de Zonnville JJ et al. How valid is fasting plasma glucose as a parameter of glycemic control in non-insulin-using patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care* 1999;22:904-907.
32. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:2023-2029.
33. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1822-1826.
34. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care* 1999;22:233-240.
35. The DECODE study group, au nom de l'European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality; comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621.
36. The DECODE Study Group, au nom de l'European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
37. Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al au nom du DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39: 1577-1583.
38. Rohlfing CL, Wiedmeyer J-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2002;25:275-278.
39. De Veciana M, Major CA, Morgan MA et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237-1241.
40. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD). <http://www.accordtrial.org>

Réunion scientifique à venir

2 au 5 octobre 2002

Association canadienne du diabète et Société canadienne d'endocrinologie et métabolisme
Conférences professionnelles et réunions annuelles

Vancouver, Colombie-Britannique

RENSEIGNEMENTS : Helena Miekus

Tél : 416 363-0177 Ext. 571

Fax : 416 363-7465

Courriel : helena.miekus@diabetes.ca

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma

© 2002 La Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'endocrinologie et du métabolisme. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement décrit ou mentionné dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

SNELL

118-009F