

# Contrôle intensif du diabète de type 2 et prévention cardiovasculaire

- **Question clinique** Un contrôle plus intensif de la glycémie en cas de diabète de type 2 réduit-il davantage les événements cardiovasculaires et la mortalité globale qu'un traitement conventionnel ?
- **Contexte** Un bénéfice d'un meilleur contrôle glycémique en prévention cardiovasculaire a été identifié dans des études d'observation. Dans le cadre de RCTs, un bénéfice a été montré en prévention d'événements microvasculaires et, uniquement pour la metformine (analyse d'un sous-groupe), en prévention d'événements macrovasculaires (UKPDS). Un manque de puissance pour ce critère est-il la cause de cette absence de preuve dans les RCTs les plus récentes ? Une méta-analyse de celles-ci peut-elle nous éclairer ?

**Analyse**  
P. Chevalier

## Référence

Ray KK, Kondapally 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;373:1765-72.

## Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- bases de données MEDLINE, Cochrane Central et EMBASE de 1970 à janvier 2009
- consultation des références des articles pertinents, des méta-analyses et synthèses et d'experts.

### Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs comparant un traitement intensif à un traitement conventionnel (placebo, traitement de référence, contrôle glycémique d'intensité réduite), avec les événements cardiovasculaires repris comme critère primaire, avec pathologie stable (exclusion d'études en service d'urgence)
- exclusion : études ADOPT et RECORD ne reprenant pas les événements cardiovasculaires comme critère primaire, étude DREAM chez des sujets intolérants glucidiques, étude UGDP avec sujets intolérants glucidiques et diabétiques, étude STENO 2 avec différentes interventions, étude KUMAMOTO avec critère composite sans détails des composantes
- inclusion finale de 5 RCTs, association des résultats des études UKPDS 33<sup>1</sup> et 34<sup>2</sup>.

### Population étudiée

- 33 040 sujets avec un diabète de type 2
- caractéristiques différentes selon les études : UKPDS diabète depuis < 1 an ; autres études diabète de plus longue durée (8 à 12 ans) ; anamnèse d'événement macrovasculaire de 32 à 100% ; âge moyen de 53 à 66 ans ; > 50% d'hommes.

## Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : infarctus du myocarde non fatal, ischémie coronarienne (infarctus du myocarde fatal ou non), AVC, mortalité de toute cause
- critères secondaires : insuffisance cardiaque, hypoglycémies, prise de poids
- analyse en modèle d'effets aléatoires
- mesure de l'hétérogénéité (test  $\text{Chi}^2$  et  $I^2$ ).

## Résultats

- taux moyen d'HbA1c 0,9 % plus bas en cas de traitement plus intensif
- critères primaires : voir tableau
- critères secondaires : insuffisance cardiaque : pas de différence significative ; plus d'épisodes d'hypoglycémie sous traitement intensif : 38,1% versus 28,6% (pas d'analyse statistique) ; hypoglycémies sévères : 2,3% versus 1,2% ; prise de poids en moyenne 2,5 kg (ET 1,2) en plus sous traitement intensif.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, dans l'ensemble, un contrôle intensif de la glycémie diminue significativement les événements coronariens sans augmenter le risque de décès versus traitement conventionnel. Cependant, le processus optimal, la rapidité, l'ampleur de la réduction de l'HbA1c peuvent être différents dans différentes populations.

**Financement** : aucun financement.

**Conflits d'intérêt** : 2 auteurs déclarent avoir reçu des honoraires de firmes pharmaceutiques.

Tableau. Résultats pour les critères de jugement principaux pour les groupes contrôle glycémique plus intensif versus traitement conventionnel.

Critère	OR (IC à 95%)	(IC à 95%)	% événements dans les groupes traitement conventionnel
Infarctus du myocarde non fatal	0,83 (0,75 - 0,93)	0,0 (0,0 - 69,3)	4,8%
Ischémie coronarienne	0,85 (0,77 - 0,93)	0,0 (0,0 - 52,7)	7,2%
AVC	0,93 (0,81 - 1,06)	0,0 (0,0 - 62,0)	3,4%
Mortalité globale	1,02 (0,87 - 1,19)	58 (0,0 - 84,4)	8,3% 18,6/1 000 années-patients

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;352:837-53.
2. 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;352:854-65.

3. Wens J. Diabète de type 2 : effet d'un contrôle intensif de la glycémie après 10 ans. *MinervaF* 2009;8(7):86-7.
4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

## Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont réalisé une méta-analyse de méthodologie dans l'ensemble rigoureuse : recherche dans 3 bases de données validées, critères d'inclusion fort stricts, bonne extraction des données. Les motifs d'exclusion de différentes études importantes sont bien décrits. Étrangement, ils ne mentionnent pas d'évaluation de la qualité des études. Ils analysent bien l'hétérogénéité statistique des résultats, uniquement présente pour le critère mortalité, dont l'interprétation est donc d'autant plus délicate (résultat non significatif). Une petite réserve est à faire au niveau statistique. Trois études fournissent des HR pour les critères de jugement primaires de cette méta-analyse, deux autres fournissent des valeurs absolues mais les auteurs transforment toutes les données en OR sans tenir compte des différences de calcul.

## Mise en perspective des résultats

Les auteurs soulignent les résultats en faveur d'un traitement intensif pour les critères infarctus du myocarde non fatal et ischémie, et avancent que le résultat non significatif pour la prévention de l'AVC est sans doute lié au nombre plus faible d'événements. Il faut cependant noter que la différence n'est également pas significative pour la mortalité totale, avec un nombre d'événements proportionnellement plus élevé que pour les autres critères. Les auteurs donnent un NST pour 2 des 4 critères de jugement principaux : 87 pour l'infarctus du myocarde, 69 pour l'AVC (avec un résultat statistiquement non significatif !). L'absence d'intervalle de confiance ne permet pas de juger de la précision des résultats (et donc de la pertinence clinique de ceux-ci). L'interprétation de cette méta-analyse doit aussi se faire en la remettant en perspective avec les études incluses. L'étude UKPDS<sup>1,2</sup> n'avait pas pu montrer de plus-value d'un contrôle plus strict de la glycémie en cas de diabète de type 2 hormis dans un sous-groupe traité par metformine. Une analyse à plus long terme (10 ans de plus que la RCT) montre cependant un bénéfice de ce contrôle intensif<sup>3</sup>. Dans cette recherche UKPDS, le taux d'HbA1c moyen atteint sous traitement intensif était de 7% pour 7,9% sous traitement conventionnel. Dans l'étude PROactive<sup>4</sup>, évaluant l'intérêt de l'ajout de la pioglitazone dans le cadre d'un contrôle plus intensif, les taux étaient de 7,0% sous traitement intensif et 7,6% sous traitement de réfé-

rence. Dans l'étude ADVANCE<sup>5</sup>, ils étaient respectivement de 6,8% et 7,3%. Dans l'étude ACCORD<sup>6</sup>, respectivement de 6,4% (bras arrêté prématurément pour surmortalité) et 7,5%. Dans l'étude VADT<sup>7</sup>, respectivement de 6,9% et 8,4%. Cette comparaison montre que les termes « contrôle intensif » ont une signification différente selon les études... ce qui n'aide pas beaucoup le clinicien quand il doit décider l'HbA1c à cibler.

D'autres différences existent entre les populations de ces différentes études, entre autres la durée du diabète avant l'inclusion. Dans les études incluant les patients avec l'histoire la plus longue de diabète,  $\geq 10$  ans, les études ACCORD et VADT, la mortalité est accrue dans le groupe traitement intensif. D'autres différences sont présentes au niveau caractéristiques démographiques, durée du suivi et médicaments antidiabétiques utilisés, ce qui ne permet pas non plus de conclure, au terme de cette méta-analyse, quel traitement est le plus performant. Comme le reconnaissent les auteurs, il n'est pas possible de tirer des conclusions en fonction de sous-groupes basés sur l'âge, le sexe, la durée du diabète, l'HbA1c initiale, le passé cardiovasculaire, la comorbidité. Une méta-analyse sur données individuelles serait indispensable pour pouvoir obtenir de tels renseignements, ou d'autres RCTs. Notons la confirmation du fait qu'un contrôle plus intensif contribue à augmenter le poids et à provoquer plus d'hypoglycémies, entre autres sévères, ce qui reste un des éléments importants lors de la décision de traitement à prendre en concertation avec le patient.

## Pour la pratique

Le contrôle de la glycémie chez les patients souffrant d'un diabète de type 2 doit-il viser un taux d'HbA1c identique, quel que soit leur âge, sexe, durée de diabète, passé cardiovasculaire ? Cette méta-analyse ne nous aide pas à répondre à cette question, pas plus que chacune des études qui la compose. Le meilleur traitement « intensif » à instaurer n'est également pas donné par ces résultats. En rester à une cible proche de 7,0% d'HbA1c semble la recommandation générale à poursuivre, qui pourrait être modulée en fonction de résultats d'études à venir. Rappelons aussi le bénéfice prouvé d'une diminution des chiffres tensionnels et de la cholestérolémie (par un traitement avec une statine) chez de tels patients, en termes de prévention cardiovasculaire.

## Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse des principales RCTs analysant la plus-value d'un contrôle plus intensif de la glycémie chez des patients présentant un diabète de type 2 versus traitement de référence montre un bénéfice pour certains critères cardiovasculaires mais non pour la mortalité globale. Elle n'apporte cependant aucun élément précis pour la pratique (type d'antidiabétique, cibles en fonction des caractéristiques du patient) et soulève les mêmes questions que les études qu'elle inclut (traitement intensif aggravant le risque chez des personnes à diabète de longue évolution et donc à risque cardiovasculaire d'autant accru).

5. 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;358:2560-72.  
6. 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;358:2545-59.

7. 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;360:129-39.