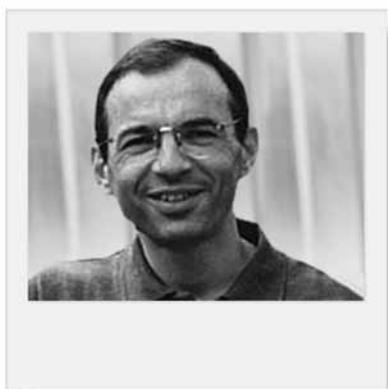


Stratégies de contrôle glycémique dans le diabète de type 2 : données de la littérature

RÉSUMÉ : Au cours des dernières années, plusieurs larges études d'intervention ont permis d'apporter un éclairage intéressant sur les bénéfices du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2, mais aussi de faire émerger de nouvelles questions.

A partir des données de ces études d'intervention, nous nous proposons d'analyser les avantages du contrôle glycémique sur le risque de survenue et/ou d'aggravation des complications du diabète, puis de discuter les risques avancés par certains d'un contrôle trop strict de l'équilibre glycémique.



→ B. VERGES

Service Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, CHU, DIJON.

Quels sont les bénéfices du contrôle glycémique sur le risque de complications liées au diabète ?

Les données de la littérature apportent la preuve d'un lien fort entre l'hyperglycémie et les complications microvasculaires, mais aussi entre l'hyperglycémie et les complications macrovasculaires [1]. Les données prospectives observationnelles de l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) indiquent qu'une réduction de 1 % de l'HbA1c est associée à une baisse de 21 % du risque de toute complication diabétique, de 37 % du risque de complications micro-angiopathiques, de 43 % du risque d'amputation ou de décès lié à une artériopathie des membres inférieurs et de 14 % du risque d'infarctus du myocarde mortel ou non [1]. Par ailleurs, une diminution significative du risque de complications du diabète secondaire à la réduction de l'hyperglycémie a été démontrée dans plusieurs grandes études d'intervention. Ainsi, dans l'étude UKPDS, le groupe

ayant bénéficié d'un traitement "intensif" (avec une HbA1c moyenne de 0,9 % plus basse que dans le groupe sous traitement "conventionnel") présentait, après un suivi moyen de 10 années, une réduction de 25 % des complications microvasculaires (insuffisance rénale, hémorragie vitréenne, photocoagulation) [2]. L'analyse détaillée des résultats fait apparaître, sous l'effet du traitement "intensif", une réduction significative de la progression de la rétinopathie et de la survenue d'une micro-albuminurie (à partir de la 9^e année de suivi). Après un suivi moyen de 10 ans, la réduction du risque d'infarctus du myocarde était de 16 % dans le groupe traitement "intensif", mais n'atteignait pas la signification statistique ($p = 0,052$). Cependant, après un suivi moyen de 17 années, la réduction du risque d'infarctus (-15 %, $p = 0,014$) et de la mortalité globale (-13 %, $p = 0,006$) devenait statistiquement significative [3]. Dans cette étude, le niveau d'HbA1c obtenu et la réduction du risque de complications liées au diabète étaient comparables entre les patients traités par sulfamides (gliben-

clamide, chlorpropamide) et ceux traités par insuline, mais la prise de poids était, en revanche, supérieure sous insuline [2].

L'étude ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), réalisée aux Etats-Unis et au Canada, a suivi 10 251 patients diabétiques de type 2, répartis en un groupe "traitement intensif" pour lequel l'objectif glycémique était l'obtention d'une HbA1c inférieure à 6 % et un groupe "traitement conventionnel" pour lequel l'objectif glycémique était une HbA1c comprise entre 7 et 7,9 % [4]. Dans cette étude, il était observé dans le groupe "traitement intensif" une diminution de 24 % du risque d'infarctus du myocarde ($p = 0,004$) [4] et de 33 % du risque de progression de la rétinopathie ($p = 0,003$) [5]. Cependant, en raison d'une mortalité globale significativement accrue de 22 % dans le groupe "traitement intensif" ($p = 0,04$), l'étude ACCORD a dû être arrêtée prématurément au bout de 3,5 années [4].

L'étude VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) a étudié 1 791 patients diabétiques de type 2, d'âge moyen 60,4 ans, répartis en un groupe "traitement intensif" et en un groupe "traitement standard", suivis pendant 5,6 années [6]. L'HbA1c était en moyenne de 6,9 % dans le groupe "traitement intensif" et de 8,4 % dans le groupe "traitement standard". Il était observé une réduction de l'aggravation de l'albuminurie ($p = 0,05$) dans le groupe "intensif" par rapport au groupe contrôle, mais aucune différence significative du risque complications macrovasculaires ou de mortalité entre les 2 groupes n'était mise en évidence [6].

L'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diaMicroNMR Controlled Evaluation*), à partir d'une population de 11 140 patients diabétiques de type 2, s'était fixé comme objectif d'examiner l'effet d'un contrôle strict de la glycémie sur la survenue

de complications du diabète [7]. Le groupe "traitement intensif" de l'étude ADVANCE recevait un traitement hypoglycémiant incluant le gliclazide avec un objectif d'HbA1c inférieur à 6,5 %. Il était comparé à un groupe "traitement conventionnel" traité selon les recommandations habituelles. Après un suivi moyen de 5 années, l'HbA1c moyenne était de 6,5 % dans le groupe "traitement intensif" et de 7,3 % dans le groupe "traitement conventionnel". Le traitement intensif était associé à une réduction significative de 10 % du risque combiné de complications macro- et microvasculaires ($p = 0,01$) et de 14 % du risque de complications microvasculaires majeures ($p = 0,01$). Le bénéfice observé était essentiellement lié à une réduction du risque d'apparition ou d'aggravation d'une néphropathie (-21 %, $p = 0,006$). Il était, par ailleurs, observé une diminution significative de 9 % du risque de survenue d'une microalbuminurie ($p = 0,02$). Contrairement à l'étude ACCORD, le traitement hypoglycémiant intensif n'était pas associé à une augmentation de la mortalité, mais à des réductions non significatives de la mortalité globale et de la mortalité cardiovasculaire, respectivement de 7 % et 12 % [7]. Il est intéressant de noter, que, dans l'étude ADVANCE, l'intensification du traitement hypoglycémiant se faisait de façon progressive au fil des consultations de suivi au cours de l'étude, alors que dans l'étude ACCORD, l'intensification était réalisée "à marche forcée" lors des premiers mois.

D'une façon générale, il ressort des grandes études d'intervention (UKPDS, ADVANCE, VADT...) que la réduction de l'hyperglycémie s'accompagne d'une diminution du risque de microangiopathie (rétinopathie, néphropathie). En revanche, l'effet sur la diminution du risque de macroangiopathie (infarctus du myocarde...) est moins net car, comme le montre l'étude UKPDS, la réduction de l'hyperglycémie nécessite plus de temps pour donner des résultats

sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires. De façon intéressante, il faut noter que les méta-analyses des grandes études d'intervention font apparaître une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde chez les patients diabétiques de type 2 ayant bénéficié d'un traitement intensif: -17 % dans la méta-analyse de Ray *et al.* [8], -15 % dans la méta-analyse de Turnbull *et al.* [9].

Existe-t-il un danger à viser un objectif glycémique trop bas (<6%, par exemple)?

Cette question s'est immédiatement posée à la suite des résultats de l'étude ACCORD dans laquelle il était observé une augmentation significative de 22 % de la mortalité globale au sein du groupe "traitement intensif" (qui avait pour objectif thérapeutique une valeur d'HbA1c inférieure à 6 %). Cependant, la réponse à cette question n'est pas claire, puisque dans l'étude ADVANCE, dont le groupe "traitement intensif" avait une HbA1c moyenne de 6,5 % comparable à celle observée dans le groupe "traitement intensif" d'ACCORD, aucune augmentation de la mortalité n'était observée. On notera que la fréquence des hypoglycémies sévères était significativement moindre dans l'étude ADVANCE (0,7 %/an) que dans l'étude ACCORD (3,1 %/an), même si les auteurs de l'étude ACCORD n'ont pas relié l'augmentation de la mortalité dans le groupe "traitement intensif" à la survenue d'hypoglycémies. Parmi les différences entre les deux études, citons aussi une plus grande prise de poids, un plus grand nombre de patients traités par rosiglitazone et par insuline dans l'étude ACCORD que dans l'étude ADVANCE. Une analyse *post-hoc* d'ACCORD fait apparaître que dans le groupe "traitement intensif" la mortalité était augmentée chez les patients qui conservaient une HbA1c élevée au cours de l'étude et réduite chez ceux dont l'HbA1c avait été diminuée sous

l'effet du traitement intensif [10]. Par ailleurs, la mortalité n'était pas associée à la baisse de l'HbA1c au cours de l'étude. Ainsi, dans l'étude ACCORD, l'augmentation de mortalité apparaît plutôt liée à l'inefficacité thérapeutique (avec contrôle glycémique insuffisant) qu'au traitement intensif *per se*.

La polémique a, par ailleurs, été alimentée par une large étude observationnelle britannique à partir de 27 965 patients diabétiques de type 2 sous traitement antidiabétique oral et 20 005 patients diabétiques de type 2 sous insuline qui a objectivé une augmentation de la mortalité pour une valeur d'HbA1c inférieure à 7 %, chez les sujets sous traitement oral et pour une valeur d'HbA1c inférieure à 7,5 % chez ceux sous insuline [11]. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence car il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective incluant de nombreux biais et que plusieurs facteurs tels la durée du diabète, la comorbidité, l'atteinte rénale, l'origine ethnique, les traitements associés (hypolipémiants, hypotenseurs...), les hypoglycémies, le type d'hypoglycémiant, la dose quotidienne d'insuline n'ont pas été pris en compte dans l'analyse.

Une des questions essentielle est plutôt celle du choix d'un traitement antidiabétique adapté au profil métabolique du patient. En effet, il n'est pas exclu que la surmortalité observée dans le groupe "traitement intensif" de l'étude ACCORD n'ait pas été favorisée par un traitement d'intensification thérapeutique semblable pour tous les patients diabétiques avec en particulier une insulinothérapie forcée à doses souvent excessives, dont on ne peut totalement exclure le

rôle délétère. En effet, plusieurs études récentes attirent notre attention sur le risque associé à l'insulinothérapie au cours du diabète de type 2 et plus particulièrement aux fortes doses d'insuline. Ainsi, une étude canadienne réalisée chez 12 272 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 4 à 9 années a rapporté une augmentation de la mortalité globale et cardiovasculaire associée à de fortes doses cumulée d'insuline [12]. Ces données attirent notre attention sur la nécessité d'adapter au mieux le traitement antidiabétique de façon personnalisée chez chaque patient diabétique de type 2 en fonction de son profil avec un choix et un équilibre judicieux entre les agents thérapeutiques réduisant la résistance à l'insuline et ceux visant la carence insulinosécrétoire. Les données des études d'intervention ne nous permettent pas encore de dresser des stratégies de traitements antidiabétiques précises en fonction du profil métabolique de chaque patient diabétique de type 2, mais donnent quelques orientations et incitent à choisir les "bonnes armes thérapeutiques" utilisées "avec doigté".

Bibliographie

1. STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HA *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321: 405-412.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, CHEW EY, AMBROSIUS WT, DAVIS MD *et al*. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010; 363: 233-244.
6. 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.
7. 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.
8. RAY KK, SESHASAI SR, WIJESURIYA S *et al*. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2009; 373: 1765-1772.
9. TURNBULL FM, ABRAIRA C, ANDERSON RJ *et al*. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009; 52: 2288-2298.
10. RIDDLE MC, AMBROSIUS WT, BRILLON DJ *et al*. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*, 2010; 33: 983-990.
11. CURRIE CJ, PETERS JR, TYNAN A *et al*. Survival as a function of HbA (1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2010; 375: 481-489.
12. GAMBLE JM, SIMPSON SH, EURICH D *et al*. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab*, 2010; 12: 47-53.

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