



Diabétologie



Rev Med Suisse 2009; 5: 101-5

**M. Egli
J. Ruiz**

Drs Marc Egli et Juan Ruiz
Service d'endocrinologie,
diabétologie et métabolisme
CHUV, 1011 Lausanne
Marc.Egli@chuv.ch
Juan.Ruiz@chuv.ch

Diabetology

In 2008, two highly discussed trials regarding the impact of glycaemic control in type 2 diabetes, ACCORD and AVANCE, have been published. They showed a modest benefit of optimal glycaemic control on morbidity and conflicting results on mortality, with an excess in the intensive treatment group of ACCORD. However several questionable aspects can be pointed out, the most prominent being the very limited duration of the intervention. This contrasts strongly with the long term post-intervention outcomes of UKPDS, which show a persistent benefit of glycaemic control during 10 years of post-trial follow-up. These findings emphasize the need for an individualized approach of type 2 diabetic patients, aiming at the best possible control of all risk factors while minimizing the risk of hypoglycemia.

2008 a vu la publication de nouvelles études, ACCORD et ADVANCE, concernant l'impact du contrôle glycémique dans le diabète de type 2. Elles ont montré un effet modeste du contrôle glycémique optimal sur la morbidité, et des résultats discordants sur la mortalité, avec un excès dans le groupe intensif de ACCORD. Plusieurs aspects critiquables sont cependant à relever, en particulier une durée d'intervention insuffisante. Cela contraste avec le suivi postinterventionnel de UKPDS, qui démontre un bénéfice persistant du contrôle glycémique dix ans après la fin de l'intervention. Ces résultats soulignent la nécessité d'une approche individualisée du patient diabétique de type 2, visant le meilleur contrôle possible de tous les facteurs de risque sur le long terme en réduisant les risques d'hypoglycémie.

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE STRICT DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2: EFFICACE, SANS EFFET, OU MÊME DÉLÉTÈRE?

Au moment de sélectionner les événements les plus saillants de l'année 2008 dans le domaine de la diabétologie clinique, un sujet s'impose assez clairement. Il s'agit de l'impact du contrôle glycémique sur les complications du diabète de type 2. En effet, deux grandes études prospectives randomisées, ACCORD¹ et ADVANCE,² ont été publiées en juin dans le même numéro du *New England Journal of Medicine*, avec des résultats apparaissant comme décevants de prime abord. En septembre, les résultats du suivi postinterventionnel de l'étude UKPDS à dix ans³ s'y sont ajoutés. Ces nouvelles données étaient censées apporter les réponses à plusieurs questions laissées ouvertes par les études publiées. Ainsi, l'étude UKPDS,⁴ la plus importante étude prospective concernant la prise en charge du diabète de type 2 à ce jour par sa durée (jusqu'à vingt ans de suivi pendant la phase interventionnelle, résultats publiés en 1998) a démontré les bénéfices du contrôle glycémique sur le risque de complications microvasculaires du diabète. S'agissant des complications macrovasculaires représentées par l'infarctus du myocarde, l'effet observé a manqué de justesse le seuil significatif ($p=0,052$). Etant donné le poids des valeurs p dans l'appréciation des données de la littérature médicale et la perception dichotomique du seuil de 0,05, ce résultat a beaucoup contribué à alimenter le doute quant à l'impact du contrôle glycémique. D'autre part, le contrôle glycémique effectivement obtenu dans UKPDS correspondait certes à une amélioration initiale d'environ 1% de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), avec maintien d'une différence de 1% de ce taux en faveur du groupe intervention par rapport au groupe contrôle pendant toute la durée de l'étude (figure 1A). On a cependant assisté à une détérioration progressive de l'équilibre glycémique, avec des taux d' HbA_{1c} passant de 6% après une année à environ 8% au-delà de dix ans dans le groupe intervention. L'efficacité du contrôle glycémique obtenue dans UKPDS était donc sensiblement inférieure aux objectifs retenus dans les recommandations internationales sur la prise en charge du diabète de type 2 en

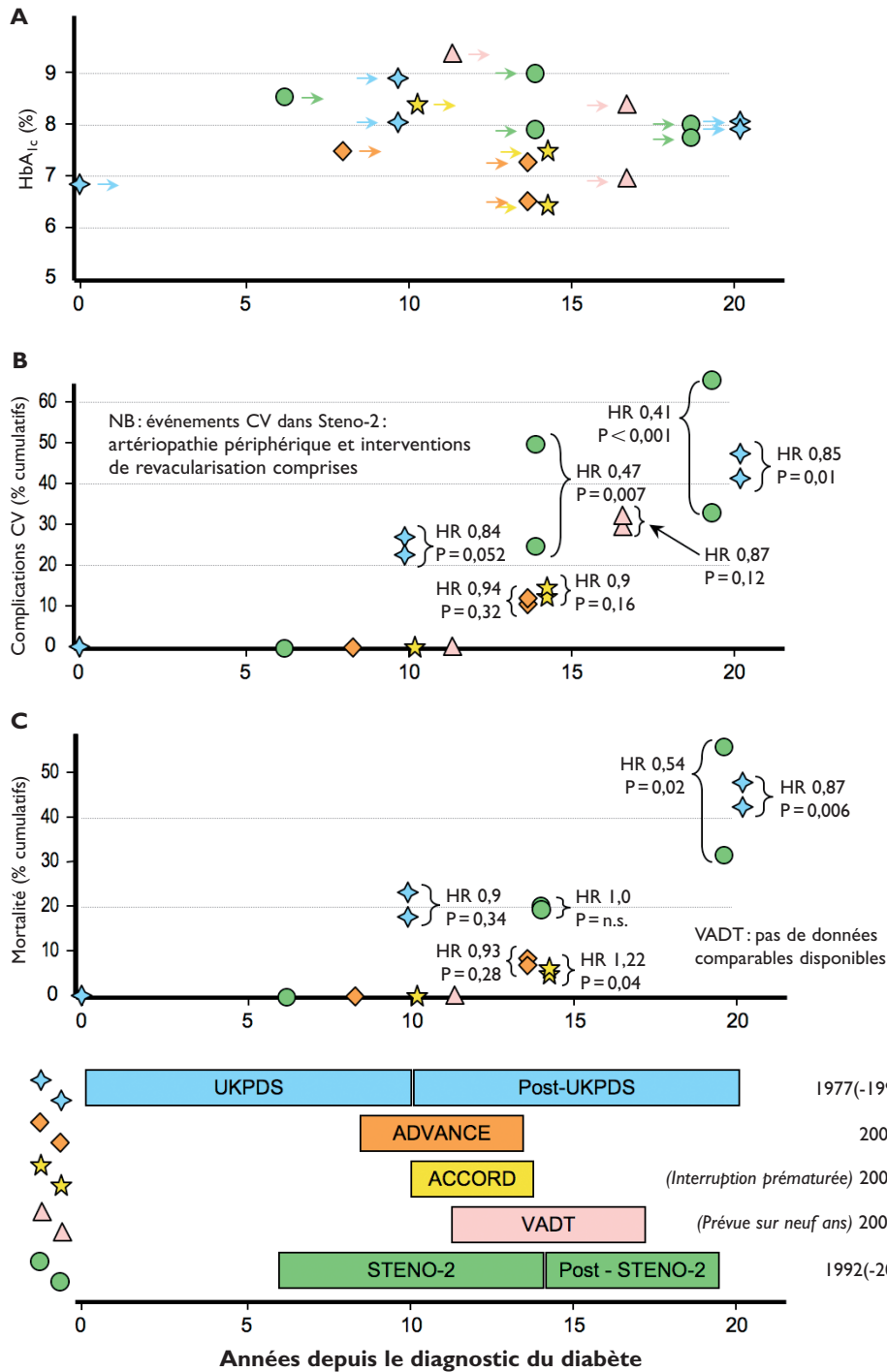


Figure 1. Synopsis des principaux résultats des études ACCORD, ADVANCE, UKPDS, Steno-2 et les suivis postinterventionnels des deux dernières

Les résultats préliminaires disponibles de l'étude VADT, dont les caractéristiques sont globalement proches de ACCORD, ont été inclus. Les barres horizontales en bas de page indiquent les durées des études respectives et leur relation temporelle avec la durée du diabète depuis le diagnostic.

A: contrôle glycémique en début et fin d'étude reflété par les taux d'HbA_{1c}. **B:** impact sur la morbidité cardiovasculaire. **C:** impact sur la mortalité totale.

vigueur dans les années suivant la publication de UKPDS. Le taux d'hémoglobine glyquée visé était en effet (et demeure à ce jour) entre 6,5 et 7%. L'explication de ce décalage apparent est à rechercher dans les données épidémiologiques, qui font apparaître une corrélation entre taux d'HbA_{1c}

et risque de complications du diabète, avec une augmentation du risque visible déjà à partir de valeurs d'HbA_{1c} inférieures à 6%. Cette corrélation ressortait également dans la cohorte des patients de UKPDS, dans le volet observationnel de cette étude.⁵ Cette absence d'effet plancher



suggérerait que l'impact thérapeutique maximal passerait par un équilibre glycémique le plus proche possible de la norme. Ces réflexions ont fortement influencé l'élaboration des recommandations internationales. Bien entendu, l'impact thérapeutique d'un contrôle glycémique strict demandait encore à être confirmé de manière prospective, dans le cadre d'études randomisées et contrôlées. Les études ACCORD et ADVANCE ont été conçues pour répondre à cette attente.

EFFICACITÉ DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE : OUI, MAIS PAS N'IMPORTE COMMENT...

Notre article propose une remise en perspective critique tant de leurs résultats que de l'émoi qui a été suscité par eux. En effet, la publication simultanée de ACCORD et ADVANCE n'était pas prévue, mais le résultat d'une décision des autorités sanitaires américaines d'interrompre prématurément le volet glycémique de l'étude ACCORD après trois ans et demi, suite à la mise en évidence d'une mortalité augmentée parmi les patients inclus dans le bras avec contrôle glycémique strict comparativement au bras sous traitement standard. Cet événement a évidemment eu un retentissement médiatique au-delà du domaine médical, un peu à l'image de la controverse sur les glitazones et le risque cardiovasculaire en 2007.⁶

Afin d'éviter les longueurs qu'exigerait la description des données complexes générées par ce type d'études, nous avons intégré les principaux résultats dans une seule figure (figure 1). Cette figure a également pour but de situer visuellement les diverses études par rapport à leurs durées respectives et à la durée préalable d'évolution du diabète. Il s'agit là en effet de paramètres cruciaux, étant donné la nature chronique et évolutive du diabète de type 2. D'autre part, il semble exister un phénomène de mémoire glycémique lié à la durée d'exposition à l'hyperglycémie. Ce phénomène était bien ressorti du suivi postinterventionnel de l'étude DCCT⁷ qui concernait des patients diabétiques de type 1. Il est à présent confirmé dans le diabète de type 2 par le suivi postinterventionnel de l'étude UKPDS à dix ans. La figure 1 montre que malgré la disparition de toute différence dans l'efficacité du contrôle glycémique entre les deux groupes, le groupe ayant bénéficié d'un meilleur contrôle glycémique pendant la durée de l'étude continue d'avoir un taux de complications et une mortalité plus faibles dix ans plus tard. Ce bénéfice persistant au-delà de la durée de l'intervention a également été constaté dans le suivi postinterventionnel de l'étude Steno-2 à cinq ans et demi,⁸ que nous avons repris dans la figure 1. Il est intéressant de noter qu'un tel bénéfice persistant n'a pas été retrouvé pour le traitement de l'hypertension artérielle, dans les données correspondantes du suivi post-UKPDS,⁹ publiées en même temps que les données glycémiques.

Lorsqu'on confronte les résultats de ACCORD et ADVANCE à ceux de UKPDS et de Steno-2 (figure 1), la première différence frappante est celle de la durée des études. L'absence d'impact significatif d'un meilleur contrôle glycémique sur les complications cardiovasculaires du diabète (figure 1B) n'étonne guère après une durée

limitée à trois ans et demi et cinq ans respectivement. Cette absence de différence peut d'ailleurs être retrouvée dans UKPDS et Steno-2, à durée d'étude égale. S'agissant des complications microvasculaires du diabète (non représentées dans la figure 1), UKPDS et Steno-2 avaient montré une diminution significative plus précoce, qui a pu être retrouvée dans ADVANCE après cinq ans, avec une tendance dans le même sens dans ACCORD après trois ans et demi. Quant à la diminution, à la limite du significatif (le fameux $p=0,052$), du taux d'infarctus à la fin de l'étude UKPDS, elle est devenue probante dix ans plus tard, avec un $p=0,01$ cette fois. Il a également fallu attendre jusque-là pour mettre en évidence une différence significative de mortalité (figure 1C). Dans Steno-2, il n'y avait pas encore de différence de mortalité à la fin de l'étude après huit ans (figure 1C), alors que la diminution des complications cardiovasculaires était déjà importante dans le groupe intervention. Il a fallu cinq ans et demi de plus pour voir apparaître un bénéfice également marqué de l'intervention sur la mortalité.

S'agissant de la mortalité dans ACCORD et ADVANCE (figure 1C), on constate des résultats discordants. Dans ACCORD, un excès de mortalité de 1% en termes absolus a donc motivé l'interruption prématurée de son volet glycémique, alors que dans ADVANCE, il existe une différence non significative dans le sens inverse. Ce dernier résultat concorde bien avec ceux de la morbidité cardiovasculaire, en lien avec la durée insuffisante de l'intervention. Quelques pistes émergent pourtant lorsqu'on examine de plus près les données concernant le contrôle glycémique (figure 1A) et l'algorithme d'adaptation du traitement. Les courbes d'évolution de l'HbA_{1c} montrent en effet une baisse très rapide de 8,4 à 6,4% dans ACCORD, obtenue par une intensification très agressive des traitements. Ce procédé a en particulier entraîné un taux d'hypoglycémie sévère de 4,6%, soit sept fois plus élevé que dans ADVANCE et trois fois plus élevé que dans UKPDS. L'hypoglycémie n'est pas répertoriée parmi les causes de décès (majoritairement d'origine cardiaque ou présumée cardiaque), mais les courbes de mortalité révèlent que l'excès dans le groupe intervention apparaît dès la première année de traitement, ce qui parle pour un (ou des) facteur(s) aigu(s) et contre un effet chronique du contrôle glycémique. Les arythmies malignes sont un des mécanismes pouvant évoquer l'hypoglycémie. L'algorithme d'intensification des traitements a par ailleurs abouti à la combinaison de glitazones et d'insuline dans la majorité des patients, alors que les risques de rétention hydrique et de décompensation cardiaque de cette association sont bien connus. En l'occurrence, dans le groupe intervention, le taux de rétention hydrique était de 70%, et 28% des patients ont connu une prise pondérale de plus de dix kilos après trois ans et demi, avec des différences hautement significatives par rapport au groupe contrôle. En comparaison, l'intensification des traitements hypoglycémiant était beaucoup plus progressive dans ADVANCE, dans laquelle il a été observé une tendance à la diminution de la mortalité dans le groupe intervention.

La faiblesse globale de l'impact du contrôle glycémique intensif observé dans ACCORD et ADVANCE peut encore être expliquée par la durée du diabète et l'importance du déséquilibre glycémique chez les patients au moment de



leur inclusion, correspondant à une exposition préalable à l'hyperglycémie, comme autant d'années perdues pour la prévention des complications. Le taux initial d'HbA_{1c} supérieur de 1% dans ACCORD comparativement à ADVANCE correspond d'ailleurs au profil de risque globalement plus défavorable des patients dans ACCORD. L'évolution des pratiques dans la prévention cardiovasculaire doit aussi être prise en compte. Comme l'a démontré Steno-2, la prévention optimale passe par le contrôle simultané de tous les facteurs de risque présents. Dans ACCORD et ADVANCE, la majorité des patients étaient déjà sous antiagrégation plaquettaire et traités pour l'hypertension et la dyslipidémie, ce qui est de nature à limiter l'impact ajouté après coup du contrôle glycémique. Enfin, le contrôle glycémique dans les groupes contrôle de ces études était déjà assez satisfaisant, avec des taux d'HbA_{1c} autour de 7,5%, ce qui réduit la probabilité d'observer une différence significative.

CONCLUSION

La bonne prise en charge sur le long terme du patient diabétique de type 2 représente un des grands défis thérapeutiques de notre époque. Sa prévalence est en augmentation constante, et ce dès l'adolescence. Maintenir un contrôle efficace des facteurs de risque cardiovasculaires souvent multiples pendant toute une vie est à bien des égards une tâche ingrate pour le patient et par conséquent pour les soignants. La question des bénéfices à attendre de l'investissement thérapeutique prend donc une grande importance dans les choix cliniques, objectifs et ordres de priorité de la prise en charge. Malheureusement, ACCORD et ADVANCE n'ont guère amélioré notre perception de l'impact du contrôle glycémique dans le diabète de type 2. Le débat soulevé par elles aurait même tendance à accroître la confusion. La discussion des auteurs des études eux-mêmes comme les divers éditoriaux émanant de leaders du domaine se sont en effet cantonnés à une lecture au premier degré, imputant globalement au contrôle glycémique optimal en tant que tel un impact négatif sur la mortalité ou un manque d'efficacité sur la morbidité cardiovasculaire. Ce type de raisonnement reflète le haut degré de crédit accordé a priori aux résultats d'études comme ACCORD et ADVANCE, le respect des critères formels de l'*evidence-based medicine* (EBM) étant considéré comme condition nécessaire et suffisante de leur validité. Ce faisant, on risque cependant de perdre de vue les critères de validité non moins importants que sont la pertinence clinique de la question de départ et celle du mode d'intervention étudié. De ce point de vue, plusieurs critiques peuvent être formulées à l'égard d'ACCORD et ADVANCE. La principale concerne évidemment la durée d'intervention largement insuffisante pour pouvoir évaluer l'impact du contrôle glycémique. Concernant ACCORD, on ne peut que s'étonner de l'algorithme d'intensification thérapeutique particulièrement agressif appliqué au prix d'un taux d'hyperglycémies

sévères que personne n'aurait accepté dans la réalité clinique. Par ailleurs, à l'image de la plupart des études randomisées, ni ACCORD ni ADVANCE n'a appliqué une stratégie intégrant un programme d'éducation du patient, alors que cet aspect de la prise en charge est essentiel dans la maladie autogérée qu'est le diabète de type 2. Steno-2 se distingue précisément des autres études pour avoir intégré cette dimension dans son intervention qui a démontré un bénéfice supérieur aux autres études tout en n'atteignant que partiellement les objectifs fixés pour le contrôle des divers facteurs de risque¹⁰ (contrôle glycémique: figure 1A).

ACCORD et ADVANCE illustrent bien le risque de décalage qui peut survenir entre les enjeux de la pratique clinique dans le monde réel et une démarche de recherche clinique déterminée d'abord par les exigences formelles de l'EBM. Le diabète de type 2 est une maladie évolutive, impliquant un collectif de patients hétérogènes, qui demande une individualisation des prises en charge. Poser universellement la question du degré d'intensité du contrôle glycémique n'a donc pas de sens. Si on relit attentivement les recommandations en la matière, on retrouve d'ailleurs la notion de viser le contrôle glycémique le meilleur possible avec chaque patient individuel. Les limites à l'efficacité seront déterminées par le contexte clinique de la personne, qui doit être abordé non comme inamovible, mais comme potentiellement évolutif lui aussi, de manière à éviter que le facteur limitant soit le désinvestissement du soignant dans le suivi de son patient. ■

Implications pratiques

- Le diabète de type 2 est une maladie chronique et évolutive qui met le praticien face à une population de patients très hétérogènes, nécessitant une individualisation des stratégies de prise en charge
- Il est en général associé à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, dont la prise en charge simultanée est une des clés de l'efficacité dans la prévention des complications, même sans atteindre complètement les objectifs thérapeutiques
- L'autre clé est l'initiation précoce et le maintien à long terme du contrôle des facteurs de risque, ce qui implique un investissement important tant pour le patient que pour son médecin
- S'agissant du contrôle glycémique, les dernières études confirment le bien-fondé des recommandations qui préconisent de viser le meilleur contrôle possible pour chaque cas tout en minimisant le risque d'hyperglycémies
- Les études de suivi à très long terme montrent en outre un bénéfice durable du contrôle initial des facteurs de risque, qui persiste même en cas de perte ultérieure de l'efficacité de ce contrôle

Bibliographie

- 1 The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- 2 ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.



- 3** ** Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- 4** * 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;352:837-53.
- 5** 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;321:405-12.
- 6** Ruiz J, Egli M. Acquisitions thérapeutiques 2007 (diabétologie). *Rev Med Suisse* 2008;4:116-21.
- 7** The Diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- 8** ** Peter Gæde P, Lund-Andersen, H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- 9** Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.
- 10** Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- * **à lire**
** **à lire absolument**