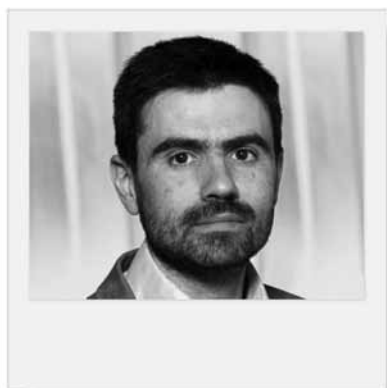


Jusqu'où traiter le diabète ?

RÉSUMÉ : Le contrôle intensif de la glycémie est efficace chez les diabétiques de type 1 comme les diabétiques de type 2, pour réduire le risque de complications microvasculaires à l'origine d'une perte de la qualité de vie. Mais il est aussi associé à une réduction de l'incidence de l'infarctus du myocarde.

En revanche, vis-à-vis de l'effet sur la mortalité, les données récentes ont semé le trouble, alors que la première étude de grande envergure montrait une amélioration de la survie.

Les hypothèses avancées pour résoudre ce paradoxe et leurs conséquences pratiques sont discutées.



→ R. ROUSSEL

Service d'Endocrinologie,
Diabétologie, Nutrition,
Groupe Hospitalier
Bichat-Claude Bernard,
PARIS.

La prévalence du diabète de type 2 augmente à travers le monde. Les observations épidémiologiques convergent pour indiquer que le diabète représente un facteur de risque majeur et indépendant de maladies cardiovasculaires. En extrapolant l'augmentation de l'incidence du diabète, on peut prédire que l'on va observer dans les années qui viennent une augmentation nette de l'incidence des maladies cardiovasculaires, avec les particularités (sévérité, caractère diffus de l'athérosclérose) de présentation que l'on connaît chez les diabétiques ; la menace de Santé publique est telle que certains auteurs américains ont annoncé qu'une "bombe à retardement était enclenchée".

Traiter intensivement la glycémie ?

Les différents essais cliniques de grande taille réalisés depuis les années 70 ont montré sans aucune ambiguïté que le contrôle intensif de la glycémie réduisait le risque de complications microvasculaires chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 (rétinopathie, néphropathie, neuropathie et conséquences podologiques) ; en revanche, le niveau de

preuve concernant la prévention des complications macrovasculaires par les stratégies intensives n'a été jusqu'à il y a peu que du niveau de l'extrapolation des données épidémiologiques et des effets sur des critères intermédiaires plus ou moins validés.

Des données publiées en 1998, issues de l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) suggéraient un effet protecteur d'un meilleur contrôle glycémique chez des diabétiques de type 2 de diagnostic récent, âgés d'une cinquantaine d'années à l'inclusion, sur les événements cardiovasculaires, la mortalité cardiovasculaire ainsi que la mortalité toutes causes [1]. La tendance à un bénéfice avec le contrôle intensif était statistiquement plus convaincante lorsque ce contrôle intensif était effectué dans une situation particulière : le recours à la metformine en première intention chez les sujets en surpoids. 10 ans plus tard, les auteurs de l'étude UKPDS ont analysé les données de suivi post-intervention des participants à cette étude [2]. En effet, en 1998, après publication des résultats, les sujets des groupes intensif et conventionnel sont retournés à leurs soins habituels, après la fin officielle de l'étude. Du reste, l'HbA1c,

qui était selon le groupe d'environ en moyenne 7 % et 8 %, n'était plus différente entre les participants des différents groupes quelques années après la fin de l'étude. Malgré ce contrôle glycémique similaire après la fin de l'étude, le fait d'avoir été randomisé pendant la phase active d'UKPDS dans le groupe du contrôle intensif continuait à être associé à un bénéfice en termes de pathologie cardiovasculaire et de mortalité, en particulier dans le groupe anciennement randomisé pour la metformine. Il en a été conclu que le contrôle intensif de la glycémie était associé à un bénéfice en termes de critères cliniques pertinents (événements cardiovasculaires et mortalité), mais avec une grande inertie, indiquant que ce contrôle intensif devait être conduit probablement de nombreuses années avant d'en tirer des bénéfices patents ; de plus, les patients qui présentaient un diabète diagnostiqué récemment étaient dans leur très large majorité en prévention cardiovasculaire primaire.

Le paradoxe des essais récents

Trois grands essais randomisés contrôlés ont été conduits dans les années 2000 et publiés en 2008, avec l'objectif commun, à quelques nuances près, de comparer l'efficacité d'un contrôle intensif de la glycémie sur la prévention des événements cardiovasculaires chez des sujets à plus haut risque cardiovasculaire et avec une ancienneté du diabète plus importante [3-5]. Dans chacun de ces trois grands essais (ADVANCE: *Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon modified release Controlled Evaluation*), VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) et ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) comprenaient environ un tiers de participants en prévention cardiovasculaire secondaire.

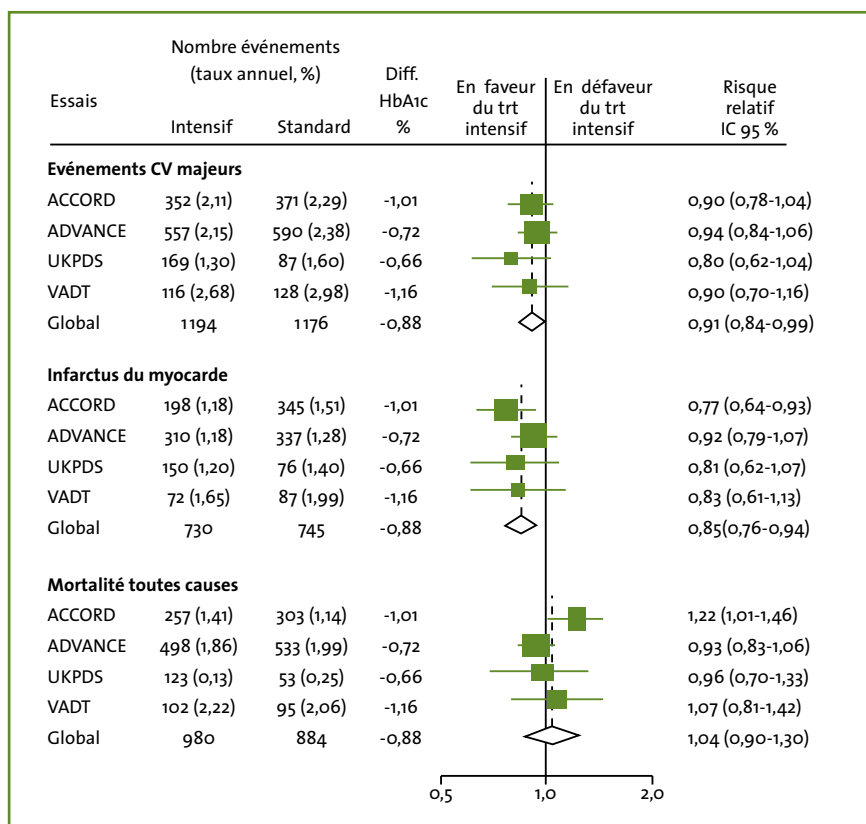


FIG. 1: Efficacité du contrôle intensif de la glycémie dans les grands essais sur les critères cardiovasculaires majeurs (résultats par essai et méta-analyse [6]).

ACCORD a été interrompu prématurément sur indication du comité de sécurité de l'étude, pour la suspicion d'un surrisque de mortalité dans le bras intensif (objectif d'HbA1c inférieur à 6,0 %) : 257 décès étaient survenus dans le bras intensif contre 203 dans le bras de traitement conventionnel, sur une période médiane de 3,4 ans, une différence de 20 % pour un p à 0,04 (**fig. 1**). En revanche, 6,9 % seulement des sujets du groupe de contrôle intensif, comparé à 7,2 % dans le groupe conventionnel, avaient atteint l'un des événements du critère de jugement principal (infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal ou décès d'origine cardiovasculaire), correspondant à une réduction de 10 % pour un p non significatif à 0,16. Cette différence était essentiel-

lement due à un taux plus bas d'infarctus du myocarde non fatals dans le groupe intensif (186, soit 3,6 %) que dans le groupe conventionnel (235, soit 4,6 %, et une réduction de 24 % associée au contrôle intensif, p = 0,004).

Qu'en était-il dans les autres grandes études simultanées du contrôle intensif? Le résultat était négatif, jugé sur le critère cardiovasculaire principal, composite ; il ne montrait pas de surrisque de mortalité cardiovasculaire ou toutes causes. Les caractéristiques principales des patients et les taux de survenue des événements cardiovasculaires majeurs sont indiqués dans le **tableau 1** et la **figure 1**, en fonction du groupe de randomisation dans ces essais.

Essai (n)	Ancienneté diabète Age moyen	Durée moyenne intervention	HbA1c inclusion	HbA1c fin/standard	HbA1c Fin/intensif	Décès (%) Standard/Intensif
UKPDS (5102)	Diagnostic récent 53 ans	10 ans	7,1 %	7,9 %	7,0 %	1,8/1,8
ACCORD (10251)	Diabète 10 ans 63 ans	3,5 ans	8,1 %	7,5 %	6,4 %	4,0/5,0
ADVANCE (11140)	Diabète 8 ans 66 ans	5 ans	7,2 %	7,3 %	6,5 %	9,6/8,9
VADT (1791)	Diabète 11 ans 60 ans	6 ans	9,4 %	8,4 %	6,9 %	10/10

TABEAU 1 : Caractéristiques des grands essais évaluant l'efficacité du traitement intensif de la glycémie.

Des taux d'événements, en particulier de décès, historiquement bas

Il s'agit d'une bonne nouvelle pour les patients, moins pour la puissance de ces études.

Dans l'étude ACCORD, la mortalité était donc d'environ 1,25 % par an. A titre de comparaison, les diabétiques de l'étude NHANES (*National Health And Nutrition Education Survey*) conduite dans les années 70 avaient une mortalité selon l'âge d'inclusion comprise entre 4 et 9 % par an; dans l'étude UKPDS et plus tôt encore dans l'étude UGDP (*University Group Diabetes Program*), la mortalité était de l'ordre de 2 % par an; dans l'étude de STENO-2 qui portait, au Danemark, sur des diabétiques de type 2 albuminuriques, dans les années 90, la mortalité était de 3 % par an; enfin, dans les essais les plus modernes déjà mentionnés (**tableau 1**), la mortalité était dans ADVANCE de 1,9 % par an et dans VADT de 2,1 % par an.

Cette faible mortalité est probablement à mettre sur le compte d'une meilleure prise en charge des facteurs de risque extraglycémiques de ces patients, en particulier de leur pression artérielle et de la dyslipidémie. Cependant, d'un point de vue statistique, ils affaiblissent les

conclusions des essais considérés individuellement.

Méta-analyses des essais récents évaluant le contrôle intensif de la glycémie

Les différentes méta-analyses publiées convergeaient pour indiquer que le contrôle intensif de la glycémie était associé avec une réduction du risque cardiovasculaire d'une dizaine de pour-cent, mais n'était pas associé avec la mortalité cardiovasculaire ou la mortalité toutes causes (**fig. 1**).

Globalement, le contrôle intensif de la glycémie est donc associé avec une réduction des complications macrovasculaires, essentiellement de l'infarctus du myocarde non fatal, sans effet, pour les essais les plus récents, sur la mortalité cardiovasculaire, la mortalité toutes causes mais également l'infarctus du myocarde fatal, l'AVC fatal ou l'insuffisance cardiaque congestive.

De grandes nuances existent entre les différents essais inclus dans la méta-analyse:

- ancienneté du diabète: dans l'UKPDS, diabète de diagnostic récent; dans les autres études, ancienneté connue de l'ordre d'une dizaine d'années,
- prévention primaire et secondaire: dans les essais les plus récents, pré-

vention secondaire chez un tiers des patients environ,

- dans les stratégies antidiabétiques mises en œuvre, en particulier réduction rapide, voire brutale de l'HbA1c dans l'essai ACCORD, plus progressive dans les autres essais, en particulier dans l'essai ADVANCE,
- et le niveau d'HbA1c obtenu: l'HbA1c moyenne du groupe intensif de l'étude UKPDS était voisine de l'HbA1c moyenne des groupes conventionnels des essais récents...

Malgré toutes ces différences, les analyses variées en sous-groupes, analyses d'hétérogénéité, etc. ne suggéraient pas de différences majeures dans l'efficacité du traitement intensif de la glycémie. On peut également mettre en parallèle ces résultats, obtenus chez des diabétiques de type 2 et ceux observés au cours de l'essai DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) chez les diabétiques de type 1, pour qui le contrôle intensif de la glycémie est associé avec une réduction des événements cardiovasculaires.

Comment expliquer la surmortalité dans l'étude ACCORD ?

A la publication de l'arrêt prématuré d'ACCORD, en 2007, c'est à juste titre sur l'explication de ce surrisque inat-

tendu (comparativement à la réduction de l'incidence des infarctus du myocarde non fatals dans l'ensemble des essais) que l'attention s'est focalisée. Plusieurs hypothèses ont été émises :

1. Les hypoglycémies, responsables de mort subite ?

Les croyances de santé, pour les patients mais également pour de nombreux soignants, sont nombreuses et tenaces concernant les hypoglycémies : combien de diabétiques de type 1 se sont retrouvés au bord de l'acidocétose parce que, lors d'une hospitalisation, l'insuline avait été complètement interrompue sous prétexte qu'ils étaient à jeun ou que leur glycémie avant l'injection normalement prescrite était normale ? Dans ce contexte, il n'est pas surprenant que les hypoglycémies aient été instantanément désignées comme responsables de la surmortalité observée. Reprenons les faits :

>>> Dans le groupe de traitement intensif, comme dans toutes les études de même nature, que ce soit dans le diabète de type 1 ou le diabète de type 2, les hypoglycémies ont été plus fréquentes dans le groupe de traitement intensif, ce qui se conçoit aisément.

>>> Un risque de mortalité supérieur a été observé pour les patients ayant présenté au moins une hypoglycémie sévère dans l'essai ACCORD, par rapport aux sujets indemnes de toute hypoglycémie sévère au cours de l'essai. Cela permet de qualifier les hypoglycémies sévères de marqueur du risque de mortalité dans l'étude ACCORD. Contrairement peut-être à l'intuition, ça ne fait pas de cette association une relation de causalité : en effet, en analysant plus finement, les hypoglycémies sévères avaient en fait une valeur pronostique de la mortalité bien plus importante dans le groupe d'intervention conventionnelle que

dans le groupe d'intervention intensive, contredisant la séquence suivante des événements qui s'était imposée dans les esprits : contrôle intensif → hypoglycémie sévère → troubles du rythme → mort subite. Les investigateurs d'ACCORD ont du reste cherché à identifier les causes des décès dans les deux groupes standard et intensif en cherchant en particulier à mettre en évidence une surreprésentation des décès attribuables à une hypoglycémie de type mort subite : aucune association convaincante n'était observable. Les hypoglycémies sévères ne sont certainement pas anodines : on connaît dans le diabète de type 1 des cas rares mais dramatiques de "*dead-in bed syndrome*", et des troubles du rythme de diverses natures ont pu être observés à l'occasion d'hypoglycémies expérimentales. Par ailleurs, les hypoglycémies sévères sont extrêmement impressionnantes pour le patient et son entourage et constituent des éléments pronostiques du mauvais contrôle glycémique ultérieur, par crainte des uns et des autres de voir se renouveler cet épisode traumatisant. L'un des objectifs du traitement hypoglycémiant des diabétiques est donc bien d'éviter les hypoglycémies ; cependant, il paraît à ce stade illégitime de leur attribuer la surmortalité observée dans ACCORD, parce qu'on manque d'éléments en faveur d'un lien de causalité et d'autre part parce que leur attribuer cette culpabilité reviendrait à éluder d'autres facteurs impliqués et potentiellement modifiables.

2. La baisse brutale de l'HbA1c la première année favoriserait-elle des décompensations de l'état cardiovasculaire et, in fine, la mortalité ?

Cette hypothèse, non exclusive de la précédente, était étayée par l'hétérogénéité du profil de la réduction de l'HbA1c dans ces essais : très progres-

sive dans l'essai ADVANCE, au cours duquel aucune surmortalité n'a été observée dans le groupe traitement intensif, brutale, sur quelques mois, dans l'essai ACCORD. Les investigateurs d'ACCORD se sont penchés sur cette hypothèse : à nouveau, elle ne résiste pas aux analyses *post-hoc* de l'essai. En effet, si l'on scinde le groupe intensif en deux catégories : les sujets qui ont répondu à ce traitement intensif, c'est-à-dire ceux qui ont effectivement baissé de façon importante leur HbA1c la première année, et les sujets "non-répondeurs" qui, malgré leur randomisation dans le groupe intensif, ont maintenu une HbA1c élevée, c'est dans ce second groupe que la surmortalité associée au traitement intensif a été observée ! Autrement dit, ce qui est pronostique de la mortalité a été la non-réponse au traitement intensif.

Il est intéressant d'observer que ce groupe des non-répondeurs a aussi connu de nombreuses hypoglycémies, qui sont donc bien associées à l'intensification du traitement, de façon quasi indépendante de l'efficacité de cette intensification sur l'HbA1c. Ces dernières observations, outre qu'elles innocentent la baisse brutale d'HbA1c la première année comme facteur de mortalité, ont le mérite d'identifier un groupe à haut risque : les non-répondeurs à l'intensification du traitement.

3. La surmortalité associée au contrôle glycémique intensif dans l'essai ACCORD peut-elle être un "faux positif" statistique ?

La prudence doit prévaloir dans l'évaluation d'efficacité d'un traitement ou d'une stratégie de traitement. C'est bien sûr ce qui a motivé la décision du comité de sécurité de l'essai ACCORD lorsqu'il a confronté après 3,4 ans le nombre de décès dans les groupes intensif et standard : 253 contre 207. Cependant, les caractéristiques de

l'essai n'étaient pas déterminées pour lui donner la puissance suffisante sur cet événement heureusement rare, le décès au cours de l'essai. De plus, le surrisque calculé d'après les taux de mortalité dans chacun des deux groupes était de +22 %, $p = 0,04$. Or cette analyse intérimaire de sécurité ne portait pas que sur la mortalité; elle a également comparé les deux groupes pour l'incidence des événements cardiovasculaires selon le critère principal composite, de l'infarctus du myocarde non fatal et de la mortalité cardiovasculaire.

Lachin, le statisticien en chef de l'essai DCCT, une référence, a récemment présenté une analyse indépendante sur cette question lors du congrès de l'Association Américaine du Diabète (ADA, Orlando, Juin 2010). Selon lui, la multiplicité des tests réalisés lors de cette analyse intérimaire, ainsi que le profil au cours du temps de la mortalité dans le groupe intensif (la surmortalité est observée la seconde année de l'essai, mais ni la première ni la troisième, ce qui est assez incompréhensible d'un point de vue physiopathologique si on cherche à établir un lien de causalité) font que l'hypothèse la plus probable est bien que la surmortalité du groupe intensif soit liée aux simples fluctuations statistiques, "à un faux positif". Personne ne peut se substituer au comité de sécurité de l'essai ACCORD et à sa responsabilité: dans un essai clinique plus encore qu'en d'autres circonstances, la sécurité des patients prime. Cependant, cette hypothèse ne peut pas être passée sous silence, en particulier quand on confronte l'observation de la surmortalité dans le groupe ACCORD et la neutralité sur le même événement des décès toutes causes du traitement intensif dans les autres grands essais tels VADT et ADVANCE, et à l'effet bénéfique observé dans l'essai UKPDS avec une puissance statistique globale incomparable à celle d'ACCORD.

4. Autres hypothèses : des combinaisons thérapeutiques délétères dans l'escalade des traitements du groupe intensif ? Une prise de poids excessive ou excessivement rapide dans le groupe intensif ?

D'autres hypothèses sont recevables, et n'ont pas encore fait l'objet d'analyses complémentaires publiées par le groupe d'investigateurs de l'essai ACCORD. Concernant les combinaisons de traitement, on peut simplement observer à ce jour que la rosiglitazone, fréquemment utilisée dans le groupe intensif mais également dans le groupe standard de l'essai ACCORD, n'est pas associée à la surmortalité. D'autres combinaisons, en particulier associant l'insuline à des traitements oraux, sont en cours d'analyse. Il faut cependant garder à l'esprit qu'il est très peu probable qu'une combinaison particulière soit responsable seule d'une part importante du nombre de décès en excès dans le groupe intensif, et que probablement le manque de puissance statistique ne permettra pas de conclure sur cet aspect des combinaisons thérapeutiques potentiellement délétères.

Un autre point mérite sans doute des analyses complémentaires, dans l'essai ACCORD mais également dans les essais ADVANCE et VADT: la prise de poids en cours d'intensification du traitement. En effet, l'accumulation des drogues, l'introduction rapide d'insuline mais également de glitazones qui sont associées à une prise de poids marquée la première année, a conduit une proportion importante des patients à prendre beaucoup de poids: en moyenne 4 kilos mais près de 28 % prenaient plus de 10 kilos! On imagine aisément que cette prise de poids peut être également un facteur de décompensation de pathologies cardiovasculaires patentes ou latentes. Comme mentionné ci-dessus, c'est dans le

groupe des patients "non-répondeurs" au traitement intensif que la surmortalité est observée: on peut supposer que ces sujets non-répondeurs ont fait l'objet d'une intensification et d'une escalade thérapeutique encore plus importantes et ont souffert d'une prise de poids elle aussi extrême.

Des analyses complémentaires sont importantes sur cet aspect, puisque là aussi pourraient être identifiés des marqueurs de danger de l'intensification: peut-être que dans les années à venir, les recommandations incluront une note de sécurité invitant à relever les objectifs d'HbA1c des patients non-répondeurs à l'intensification, en particulier si leur prise de poids est importante à l'occasion des tentatives d'amélioration du contrôle glycémique.

5. L'ancienneté du diabète est pronostique de l'inefficacité du contrôle glycémique intensif ?

Les patients dont l'ancienneté du diabète est importante sont plus à risque de complications. Une façon d'interpréter cette évidence clinique est d'extrapoler que le bénéfice potentiel des interventions thérapeutiques va être encore plus important chez eux en valeur absolue, puisque le risque absolu de complications est élevé.

C'est sans doute vrai pour certaines interventions, comme les antiagrégants, les statines ou le contrôle de la pression artérielle; ça ne l'est sans doute pas du point de vue du contrôle glycémique. En effet, et c'est l'un des aspects très reproductibles d'un essai à l'autre entre VADT, ADVANCE et ACCORD, le bénéfice observé sur la prévention macrovasculaire, c'est-à-dire essentiellement sur la réduction de l'incidence des infarctus du myocarde non fatals avec le contrôle glycémique intensif, ne semble valide que dans les sous-groupes de patients dont l'ancienneté est la plus faible.

POINTS FORTS

- ➔ Le contrôle intensif de la glycémie réduit l'incidence des complications microvasculaires.
- ➔ Le contrôle intensif de la glycémie réduit l'incidence de l'infarctus du myocarde.
- ➔ Le contrôle intensif de la glycémie est neutre sur la mortalité, sauf dans l'essai ACCORD.
- ➔ La surmortalité observée dans l'essai ACCORD ne reçoit pas d'explication physiopathologique claire, et sa valeur statistique est mise en doute.
- ➔ Les patients les plus à risque dans ces essais étaient ceux qui répondaient mal à l'intensification du traitement : prise de poids, hypoglycémies, absence de baisse de l'HbA1c.
- ➔ Chez ces patients, ainsi que chez les sujets fragiles avec une ancienneté du diabète > 10 ans, la prudence suggère de relever l'objectif d'HbA1c, pragmatiquement entre 7 et 8 %.

Ainsi, dans les méta-analyses de ces essais que nous avons déjà cités, les infarctus du myocarde non fatals sont moins fréquents sous traitement intensif, en dessous de 9 ans d'ancienneté de diabète, et aucun bénéfice n'est observé au-delà de cette valeur médiane. La modélisation des données de ces essais ne permet pas de faire l'hypothèse d'une valeur seuil de l'ancienneté du diabète, dont on sait par ailleurs la faible précision en pratique clinique, et évoque au contraire une atténuation progressive du bénéfice potentiel de l'intervention intensive, avec une neutralité de celle-ci vers 10 ans d'ancienneté de diabète.

Jusqu'où traiter le diabète ?

Les recommandations sont de contrôler la glycémie moyenne, appréciée sur l'HbA1c, dont l'objectif est < 7 % dans le cas général. Ces essais, considérés globalement, confirment que cette stratégie est efficace pour réduire le risque de complications microvasculaires et de certaines complications macrovasculaires comme l'infarctus du myocarde.

Du fait de la surmortalité dans ACCORD, il paraît prudent de relever l'objectif, peut-être entre 7 et 8 %, chez les sujets non-répondeurs à l'intensification (prise de poids majeure,

absence de réduction de l'HbA1c malgré l'escalade thérapeutique, mauvaise tolérance de celle-ci avec des hypoglycémies); cette consigne pourrait aussi s'appliquer aux sujets dont le diabète est d'ancienneté supérieure à 10 ans.

Bibliographie

1. 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.
2. 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.
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.* VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009; 360: 129-139.
5. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Gerstein HC, Miller ME, Byington RP *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2545-2559.
6. Control Group, TURNBULL FM, ABRAIRA C, ANDERSON RJ *et al.* Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 2288-2298.

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