



L'étude UKPDS : la baisse de l'incidence des complications du diabète de type 2 s'est maintenue après 24 ans ?

Référence

Adler AI, Coleman RL, Leal J, et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). Lancet 2024;404:145-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00537-3

Analyse de

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB.

Absence de conflits d'intérêt avec le sujet

Question clinique

Chez les patients diabétiques de type 2, pendant combien de temps observe-t-on, après un traitement hypoglycémiant intensif initié dès le diagnostic de la maladie, une diminution de l'incidence des complications micro- ou macrovasculaires ?

Contexte

Le traitement hypoglycémiant intensif dès le diagnostic de la maladie diminue l'incidence des complications microvasculaires dans le diabète de type 1(1) (1993). Un traitement intensif dès le diagnostic d'un diabète de type 2 (études UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study (1998) (2,3) diminue l'incidence des complications micro- ou macrovasculaires, cela sans risque majeur lié aux hypoglycémies. Un suivi prospectif des patients randomisés à l'issue de ces importantes études a été organisé. Deux publications ont été analysées dans Minerva en 2006 (4) et 2009 (5) : les deux suivis montrent une différence statistiquement significative de l'incidence des événements cardio-vasculaires (macro-angiopathie). Il est important de noter que – pour ce qui concerne l'étude UKPDS - TOUS les patients (et leurs soignants) ont été informés de l'intérêt d'un traitement hypoglycémiant optimal au cours du suivi post-essai. La présente étude (6) étend le suivi de la cohorte des patients diabétiques de type 2 de 10 ans à 24 ans.

Résumé

Population étudiée

- patients diabétiques de type 2, au diagnostic de la maladie, tous recrutés au Royaume-Uni
- le critère glycémique d'inclusion était de 110 à 270 mg/dl (110 correspond actuellement aux critères de prédiabète)
- les patients sévèrement touchés par une complication micro- ou macrovasculaire étaient exclus
- des 4209 patients initialement randomisés (âge moyen 50,2 (ET 8 ans), 1489 patients sont suivis dans la présente cohorte ; leur âge moyen à la fin du suivi est de 79,9 (ET 8 ans) ; la médiane de suivi est de 17,5 ans, (IQR 12,3 - 26,8).

Protocole d'étude

- suivi post-essai prolongé d'un essai randomisé contrôlé multicentrique (UKPDS)
 - randomisation entre 1977 et 1991 en 2 groupes : traitement hypoglycémiant intensif (régime plus sulfonylurées ou insuline, soit metformine si excès pondéral) versus contrôle glycémique conventionnel avec régime seul, pour une durée de 20 ans

- une première cohorte prospective, d'une durée de 10 ans, incluait les patients survivants initialement randomisés (n = 3277 participants suivis jusqu'au 30 septembre 2007)
- ce sont les patients survivants après ce premier suivi qui ont été ensuite suivis dans une deuxième cohorte 14 ans supplémentaires (2007 - 2021)
- la durée du suivi individuel depuis l'inclusion variait de 0 à 42 ans, avec une médiane de 17,5 ans (intervalle interquartile : 12,3 - 26,8) ; la durée totale du suivi a augmenté de 21%, passant de 66 972 à 80 724 personnes-années.

Mesure des résultats

- événements recueillis en liant les données d'identification des patients aux données disponibles dans plusieurs bases administratives nationales (Angleterre, Écosse, Irlande du Nord) du NHS (National Health Service) à partir des registres de mortalité, des hospitalisations, des consultations ambulatoires et des passages aux services d'urgence
- événements mesurés (UKPDS predefined aggregate outcomes) sont :
 - un critère composite très large (« any diabetes-related endpoint ») : ceux de tous types liés au diabète (mort brutale, mort par hyper- ou hypoglycémie, infarctus du myocarde fatal ou non, angor, décompensation cardiaque, accident vasculaire cérébral (AVC), insuffisance rénale ou décès d'origine rénale, amputation (au moins un orteil), hémorragie du vitré, photocoagulation rétinienne, cécité d'un œil, cataracte opérée
 - un critère composite de mortalité liée au diabète (« diabetes-related death ») : mortalité par infarctus du myocarde, par AVC, par maladie vasculaire périphérique, par insuffisance rénale, par hyper- ou hypoglycémie, ou mort brutale
 - mortalité « toutes causes »
 - infarctus du myocarde
 - AVC
 - événement vasculaire périphérique
 - atteinte microvasculaire (rétinienne ou rénale)
- pour la présente étude, les courbes de Kaplan-Meier sont donc calculées pour 40 ans de suivi, la signification statistique est testée par un **test du log rank**
- résultats exprimés sous forme de hazard ratios (HR) avec IC à 95%.

Résultats

Pour la clarté et la compréhension de la signification des résultats de cette étude de suivi, ils doivent être directement comparés aux résultats des mêmes mesures observées à l'issue de l'essai randomisé princeps (UKPDS 33 et 34) (2,3) et à l'issue de l'observation de la première cohorte prospective (UKPDS 80) (5), pour le bras sulfonylurées/insuline et pour le bras metformine.

Tableau 1. Comparaison des résultats entre le groupe sous dérivés de la sulfonylurées/insuline et le groupe sous traitement standard après les trois périodes de suivi.

Evènements	UKPDS 33 (essai randomisé)	UKPDS 80 (première cohorte)	UKPDS 91 (présente étude)
Evènements liés au diabète	0,88 (0,79 à 0,99) p = 0,029	0,91 (0,81 à 0,99) p = 0,040	0,90 (0,83 à 0,98) p = 0,015
Mortalité liée au diabète	0,90 (0,73 à 1,11) p = 0,34	0,83 (0,73 à 0,96) p = 0,013	0,84 (0,75 à 0,94) p = 0,003
Mortalité « toutes causes »	0,94 (0,80 à 1,10) p = 0,44	0,87 (0,79 à 0,96) p = 0,007	0,90 (0,83 à 0,98) p = 0,015
Infarctus du myocarde	0,84 (0,71 à 1,00) p = 0,052	0,85 (0,74 à 0,97) p = 0,015	0,83 (0,74 à 0,94) p = 0,002
Accidents vasculaires cérébraux	1,11 (0,81 à 1,51) p = 0,52	0,91 (0,71 à 1,13) p = 0,39	0,95 (0,78 à 1,16) p = 0,64

Evènements vasculaires périphériques	0,65 (0,36 à 1,18) p = 0,15	0,82 (0,56 à 1,19) p = 0,79	0,83 (0,61 à 1,15) p = 0,37
Evènements microvasculaires	0,75 (0,60 à 0,93) p = 0,0099	0,76 (0,64 à 0,80) p = 0,001	0,74 (0,64 à 0,86) p < 0,0001

Tableau 2. Comparaison des résultats entre le groupe sous metformine et le groupe sous traitement standard après les trois périodes de suivi.

Evènements	UKPDS 34 (essai randomisé)	UKPDS 80 (première cohorte)	UKPDS 91 (présente étude)
Evènements liés au diabète	0,68 (0,53 à 0,87) p = 0,0023	0,79 (0,69 à 0,95) p = 0,013	0,82 (0,69 à 0,98) p = 0,025
Mortalité liée au diabète	0,58 (0,37 à 0,91) p = 0,017	0,70 (0,53 à 0,92) p = 0,015	0,75 (0,60 à 0,95) p = 0,016
Mortalité « toutes causes »	0,64 (0,45 à 0,91) p = 0,011	0,71 (0,59 à 0,89) p = 0,002	0,80 (0,68 à 0,95) p = 0,016
Infarctus du myocarde	0,61 (0,41 à 0,89) p = 0,01	0,67 (0,51 à 0,89) p = 0,005	0,69 (0,54 à 0,88) p = 0,003
Accidents vasculaires cérébraux	0,59 (0,29 à 1,18) p = 0,13	0,80 (0,56 à 1,27) p = 0,35	0,88 (0,59 à 1,31) P = 0,53
Evènements vasculaires périphériques	0,74 (0,26 à 2,09) p = 0,57	0,63 (0,32 à 1,77) p = 0,19	0,55 (0,31 à 1,01) p = 0,053
Evènements microvasculaires	0,73 (0,43 à 1,19) p = 0,19	0,84 (0,60 à 1,17) p = 0,11	0,91 (0,67 à 1,24) p = 0,56

Conclusion des auteurs

Un traitement hypoglycémiant précoce intensif (par sulfonylurées, insuline ou metformine), comparé à un traitement hypoglycémiant standard semble apporter une réduction pratiquement permanente du risque de mortalité et d'infarctus du myocarde. Atteindre une glycémie normale dès le diagnostic posé peut être essentiel pour réduire au maximum le risque à vie de complications liées au diabète.

Financement de l'étude

Département d'Epidémiologie, Université d'Oxford.

Conflits d'intérêts des auteurs

Un auteur déclare des honoraires de l'industrie pharmaceutique.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Il s'agit d'un deuxième suivi observationnel à long terme de patients initialement randomisés dans l'essai UKPDS. Les patients survivants du premier suivi de 10 ans sont rétrospectivement inclus dans une cohorte de 14 ans de suivi. Les groupes de traitement d'origine ont été maintenus selon l'allocation initiale et n'ont bénéficié d'aucune intervention thérapeutique supplémentaire au cours de cette phase de suivi et ont été analysés selon le principe de l'intention de traiter. Chaque patient est identifiable dans les bases de données des systèmes de santé britanniques (Angleterre, Ecosse, Irlande du Nord). Ce « suivi » à très long terme dépend donc de la qualité de ces bases de données. Même si la perte d'informations est faible (2,4%), on notera cependant qu'il n'y a pas de vrai questionnement des auteurs sur ces données manquantes. D'autre part, il n'y a aucun contrôle possible sur la qualité des adjudications des événements comptabilisés. La valeur des résultats de cette étude de suivi dépendra bien entendu de la qualité de l'essai randomisé à l'origine de la création des bras de la cohorte. Ici, les randomisations d'origine sont complexes, emboîtées, multiples, et l'interprétation finale est la résultante

d'une simplification extrême des hypothèses testées au départ. Les événements comptabilisés pour construire les courbes de Kaplan-Meier (et calculer les log ranks) sont regroupés selon des critères composites qui, bien que préspecifiés, agrègent des événements relevant de mécanismes physiopathologiques différents, ce qui complique l'interprétation causale.

Evaluation des résultats

Cette importante étude a recruté à partir de 1977 les patients diabétiques de type 2 tels qu'ils se présentaient en consultation de médecine générale. Le critère glycémique d'inclusion était de 110 à 270 mg/dl. Bien que le diagnostic officiel de l'époque fût de 7,8 mmol/l (140 mg/dl), l'étude UKPDS a choisi d'inclure des patients dès 6,1 mmol/l (110 mg/dl). La raison en était qu'on voulait étudier l'évolution de la maladie dès son stade le plus précoce (ce qu'on appellerait aujourd'hui le prédiabète. Les patients sévèrement touchés par une complication micro- ou macrovasculaire étaient exclus. À l'inclusion, 36% ont une rétinopathie diabétique ; en comparaison, une étude transversale de 6958 patients diabétiques de type 2 au diagnostic, au Danemark (7), montre une prévalence de 12% de micro-angiopathie, suggérant un biais de sélection dans l'étude UKPDS. Pour la présente étude, les patients ont été suivis selon leurs besoins cliniques sans protocole particulier. Ils sont classifiés selon la randomisation initiale. Il est pourtant important de noter que le protocole initial du RCT prévoyait une intensification du traitement hypoglycémiant chez tous les patients symptomatiques ou avec une glycémie supérieure à 270 mg/dl, quelle que soit la randomisation. Le protocole est ouvert dès la randomisation (pas d'aveuglement). L'hémoglobine A1c était très significativement améliorée dans le bras intensif sulfonylurées/insuline (gain de 1% sur la durée de suivi), moins dans le bras metformine (gain d'environ 0,7%). Au cours de la première période de suivi prolongé, l'HbA1c s'est progressivement améliorée dans tous les groupes, tendant par ailleurs vers des valeurs identiques (un peu moins de 8% dans le groupe « sulfonylurées » et 8% dans le groupe « metformine »). Les évolutions du poids et de l'insulinémie sont toutefois opposées dans les 2 interventions primitives : augmentation progressive des deux paramètres dans le bras sulfonylurées/insuline versus standard, pas d'augmentation de l'insulinémie dans le bras metformine versus standard.

À l'époque de la construction de l'étude UKPDS, la causalité dans les complications observées dans le diabète de type 2 étaient controversées ; le paradigme dominant plaçait l'hyperglycémie en tête des responsabilités causales, ce qui a justifié de mettre sous un même « chapeau hypoglycémiant » 2 approches qui auront un effet physiopathologique opposé. Nous savons maintenant que la macro-angiopathie n'est pas liée à l'HbA1c au diagnostic (contrairement à la micro-angiopathie) mais bien au poids, au C-peptide (donc à l'insulinémie « native »), ce qui porte à considérer que les 2 types d'atteinte vasculaire ont en définitive des réseaux causaux en partie très différents (7). Les critères de jugement composites additionnant des événements d'origine causale différente compliquent donc considérablement l'interprétation des résultats factuels. Outre le biais de sélection, les différences observées entre le bras metformine et le bras sulfonylurées/insuline sont à attribuer à l'effet très différent des deux approches sur les mécanismes sous-jacents ; en particulier, l'obésité (par divers mécanismes) a un probable lien causal avec le développement des lésions vasculaires athéromateuses (8). L'effet observé sur le long terme n'est probablement pas le résultat d'un effet métabolique persistant, mais plutôt la poursuite du gain immédiat pendant la phase d'intervention sur la chronologie des lésions vasculaires. Un argument important en faveur de cette hypothèse est la constatation que ce sont précisément les premiers taux d'HbA1c les plus anciens (avant intervention) qui sont les prédicteurs des gains observés en mortalité « toutes causes » et en incidence d'infarctus du myocarde (9). Nonobstant certaines faiblesses méthodologiques, les études menées par le groupe UKPDS ont été fondatrices pour la diabétologie moderne, et le suivi à très long terme confirme l'intérêt de traiter dès le diagnostic l'hyperglycémie des patients diabétiques de type 2, et aussi l'excès pondéral, s'il existe. La question qui vient naturellement à l'esprit : qu'en est-il des autres facteurs de risque associés aux risques cardiovasculaires du diabète de type 2 : l'hypertension artérielle, le tabac, la dyslipidémie ? Une stratégie visant tous les facteurs de risque a été testée il y a plus de 20 ans, et analysée par Minerva (étude Steno 2) (10) avec un effet clinique très significatif (tabagisme non cité), y compris à long terme pour l'accident vasculaire cérébral (11), mais chez des patients à plus haut risque cardiovasculaire que ceux de l'étude UKPDS.

Que disent les guides de pratique clinique ?

La découverte d'un diabète de type 2 à l'âge adulte implique - pour les patients ET leurs soignants - une prise de conscience de l'importance d'une prise en charge multifactorielle, qui reste difficile ; elle doit être argumentée pour être acceptée par le patient, avec une évaluation pour chaque patient du rapport bénéfices - risques, en particulier en prenant en compte le risque d'hypoglycémie. Un narratif expliquant clairement la mise en évidence des gains à très long terme peut aider à convaincre (12).

Conclusion de Minerva

Cette étude de suivi de l'étude UKPDS montre qu'un traitement glycémique intensif (à base de sulfonylurée, d'insuline ou de metformine), instauré dès le diagnostic du diabète de type 2 et visant à obtenir le meilleur contrôle glycémique possible, réduit le risque de mortalité et d'infarctus du myocarde, même après 24 ans. par rapport à un traitement standard (régime alimentaire et activité physique uniquement).

Références

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86. DOI : 10.1056/NEJM199309303291401
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 ;352 :837-53.
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 ;352 :854-65.
4. Van Crombrugge P. Bénéfice cardio-vasculaire d'une prise en charge intensive du diabète de type 1. *MinervaF* 2006 ;5(10) :153-6.
Une analyse de 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. DOI: 10.1056/NEJMoa052187
5. Wens J. Diabète de type 2 : effet d'un contrôle intensif de la glycémie après 10 ans. *MinervaF* 2009;8(7):86-7.
Une analyse de 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;359:1577-89. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
6. Adler AI, Coleman RL, Leal J, et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet* 2024;404:145-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00537-3
7. Gedebjerg A, Almdal TP, Berencsi K, et al. Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: a cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort. *J Diabetes Complications* 2018;32:34-40. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.09.010
8. Młynarska E, Bojdo K, Frankenstein H, et al. Endothelial dysfunction as the common pathway linking obesity, hypertension and atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2025;26:10096. DOI: 10.3390/ijms262010096
9. Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA_{1c} values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care* 2021;44:2231-7. DOI: 10.2337/dc20-2439
10. Feyen L, Snaert P. L'étude Steno-2: prise en charge multifactorielle du diabète de type 2. *MinervaF* 2004;3(2):29-32.
Une analyse de: 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. DOI: 10.1056/NEJMoa021778
11. Gæde P, Oellgaard J, Kruuse C, et al. Beneficial impact of intensified multifactorial intervention on risk of stroke: outcome of 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 Study. *Diabetologia* 2019;62:1575-80. DOI: 10.1007/s00125-019-4920-3
12. Nationale Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Published: 2/12/2015. Last updated: 18/02/2026. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>