

# Diabète de type 2: suivi à long terme du contrôle de la pression artérielle

- **Question clinique** Dix ans après l'arrêt d'une RCT évaluant l'efficacité d'un contrôle strict de l'HTA chez des patients diabétiques de type 2 versus traitement conventionnel, l'efficacité persiste-t-elle au point de vue événements micro- et macrovasculaires ?
- **Contexte** Une étude 'United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS) a montré une plus-value d'un traitement intensif versus conventionnel de l'hypertension artérielle durant 9 ans chez des patients atteints d'un diabète de type 2 en termes de prévention des complications macro- et microvasculaires<sup>1</sup>. Après l'arrêt de la RCT initiale, tous les patients ont été suivis durant 10 ans supplémentaires dans une étude d'observation. Deux autres études de suivi (étude Steno-2<sup>2</sup> et une étude suédoise<sup>3</sup>) ont évalué l'efficacité à long terme d'un contrôle tensionnel dans ce type de population.

## Analyse

P. De Cort

## Référence

Holman RR, Paul SK, Bethel A, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.

## Population étudiée

- dans la RCT : 1 148 sujets âgés de 25 à 65 ans, présentant une glycémie à jeun > 108 mg/dl et une pression artérielle  $\geq$  160/90 mmHg ou  $\geq$  150/85 mmHg sous traitement antihypertenseur, sans anamnèse cardiovasculaire, sans néphro- ni rétinopathie
- dans l'étude d'observation : 884 survivants de l'étude UKPDS (soit 77%) : 292 sujets du groupe initial sous contrôle antihypertenseur strict (cible < 150/85 mmHg, captopril ou aténolol comme traitement) et 592 du groupe traitement conventionnel (cible < 180/105 mmHg, furosémide, nifédipine, méthyl dopa ou prazosine) ; âge moyen de 65 ans, 87% de race blanche ; 54% d'hommes.

## Protocole d'étude

- **étude de cohorte prospective**
- durant les 5 premières années : consultation annuelle dans la polyclinique de l'étude UKPDS : suivi e.a. de la PA ; pas de modification du traitement antihypertenseur et antidiabétique instauré par le médecin traitant
- durant les 5 années suivantes : questionnaires envoyés aux participants.

## Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : ceux de la RCT : événements liés au diabète (décès subit, décès suite à une hyper- ou hypoglycémie, infarctus du myocarde fatal ou non, angor, insuffisance cardiaque, AVC fatal ou non, insuffisance rénale, amputation, hémorragie vitréenne ou photocoagulation rétinienne, perte de vision monoculaire ou intervention de la cataracte), décès lié au diabète (par infarctus du myocarde, AVC, artérite périphérique, insuffisance rénale, hyper- ou hypoglycémie, décès subit), mortalité globale, infarctus du

myocarde, AVC fatal ou non, artérite périphérique, événement microvasculaire (hémorragie vitréenne, photocoagulation de la rétine, insuffisance rénale)

- **analyse en intention de traiter.**

## Résultats

- suivi moyen : 14,5 ans (8 ans pour l'étude d'observation)
- PA : pas de différence après 2 ans entre les 2 groupes
- artérite périphérique : seul critère pour lequel une plus-value du traitement intensif initial versus conventionnel persiste : **RR** 0,50 ; **IC** à 95% de 0,28 à 0,92 ; p=0,02
- autres critères primaires : disparition des différences en faveur du traitement intensif observées au terme de la RCT.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent à la disparition d'une plus-value initiale d'un contrôle tensionnel strict précédent quand la différence en chiffres de PA disparaît. Un meilleur contrôle initial de la PA chez des patients diabétiques hypertendus montrait une diminution du risque de complications. Il semble donc que la poursuite d'un bon contrôle tensionnel est nécessaire pour en maintenir le bénéfice.

**Financement** : étude UKPDS originale comme étude d'observation financées par un vaste consortium d'associations nationales et internationales et des firmes pharmaceutiques.

**Conflits d'intérêt** : les auteurs ont reçu des financements de différentes firmes pharmaceutiques pour différentes activités scientifiques.

1. Vermeire E. Strikte bloeddrukcontrole bij diabetes type 2 patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28(3):129-30.
2. Wens J. Efficacité d'une prise en charge multifactorielle du diabète en termes de mortalité. *MinervaF* 2008;7(8):122-3.
3. Nilsson PM, Cederholm J, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B; Steering Committee of the National Diabetes Register of Sweden. Predictors of successful long-term blood pressure control in type 2 diabetic patients: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *J Hypertens* 2005;23:2305-11.

4. O'Sullivan EP, Dinneen SF. Benefits of early intensive glucose control to prevent diabetes complications were sustained for up to 10 years. *Evid Based Med* 2009;1:9-10.
5. Wens J. Diabète de type 2 : effet d'un contrôle intensif de la glycémie après 10 ans. *MinervaF* 2009;8(7):86-7.

## Considérations sur la méthodologie

Cette publication concerne une étude d'observation prospective d'une cohorte. Après l'arrêt du protocole de RCT initial, tous les patients ont été adressés à leur médecin traitant pour le suivi de leur traitement (antihypertenseur e.a.). Contrairement à la RCT initiale, dans cette période de suivi, tant les médecins que les patients sont au courant du traitement. Il faut souligner l'intérêt de ce type de recherche, plus proche de la réalité de la pratique de la médecine générale. Il est regrettable qu'un suivi centralisé n'ait pu être poursuivi après 5 ans, faute d'argent. La réduction du nombre de patients en cours de suivi est liée à la mortalité globale élevée, de 51%, mais cependant proche des prévisions (50%). Pour d'autres raisons (déménagement, données incomplètes), seules 372 personnes (32% de la population incluse dans la RCT) ont atteint le terme de l'observation prévue.

## Interprétation des résultats

Les patients présentant une comorbidité importante ont été exclus d'emblée dans l'étude UKPDS ce qui nous facilite la tâche pour identifier nos patients pour lesquels les résultats de cette étude sont extrapolables. Au début de la période d'observation, les caractéristiques de base sont identiques dans les 2 groupes : âge, sexe, ethnicité, IMC, cholestérolémie totale, LDL-cholestérolémie, créatininémie. A nouveau, ceci facilite l'interprétation des résultats.

Au terme de la RCT, une différence significative ( $p < 0,001$ ) est observée entre les 2 groupes pour les chiffres de PA : pression artérielle systolique (PAS) en moyenne plus basse de 9 mmHg et pression artérielle diastolique (PAD) de 3 mmHg en cas de traitement intensif. Une association de médicaments est administrée à 61% des patients sous traitement intensif versus 36% de ceux sous traitement conventionnel. Deux ans après l'arrêt de la RCT, les chiffres se rejoignent, les valeurs augmentant dans le groupe initialement traitement intensif et celles-ci diminuant par contre dans le groupe traitement initialement conventionnel. Les données sont insuffisantes pour évaluer la qualité de la prescription des généralistes durant cette période d'observation. Le résultat favorable observé au terme de la RCT en faveur du traitement intensif versus conventionnel en termes de morbidité et de mortalité liées au diabète, d'AVC et d'événements microvasculaires s'efface lors de l'arrêt de la RCT. Seul le risque d'artérite périphérique est significativement diminué dans le groupe initialement traitement intensif : RRR 0,50 ; IC à 95% de 0,28 à 0,92 ;  $p = 0,002$ . Le NST pour éviter un événement en plus pour 1 000 années-patients est de 477 (IC à 95% de 331 à 2 977)<sup>4</sup>.

La perte de la plus-value observée semble indiquer qu'un contrôle strict des chiffres tensionnels doit être poursuivi pour maintenir ou obtenir à long terme une réduction des

événements macrovasculaires. Un détail intéressant et étonnant : après 10 ans de suivi, la différence pour la mortalité globale est à la limite de la signification statistique en défaveur du groupe traité par IEC versus celui traité par aténolol : RRR 1,23 ; IC à 95% de 1,00 à 1,51 ;  $p = 0,047$ .

## Autres études

Contrairement à l'observation faite dans le suivi de cette étude UKPDS d'une disparition de la différence tensionnelle observée en fin de RCT entre les 2 groupes, dans le suivi de l'étude Steno-2<sup>2</sup> des différences importantes persistent entre le groupe intervention ciblant plusieurs facteurs de risque et le groupe contrôle pour les critères pression artérielle, glycémie à jeun, HbA1c, lipidémie, albuminurie. Ce sont probablement ces différences qui permettent une diminution de la mortalité globale 5 ans après la fin de la RCT originale.

Un suivi sur 6 ans dans le cadre d'un registre national suédois des patients diabétiques de type 2<sup>3</sup> montre également un bénéfice d'un contrôle plus strict des valeurs tensionnelles (PAS < 135 mmHg et PAD < 85 mmHg) versus moins strict (> 135/85 mmHg) en termes de moindre incidence de syndrome métabolique et de score de risque coronarien ou d'AVC.

## Pour la pratique

Un aspect intéressant de ce type d'étude d'observation est sa sortie d'un cadre de "situation de laboratoire" avec protocole sévère et bons encadrement et supervision, en faveur d'une approche de la pratique réelle. Le médecin généraliste perçoit qu'un traitement rigoureux de chaque patient est, sur le terrain, irréalisable en raison de l'interférence de trop nombreux facteurs perturbants. Cette étude nous montre, en effet, que les patients initialement moins bien traités améliorent leurs résultats avec une observation inverse en cas de traitement initial rigoureux.

D'autre part, cette étude nous apprend aussi que chez des sujets diabétiques hypertendus la plus-value d'un traitement intensif de l'HTA versus traitement conventionnel se perd lorsque ces personnes ne sont plus soumises à un protocole d'intervention mais suivent un schéma de traitement « allégé, habituel ». Les résultats de l'étude Steno-2 nous incitent à conclure que seul un maintien du contrôle strict des valeurs tensionnelles permet d'atteindre non seulement les valeurs cibles pour celles-ci mais aussi une moindre survenue d'événements cardiovasculaires. A l'opposé, les effets favorables d'un contrôle glycémique plus strict dans la cadre d'une RCT initiale sont maintenus après l'arrêt de celui-ci<sup>5</sup>.

## Conclusion de Minerva

Cette étude d'observation post RCT initiale montre que la plus-value initiale d'un contrôle intensif de la pression artérielle versus traitement conventionnel disparaît dans le suivi de 8,6 ans post arrêt de la RCT. En tenant compte des résultats d'une autre étude (Steno-2), nous pouvons conclure que seule la poursuite d'un bon contrôle de la pression artérielle peut apporter un bénéfice cardiovasculaire à long terme.