

Résultats récents des études d'intervention et controverses sur les objectifs thérapeutiques

Trois études d'intervention publiées en 2008 ont jeté le trouble sur les objectifs thérapeutiques dans le diabète type 2 (ADVANCE, ACCORD, et VA Diabètes Trial). En effet, si la première étude a confirmé la possibilité de réduire la survenue de complications par un meilleur contrôle du diabète, les deux dernières études semblaient au contraire conclure à la nocivité des traitements intensifs. Enfin, la publication des résultats du suivi à 10 ans des patients inclus dans l'étude UKPDS apporte un éclairage intéressant sur les bénéfices à long terme.

Etude ADVANCE

Comparaison entre traitement conventionnel et un traitement intensif dont l'objectif était $HbA1c \leq 6.5\%$. Le traitement intensif était basé sur l'utilisation « obligatoire » du gliclazide, associé si besoin à d'autres antidiabétiques et à l'insuline.

Elle met en évidence une réduction significative des événements micro- et macro-vasculaires, des complications micro vasculaires, notamment rénales, par le traitement « intensif », et une tendance à la réduction (non significative) de la mortalité cardiovasculaire ; ceci était obtenu sans prise de poids et avec peu d'augmentation du risque d'hypoglycémie.

Etude ACCORD

Comparaison traitement conventionnel (objectif d' $HbA1c$ entre 7 et 8 %) et « traitement intensif » dont l'objectif était $HbA1c < 6\%$: cet essai a été interrompu prématurément du fait d'une augmentation du nombre de décès dans le groupe « traitement intensif » (augmentation des décès toutes causes confondues, malgré une réduction des incidents cardiovasculaires notamment les IDM non fatals).

Dans le groupe « intensif », les patients recevaient une association de 3 à 5 classes d'hypoglycémifiants, une grande majorité des patients avait de la Rosiglitazone (90 %) et de l'insuline (77 %), y compris en schéma basal-bolus (> 50 % des cas) ; les hypoglycémies sévères ont été fréquentes (16 % des cas), la rétention hydrique était très fréquente, la prise de poids constante et importante (> 10 kg) dans plus de 25 % des cas. Enfin, un grand nombre de patients avait de lourds antécédents cardiovasculaires. Ceci souligne la nocivité de la démarche « ultra-intensive » développée dans cette étude et la possible responsabilité des hypoglycémies sévères dans l'excès de mortalité, notamment cardiovasculaire (démontrée par l'étude VA DT, cf. ci dessous). On peut aussi s'interroger sur la responsabilité de la Rosiglitazone et de son association à l'insuline, notamment chez des patients « fragiles » sur le plan cardiovasculaire.

Etude VA Diabètes Trial

Cette étude a également montré une tendance à l'augmentation des décès cardiovasculaires dans le groupe intensif, avec une corrélation positive entre la fréquence des décès cardiovasculaires et la fréquence des hypoglycémies sévères (risque x 4). Comme l'étude ACCORD, elle met en évidence que le bénéfice, ou au contraire la nocivité, de l'intensification du traitement dépendent de la durée d'évolution du diabète : le bénéfice du contrôle glycémique « optimal » n'est observable que chez les patients qui en ont bénéficié précocement, c'est à dire dans les dix premières années d'évolution et avant le stade des complications.

UKPDS : Suivi à 10 ans

Le suivi à 10 ans des patients inclus dans l'étude d'intervention UKPDS, montre que le bénéfice observé au terme de l'étude pour les patients ayant bénéficié d'un contrôle intensif du diabète ($HbA1c < 7\%$) dès le début de leur maladie, est encore observable 10 ans plus tard : réduction du risque d'infarctus, de décès et de complications microvasculaires, alors même que ces patients ne bénéficient plus d'une intervention spécifique et alors qu'il n'y a plus de différence entre les deux

groupes quant à l'équilibre glycémique ou tensionnel ; il y a donc un effet « mémoire » des bénéfices obtenus par le traitement intensif précoce du diabète tant sur le plan macrovasculaire que microvasculaire. Ou autrement dit, le bénéfice du bon contrôle glycémique précoce et maintenu pendant plusieurs années reste acquis, quelque soit l'équilibre ultérieur.

Au total, tous ces résultats ne remettent pas en cause les recommandations françaises mais au contraire confortent la démarche qui consiste à définir des objectifs gradués en fonction de l'évolution de la maladie, et prenant en compte les risques et les effets secondaires de chaque classe thérapeutique et la situation vasculaire des patients ; les objectifs d'HbA1c proposés par les dernières recommandations de la HAS paraissent donc tout à fait raisonnables : agir précocement et rechercher un taux d'HbA1c ≤ 6.5 % au début de la maladie, puis HbA1c < 7 % à partir du stade de la trithérapie, (et entre 7 et 8 % pour les patients plus fragiles et/ou âgés). Enfin, n'oublions pas que, même si l'introduction plus précoce de l'insulinothérapie reste bénéfique, il ne faut pas la banaliser et garder en mémoire le risque d'hypoglycémie mortelle.