

## Vaut-il vraiment la peine d'exercer un strict contrôle glycémique pour le diabète de type 2?

OUI

Maureen Clement MD CCFP Onil Bhattacharyya MD PhD CCFP J. Robin Conway MD

Depuis la publication de la première étude marquante sur le contrôle glycémique et les complications du diabète de type 1 en 1993 (DCCT [Diabetes Control and Complications Trial]<sup>1</sup>), presque toutes les autres études importantes sur le diabète de type 1 et de type 2 ont toujours fait valoir que la réduction du glucose avait des effets bénéfiques sur les complications du diabète. Selon des études randomisées de grande envergure, il est évident que plus les taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) sont bas, moins les risques de microangiopathies sont élevés<sup>2</sup>. De nombreuses études épidémiologiques ont démontré la relation entre les macroangiopathies et une glycémie élevée, y compris l'analyse épidémiologique de la relation entre le HbA<sub>1c</sub> et les maladies vasculaires dans l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>3</sup>.

L'étude EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications)<sup>4</sup>, qui est en fait un suivi effectué 10 années après le DCCT, a mis en évidence une réduction de 40 % des incidents cardiovasculaires et de presque 60 % des infarctus du myocarde (IM), des accidents vasculaires cérébraux et des décès de causes cardiovasculaires chez les patients contrôlés de manière intensive dès le début, en comparaison de ceux ayant eu un contrôle moins strict, même si leurs taux de HbA<sub>1c</sub> étaient les mêmes à la fin de l'étude. (Bien que cette étude ait porté sur des personnes ayant le diabète de type 1, c'est en fait une meilleure démonstration de l'effet distinct de la réduction du glucose sur les macroangiopathies sans les autres variables confusionnelles de risque vasculaire observées plus souvent dans le diabète de type 2). Les données originales de l'UKPDS, qui incluait des sujets atteints de diabète de type 2, ont démontré une réduction significative de 25 % des complications microvasculaires ( $P=,0099$ ) et une réduction non significative de 16 % des IM ( $P=,052$ ). De plus, le suivi 10 ans après l'UKPDS<sup>5</sup> a corroboré la réduction des complications microvasculaires, en dépit des taux semblables de

HbA<sub>1c</sub> entre les groupes à contrôle intensif et les groupes témoins durant la majorité de la période ultérieure à l'étude. Il y avait aussi une réduction significative des IM (15 %,  $P=,01$ ) et des décès toutes causes confondues dans le groupe traité à l'insuline sulfonylurée (13 %,  $P=,007$ ) et des IM (33 %,  $P=,005$ ), et des décès toutes causes confondues (27 %,  $P=,002$ ) dans le groupe traité à la metformine.

Autrement dit, un contrôle glycémique strict chez les patients dont le diabète a récemment été diagnostiqué a des effets durables sur la réduction à la fois des complications microvasculaires et macrovasculaires. C'est le cas, même si la glycémie augmente avec le temps. L'étude Steno-2<sup>6</sup> a aussi fait valoir ce même effet «de conséquence» observé dans l'étude EDIC et le suivi de l'UKPDS. Cette étude de 8 ans sur une stratégie multifactorielle de réduction des risques, y compris un taux ciblé de HbA<sub>1c</sub> de 6,5 %, démontre clairement une réduction des complications microvasculaires et macrovasculaires grâce à un contrôle glycémique rigoureux. L'étude de suivi après 5 ans a pareillement mis en évidence une réduction significative dans la mortalité cardiovasculaire ( $P=,04$ ) et le décès de toutes causes ( $P=,02$ ).

Pourquoi, alors, débattre de la question? Une étude récente, ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>7</sup> a démontré une légère hausse du risque de décès chez des personnes ayant un diabète de longue date traitées intensivement pour atteindre les taux d'HbA<sub>1c</sub> visés de moins de 6 %; cette constatation a remis en question la valeur du contrôle strict de la glycémie.

### Le traitement sans délai produit le plus de bienfaits

On vient de compléter 3 études, conçues pour examiner si un contrôle glycémique visant le maintien du taux à un niveau presque normal réduisait les maladies cardiovasculaires dans les cas de diabète de type 2. Il s'agit des études ACCORD<sup>7</sup>, ADVANCE (Action in Diabetes and

*suite à la page 586*

This article is also in English on **page 580**.



Les parties à ce débat contestent les arguments de leur opposant dans des réfutations accessibles à [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca). Rendez-vous au texte intégral en ligne, puis cliquez sur **CFPlus** dans le menu à droite en haut de la page. Participez à la discussion en cliquant sur **Rapid Responses**.


**OUI** suite de la page 584

Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation)<sup>8</sup> et VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)<sup>9</sup>. Il y a 2 différences importantes entre ces études et celles mentionnées plus haut. D'abord, elles étaient de courte durée (3,5 à 5 ans). Deuxièmement, les populations de patients dans ces études étaient plus âgées, avaient le diabète depuis plus longtemps (p. ex. 10 ans en moyenne dans l'étude ACCORD) et leur risque d'incidents cardiovasculaires était plus élevé, par rapport aux sujets des études DCCT et UKPDS, dans lesquelles les populations de patients étaient plus jeunes ou avaient fait l'objet d'un diagnostic récent.

Tout au long des 3 études, on a réussi à maintenir de manière soutenue la réduction des taux de HbA<sub>1c</sub>, ce qui était difficile à faire dans les études antérieures, en particulier l'étude UKPDS. L'étude ADVANCE a démontré une réduction significative des complications microvasculaires (14 %, intervalle de confiance à 95 % de 3 % à 23 %) et une réduction non significative des incidents macrovasculaires. En choisissant un seuil de 6,5 % de HbA<sub>1c</sub>, on observait une réduction de 21 % de néphropathies nouvelles ou aggravées. Ni l'étude VADT, ni l'étude ADVANCE n'a démontré de taux plus élevé de mortalité ou d'incidents cardiovasculaires; par ailleurs, dans l'étude ACCORD, qui mettait à l'essai la réduction la plus agressive des taux de HbA<sub>1c</sub> (soit <6 % en 6 mois), on a observé une légère hausse des décès —1,7 % par rapport à 1,1 %. Par ailleurs, c'était moins élevé que le taux prévu (4 %) et, dans l'ensemble, les taux d'incidents cardiovasculaires dans les groupes intensifs et normaux et (respectivement 6,9 % et 10,6 %) étaient bien moins hauts que prévu. De plus, une sous-analyse prédéfinie dans l'étude ACCORD a démontré que les patients traités intensivement chez qui la plus grande réduction de problèmes macrovasculaires a été observée à l'abandon du traitement en étaient à des stades plus précoces de la maladie, avaient des taux repères de HbA<sub>1c</sub> plus bas et aucune angiopathie connue au moment de commencer l'étude<sup>7</sup>. De même, dans l'étude VADT, ceux qui avaient le diabète depuis moins longtemps (<15 ans) ont bénéficié le plus du contrôle intensif<sup>9</sup>.

**Ne jetez pas le bébé avec l'eau du bain**

En vous fondant sur les études mentionnées ici, vous pouvez voir qu'un contrôle glycémique rigoureux chez les personnes atteintes de diabète de type 2, soit des taux visés de moins de 7 %, réduit les complications microvasculaires du diabète. Il pourrait aussi réduire les complications macrovasculaires s'il était amorcé plus tôt, quoique qu'il puisse falloir plus de temps pour en observer les avantages. Selon l'Évaluation du diabète au Canada (une étude sur les soins aux personnes diabétiques en pratique primaire)<sup>10</sup>, les médecins éprouvent de la difficulté à aider leurs patients à atteindre les taux visés de HbA<sub>1c</sub> de moins de 7 %. Les «grands titres» de

l'étude ACCORD pourraient faire croire à certains médecins qu'ils peuvent «relâcher» le contrôle du diabète en fonction des seuils visés et «jeter ainsi le bébé avec l'eau du bain». Comme le préconise le guide de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète<sup>11</sup>, un taux de HbA<sub>1c</sub> de moins de 7 % réduira les complications microvasculaires. Pour réduire encore plus le risque de néphropathie, un taux de moins de 6,5 % est bénéfique. L'approche la plus valable pour réduire le risque de maladies macrovasculaires est de viser un taux de HbA<sub>1c</sub> de moins de 7 % et d'amorcer une stratégie à multiples facettes de réduction des risques cardiovasculaires aussitôt que possible. 

**D<sup>re</sup> Clement** est médecin de famille et spécialiste en diabète, exerce à Vernon, en Colombie-Britannique, est professeure clinicienne adjointe à l'University of British Columbia à Vancouver et membre de la direction de la Section clinique et scientifique de l'Association canadienne du diabète. **D<sup>r</sup> Bhattacharyya** est clinicien scientifique au Li Ka Shing Knowledge Institute du St Michael's Hospital à Toronto, en Ontario, professeur adjoint au Département de médecine familiale et communautaire et au Département des politiques, de la gestion et de l'évaluation en matière de santé de l'University of Toronto, et membre de la direction de la Section clinique et scientifique de l'Association canadienne du diabète. **D<sup>r</sup> Conway** est directeur médical de la Clinique du diabète au Canadian Centre for Research on Diabetes à Smith Falls, en Ontario, et membre de la direction de la Section clinique et scientifique de l'Association canadienne du diabète.

**Intérêts concurrents**

Aucun déclaré

**Correspondance**

**D<sup>re</sup> M. Clement**, Box 718, Armstrong, C.-B. V0E 1B0; courriel [maureenaclement@shaw.ca](mailto:maureenaclement@shaw.ca)

**Références**

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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(14):977-86.
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(9131):837-53.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Mansley SE, Cull CA, et coll. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et coll. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53.
5. 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*

**CONCLUSIONS FINALES**

- Les études sur le diabète démontrent invariablement que des taux d'hémoglobine A1c plus bas réduisent les complications de la maladie.
- Les études d'une plus longue durée, comme DCCT et son suivi EDIC, UKPDS et Steno-2, ont mis en évidence les avantages macrovasculaires additionnels d'un strict contrôle glycémique.
- Les effets «de conséquence» d'un contrôle strict à un stade précoce de la maladie ont une influence durable sur la réduction des complications tant microvasculaires que macrovasculaires.
- Il ne faudrait pas généraliser les constatations de l'étude ACCORD aux patients plus jeunes et en meilleur état de santé.

suite à la page 588

**OUI** suite de la page 586

- 2008;359(15):1577-89. Cyberpub. 10 septembre 2008.
6. Gaede 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(6):580-91.
  7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et coll. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59. Cyberpub. 6 juin 2008.
  8. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et coll. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72. Cyberpub. 6 juin 2008.
  9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-139. Cyberpub. 18 décembre 2008.
  10. Harris SB, Ekoé JM, Zdanowicz Y, Webster-Bogaert S. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (résultats de l'étude d'évaluation du diabète au Canada). *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70(1):90-7.
  11. Association canadienne du diabète. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):1-215. Accessible à: [www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf](http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf). Accédé le 27 mars 2009.

\*\*\*

**NON** suite de la page 587

3. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et coll. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59. Cyberpub. 6 juin 2008.
4. ADVANCE Collaborative Group; Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et coll. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72. Cyberpub. 6 juin 2008.
5. 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(15):1577-89. Cyberpub. 10 septembre 2008.
6. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, et coll. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007;335(7611):132. Cyberpub. 25 juin 2007.
7. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A, et coll. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008;336(7654):1177-80. Cyberpub. 17 avril 2008.
8. Shaughnessy AF, Slawson DC. What happened to the valid POEMs? A survey of review articles on the treatment of type 2 diabetes. *BMJ* 2003;327(7409):266.

\*\*\*