

DIABÈTE DE TYPE 2 :

ETUDES D'INTENSIFICATION

conséquences pratiques

Dr Y.HADJALI
(Mougins)



J'ai entendu dire que trop baisser la glycémie était dangereux chez le diabétique de type 2 !!!!????

LOWER ... IS IT REALLY BETTER ?

Contrôle glycémique: quelle intensité ?

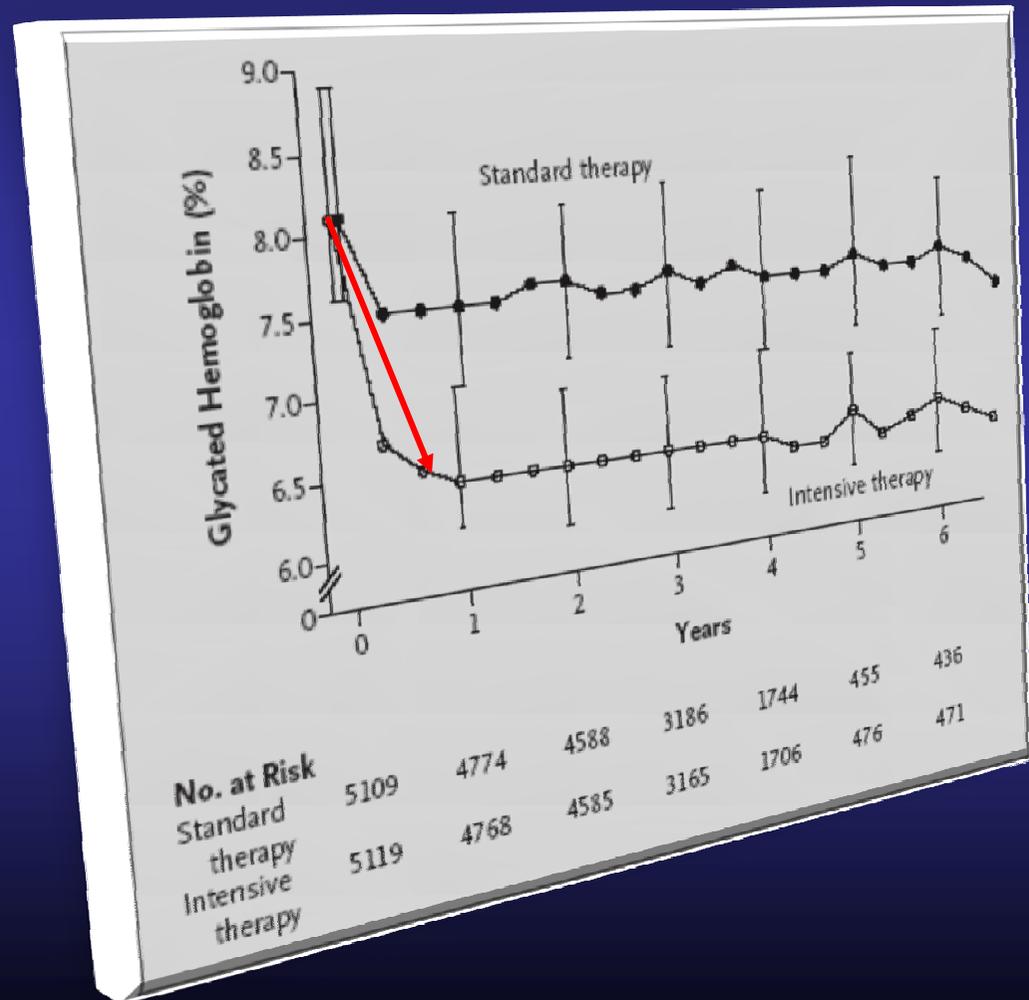
- Essai - Nombre - Année de fin	Patients diabétiques de type 2	Suivi années (moyenne)	HbA1c initiale %	HbA1c (%) à la fin de l'essai Std	HbA1c (%) Intensif	Décès (%) intensif Std	Effet de l'intensif	Intensif HypoGI (%/an)
UKPDS n = 5 102 1998	Récemment diagnostiqué (53 ans)	10 +	7,1	7,9	7,0	1,8 1,9	↓micro- ↓macro ?	SU 1,4 Ins 1,8
ACCORD n = 10 251 2008	Plus âgé à très haut risque CV (62 ans) Diabète > 10 ans	3,5 +	8,1	7,5	6,4	5,0 4,0	↓micro- ↑décès Arrêt prématuré Evts CV	4,6
ADVANCE n = 11 140 2008	Plus âgé à très haut risque CV (66 ans) Diabète > 8 ans	5 +	7,2	7,3	6,5	8,9 9,6	↓micro- Evts CV	0,7
VADT n = 1 791 2008	Plus âgé à très haut risque CV (60 ans) Diabète depuis 11,5 ans	6 +	9,4	8,4	6,9	10 10	? Micro Légère ↑ décès Légère ↓ évts CV	= 4 ?

Source : Cliff Bailey (communication EASD 2008)

Contrôle glycémique: quelle intensité ?

	ACCORD (n=10.251)	ADVANCE (n=11.140)	VA-Diabetes (n=1.791)
Sexe ratio (% hommes)	62	58	97
Age (années)	62	66	60
Durée diabète (années)	10	8	12
IMC (kg/m ²)	32,2	28,0	31,3
Tabagisme actif (%)	14	14	17
Antécédents cardio-vasculaires (%)	35	32	40
HbA _{1c} médiane à l'inclusion (%)	8,1	7,2	9,4
Cible HbA _{1c} groupe intensif (%)	< 6,0	≤ 6,5	< 7
HbA _{1c} médiane durant l'étude (%)	6,4 vs 7,5	6,4 vs 7,0	6,9 vs 8,4

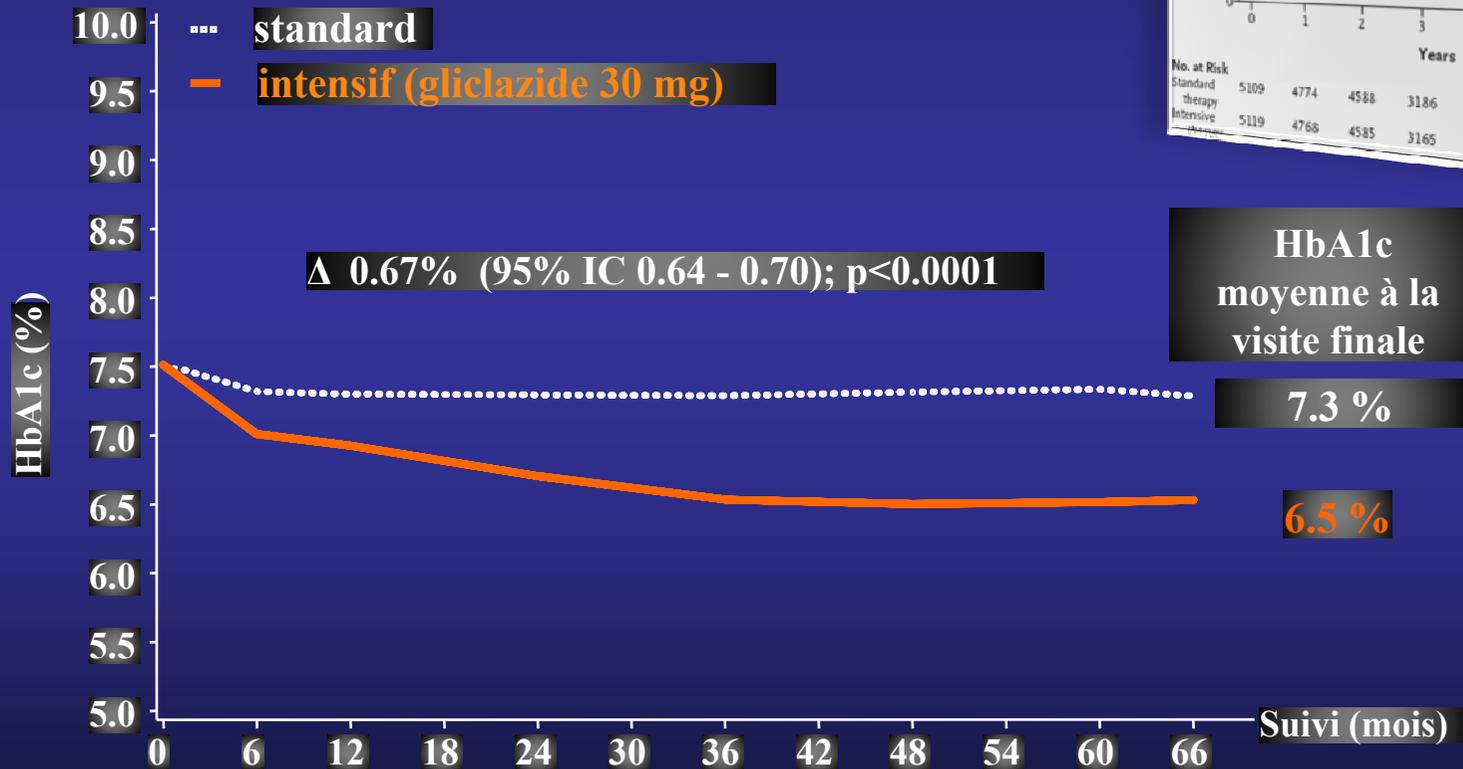
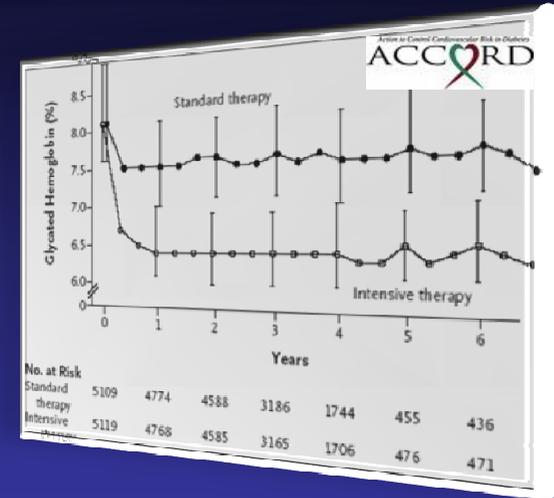
HbA1c



7.3%

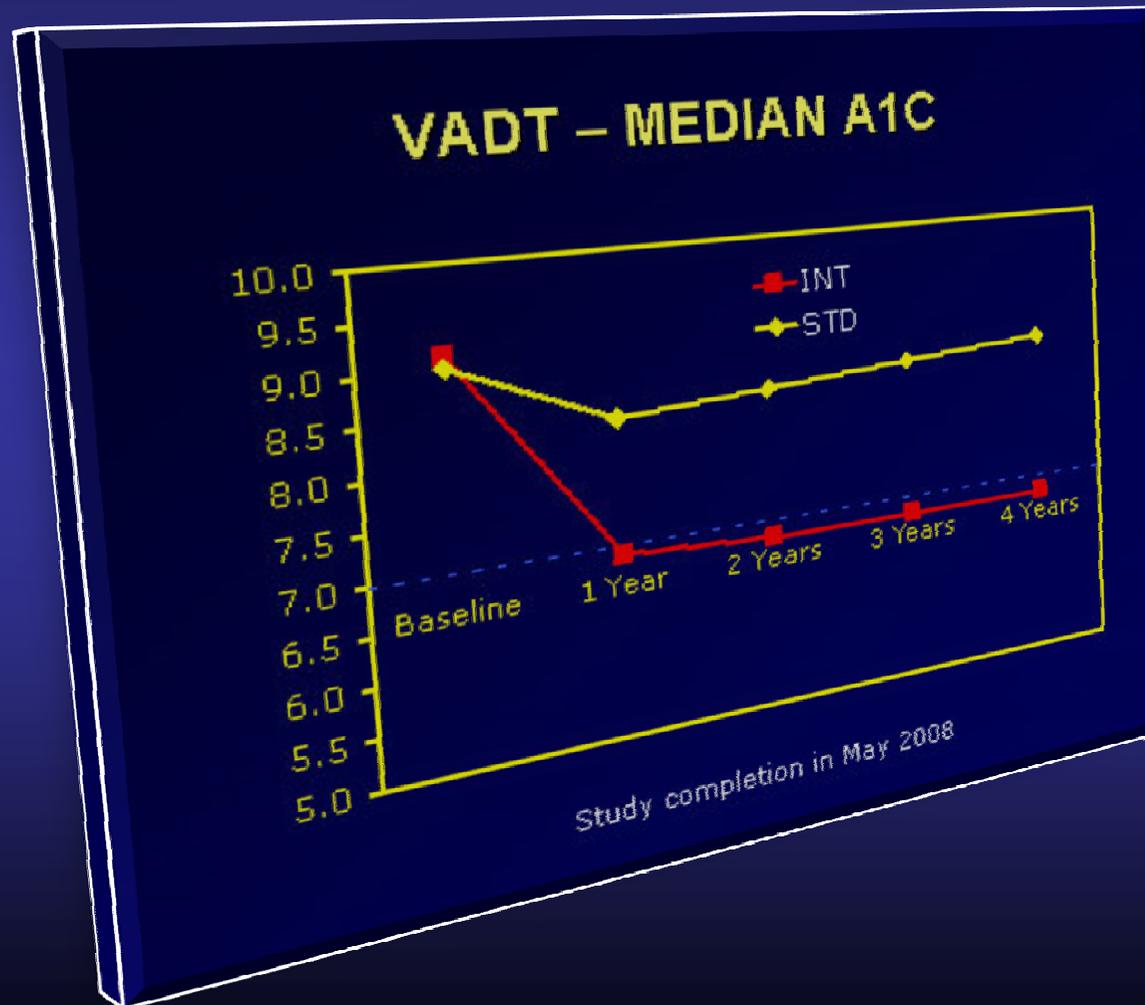
6.5%

HbA1c



ADVANCE collaborative group. N Engl J Med Jun 2008;358:2560-72

HbA1c



VADT

Résultats sur le contrôle glycémique

HbA1c médiane
après 4 ans de traitement :

- Bras contrôle standard : 8,4%
- Bras contrôle intensif : 6,9%

Contrôle glycémique: quelle intensité ?

HR : Hazard Ratio. Vs : groupe intensif *versus* groupe standard
 (*) Critère combinant les décès d'origine cardio-vasculaire, les infarctus non mortels et les AVC non mortels dans ACCORD et ADVANCE et élargi à tous les événements cardio-vasculaires majeurs («MACE») dans VA-Diabetes.

ACCORD
(n=10.251)

ADVANCE
(n=11.140)

VA-Diabetes
(n=1.791)

	ACCORD (n=10.251)	ADVANCE (n=11.140)	VA-Diabetes (n=1.791)
Suivi médian (années)	→ 3,5	5,0	6,2
Critère CV composite primaire (*) (%)	6,9 vs 7,2	10,0 vs 10,6	25,9 vs 29,3
HR (p)	0,90 (p=0,16)	0,94 (p=0,32)	0,87 (p=0,12)
Décès toutes causes (%)	5,0 vs 4,0	8,9 vs 9,6	?
HR (p)	1,22 (p= 0,04)	0,93 (p=0,28)	1,07 (NS)
Décès d'origine cardio-vasculaire (%)	2,6 vs 1,8	4,5 vs 5,2	1,7 vs 2,1
HR (p)	1,35 (p=0,02)	0,88 (NS)	1,25 (p= 0,36)
Infarctus non mortels (%)	3,6 vs 4,6	2,7 vs 2,8	6,3 vs 6,1
HR (%)	0,76 (p=0,004)	0,98 (NS)	?
AVC non mortels (%)	1,3 vs 1,2	3,8 vs 3,8	?
HR (%)	1,06 (p=0,74)	1,00 (NS)	?

Contrôle glycémique: quelle intensité ?

Vs : groupe intensif *versus* groupe standard

(*) avec en fonction du protocole même de l'étude 91 % *versus* 2 % de gliclazide à libération modifiée et 3% *versus* 60 % d'autres sulfamides/glinides dans les groupes intensif *versus* témoin, respectivement.

(**) pourcentage de patients traités par rosiglitazone.

	ACCORD (n=10.251)	ADVANCE (n=11.140)	VA-Diabetes (n=1.791)
Traitement fin d'étude			
Insuline (%)	77 vs 55	41 vs 24	90 vs 74
Metformine (%)	95 vs 87	74 vs 67	60 vs 55
Sulfamides/glinides (%)	87 vs 74	94 vs 62 (*)	55 vs 45
Glitazones (%)	92 vs 58	17 vs 11	72 vs 62(**)
Statines (%)	88 vs 88	46 vs 48	86 vs 83
Aspirine (%)	76 vs 76	57 vs 55	94 vs 91

IMPORTANT

Hypoglycémies sévères requérant l'assistance d'un tiers

Étude	Fin	Duré Ans	Type de patients	HbA1c finale Bras conventionnel	HbA1c finale Bras Intensif	Hypoglycémies Bras Conventionnel	Hypoglycémies Bras intensif
UKPDS	1998	10 +	Nouveau diagnostic	7,9 %	7,0 %	0,7 %/an	1,4-1,8 %/an (Ins -SU)
PRO-active	2005	3	Haut risque CV	7,5 %	6,9 %	0,14 %/an	< 0,25 %/an
ADOPT	2006	4+	Diagnostic récent	-	6,9-7,4 %	-	< 0,2 %/an
Steno-2	2006	13,3	+ micro-albuminurie	8,0 %	7,7 %	~1 %/an	~1%/an
4T	2007	1+	Pas insuline, diagnostic > 1 an	-	7,2-7,6 %	-	0 %/an
ACCORD	2008	3,5+	Haut risque CV Agé	7,5 %	6,4 %	1,4 %/an	4,6 %/an
ADVANCE	2008	5+	Haut risque CV Agé	7,3 %	6,5 %	0,4 %/an	0,7 %/an
VADT	2008	6+	Haut risque CV Agé	8,4 %	6,9 %	~1,6 %/an	~4 ? %/an

Contrôle glycémique: quelle intensité ?

	ACCORD (n=10.251)	ADVANCE (n=11.140)	VA-Diabetes (n=1.791)
Hypoglycémie(s) sévère(s), %	10.5 vs. 3.5* p<0.001	2.7 vs. 1.5* p<0.001	21.1 vs. 9.7*
Prise de poids, kg	+3.5 vs. +0.4* 28% > +10kg	0.0 vs. -1.0*	NA

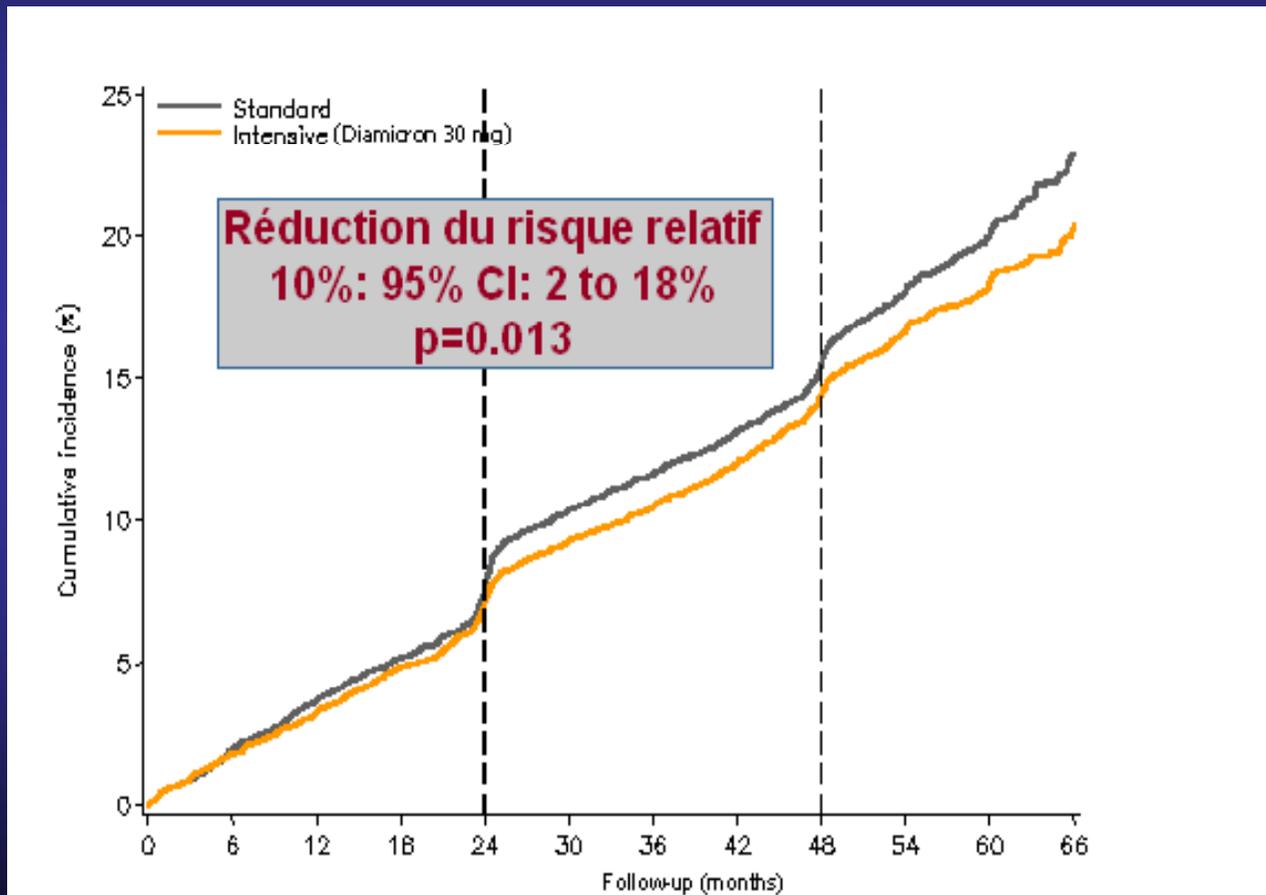


Conclusions

- **Un objectif glycémique strict (HbA1C: 6%) n'améliore pas les complications macrovasculaires du diabète (sauf IDM non fatals)**
- **Un objectif glycémique strict (HbA1C: 6%) augmente la mortalité totale et cardiovasculaire**
 - Causes ... ? Hypoglycémies ? Poids ?
Rapidité de la baisse glycémique (4 mois)?
Associations médicamenteuses ?(Ins + SU + TZD + Met)
- **Un traitement intensif s'accompagne d'une augmentation des hypoglycémies sévères et d'une prise de poids**
- **↑ bénéfice du traitement intensif dans certains sous-groupes de patients : prévention primaire CV et HbA1C<8%**

Etude ADVANCE bras glycémie

Un résultat positif sur le critère primaire
macro et microvasculaire



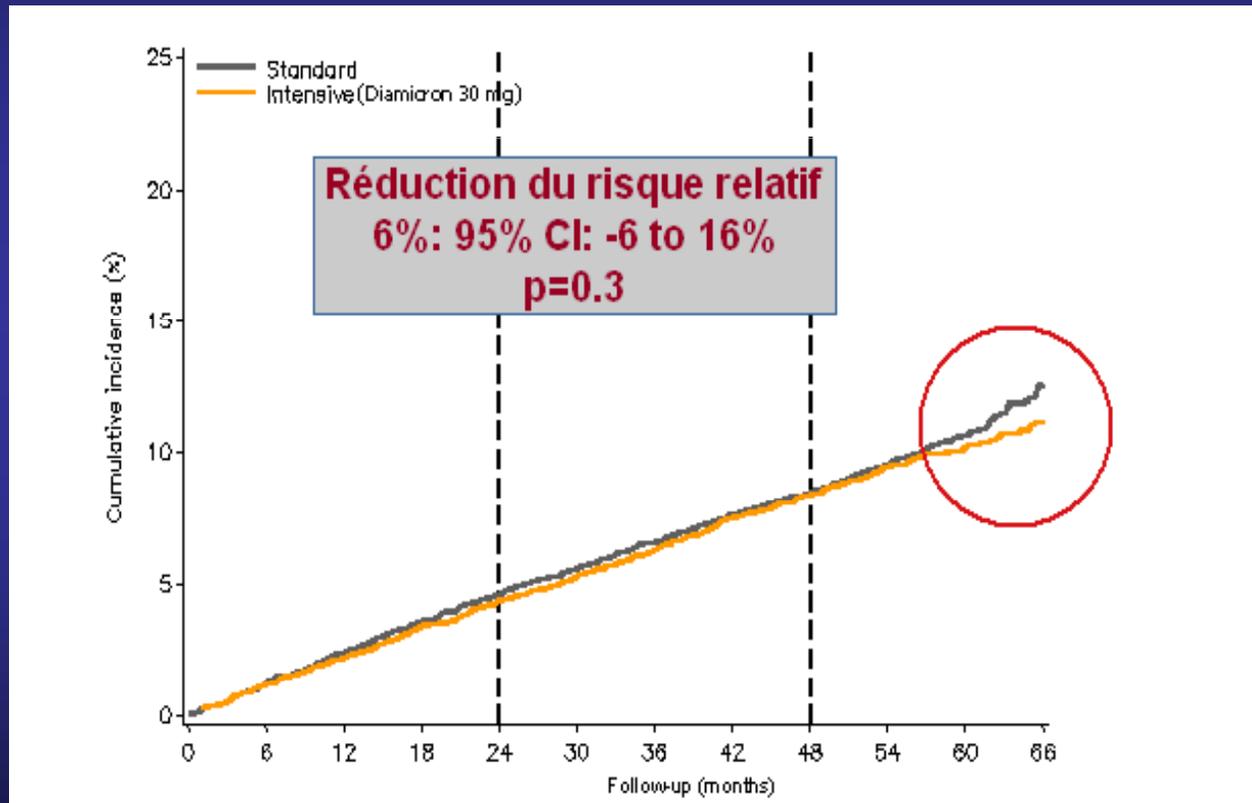
- 10 %

ADVANCE collaborative group.
N Engl J Med
Juin 2008;358:2560-72

Effets consistants dans tous les différents sous groupes de patients

Etude ADVANCE bras glycémie

Des événements majeurs
macrovasculaires réduits (NS)



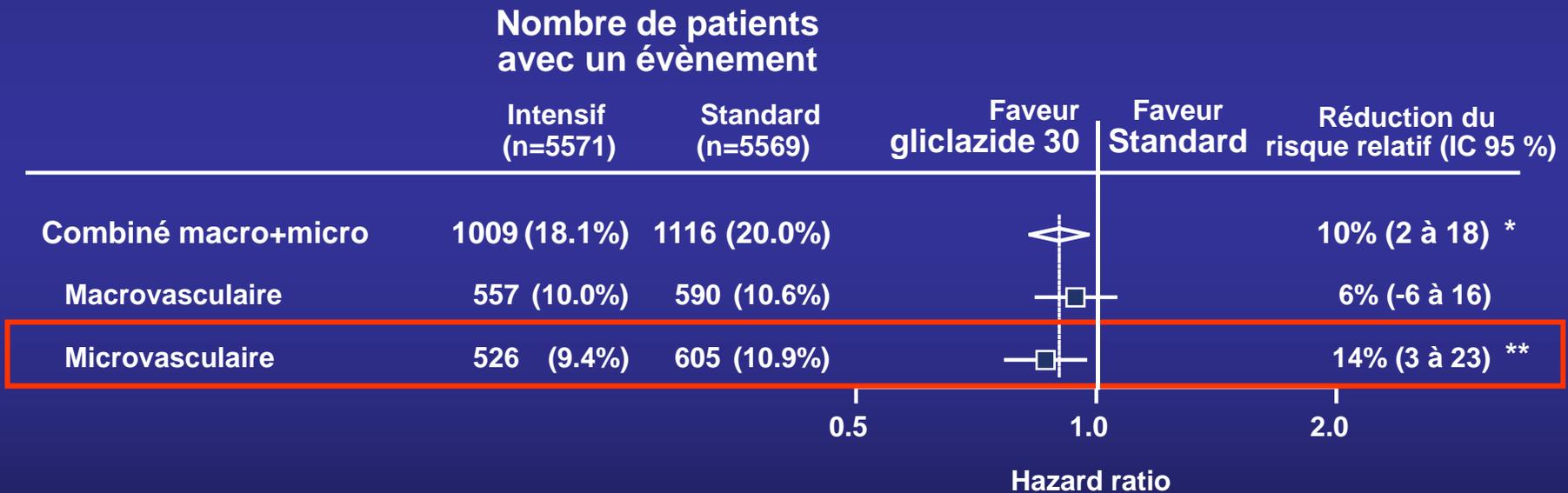
-6 %
NS

Réduction de la mortalité cardiovasculaire : -12% p=0.12

ADVANCE collaborative group. N Engl J Med Jun 2008;358:2560-72

Etude ADVANCE bras glycémie

Des événements majeurs significativement réduits



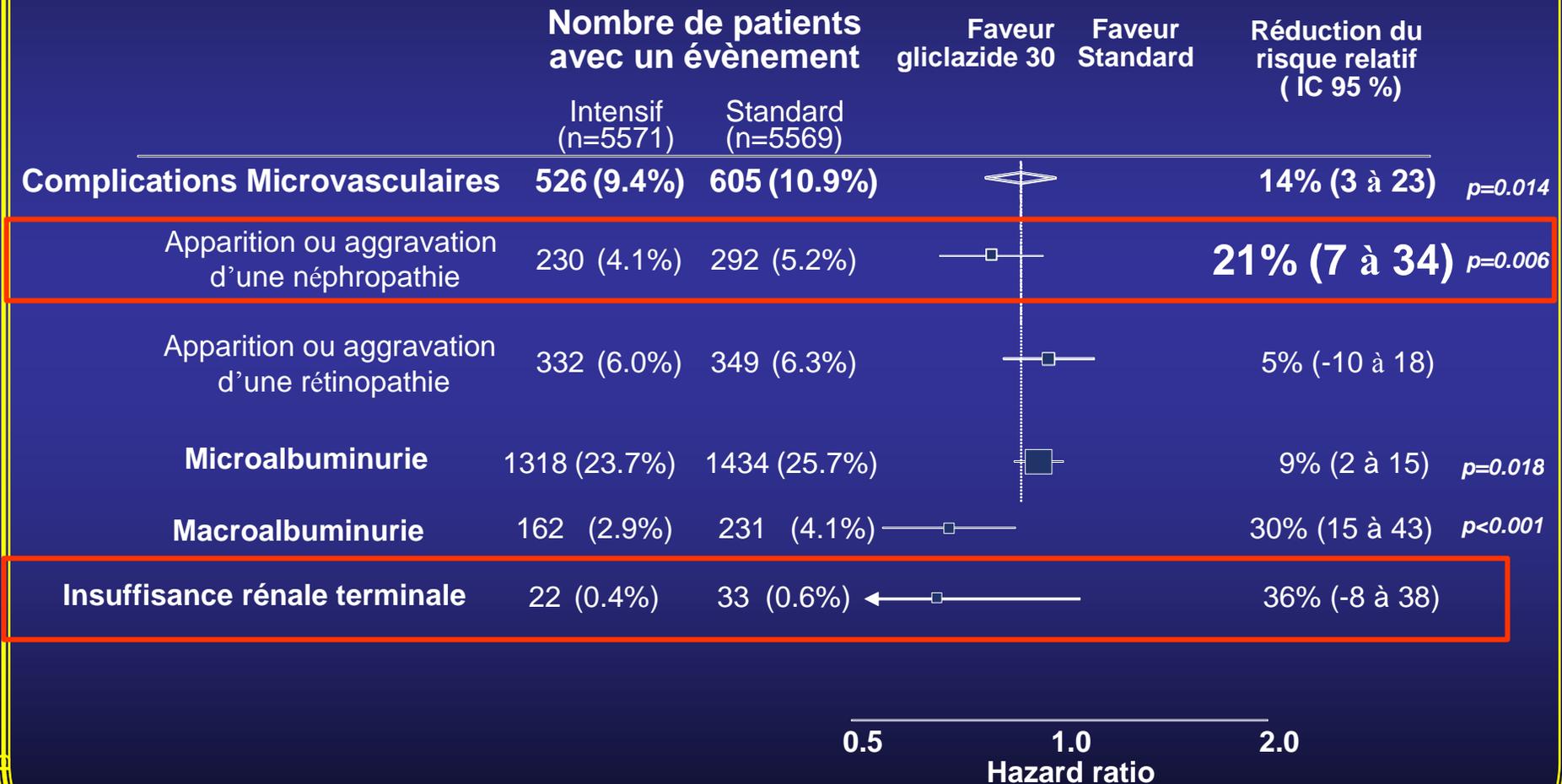
*p = 0.013

**p = 0.014

ADVANCE collaborative group. N Engl J Med Juin 2008;358:2560-72

Etude ADVANCE bras glycémie

Des événements rénaux significativement réduits



Conclusions



Le traitement intensif à base de gliclazide 30 mg :

- **Permet de réduire significativement de 10% le critère primaire (i.e. : les complications macro et microvasculaires du diabète)**
- **En particulier, protège la fonction rénale (réduction de 21% des évènements rénaux et de 30% de la protéinurie)**
- **Montre une tendance positive et cliniquement pertinente sur la réduction des évènements macrovasculaires (6%) et en particulier sur les décès cardiovasculaires (12%) ... mais NS**

Avec l'atteinte de l'objectif thérapeutique de 6.5% d'HbA1c

Et avec une excellente tolérance : faible taux d'hypoglycémies et neutralité pondérale

VADT

Conclusions

En ce qui concerne les critères macrovasculaires, l'étude n'a pas réussi à atteindre son objectif primaire.

Le taux d'événements cardiovasculaires majeurs a été identique dans les deux groupes avec un hazard ratio de 0,87 (IC à 95% = 0,73 à 1,04).

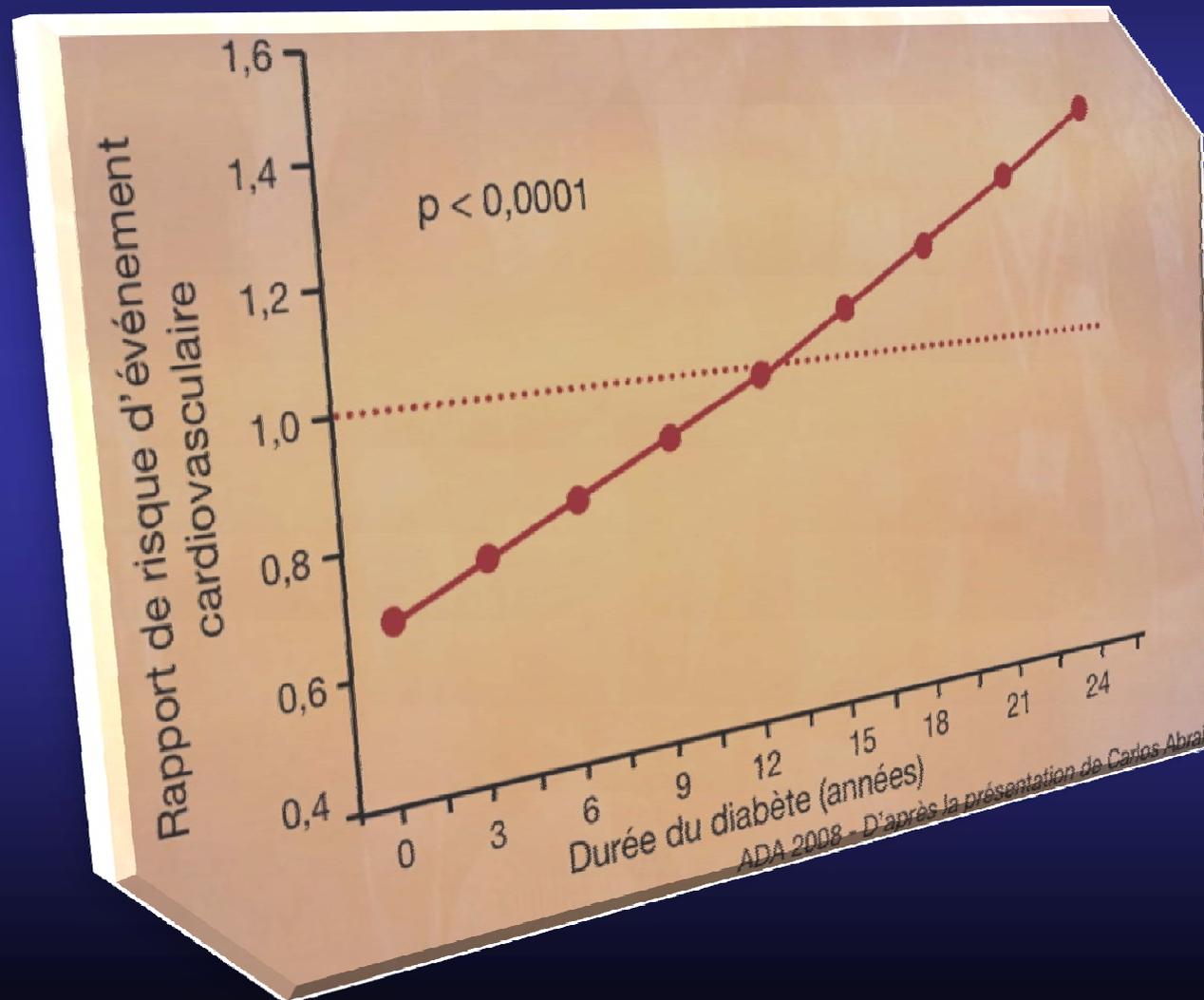


Table 1. Primary events

Primary event	Standard (%)	Intensive (%)	<i>p</i>
Myocardial infarction	6.3	6.1	0.80
Coronary heart failure	5.6	5.3	0.78
Coronary revascularisation	9.7	7.8	0.17
Amputation	0.8	0.4	0.37
Peripheral revascularisation	1.2	1.3	0.82
Stroke	3.1	2.0	0.4
Cerebral revascularisation	1.2	0.9	0.5
Inoperable coronary heart disease	0.6	1.1	0.19
Cardiovascular death	1.7	2.1	0.47
Any primary endpoint	29.3	25.9	0.12

VADT

Relation entre l'ancienneté du diabète et le risque d'événements cardiovasculaires



VADT

Facteurs prédictifs de mortalité C-V

Par ordre décroissant d'importance

1. **HYPOGLYCÉMIES SÉVÈRES (HR = 4.0 ; p = 0.01)**
2. **ANTÉCÉDENTS CARDIO-VASCULAIRES (HR = 3.1 ; p < 0.01)**
3. **DURÉE CONNUE D'ÉVOLUTION DU DIABÈTE (HR = 2.1 ; p < 0.01)**
4. Taux d'HbA1c obtenu durant l'étude (HR = 1.2 ; p = 0.02)

VADT

VADT microvasculaire Veterans Affairs Diabetes Trial

Microvascular and Neuropathy Results

D'après la présentation de Carlos Abraira (Miami)
à l'EASD 2008

Résultats sur la néphropathie

- Le déclin de la fonction rénale a été similaire entre les deux bras de traitement
- La sévérité de la pathologie rénale (doublement de la créatinine, créatininémie > 3 mg/dl, insuffisance rénale terminale) n'a pas été influencée par le contrôle glycémique
- La dégradation d'une fonction normale ou la progression d'une microalbuminurie vers une protéinurie n'a pas été différente
- Il y a eu une réduction significative de la dégradation d'une fonction rénale normale vers une microalbuminurie ou une macroalbuminurie en cas de contrôle glycémique intensif, 38% vs 31% (p = 0,02)

Résultats sur la rétinopathie

- Pas de différence sur les procédures oculaires : laser, cataracte, extraction et vitrectomie
- Pas de différence sur la rétinopathie diabétique proliférative ou l'œdème maculaire
- Pas de différence sur les nouveaux cas de rétinopathie
- Différence à la limite de la significativité sur la progression de la rétinopathie de palier 2 en faveur du traitement intensif : 22% vs 17%, p = 0,07

ukpds-ptm

UKPDS
10 ans après
Quels effets de l'amélioration du
contrôle glycémique et de la pression
artérielle 10 ans après la fin de l'étude ?

D'après la présentation de Rury Holman (Oxford)
à l'EASD 2008

ukpds-ptm

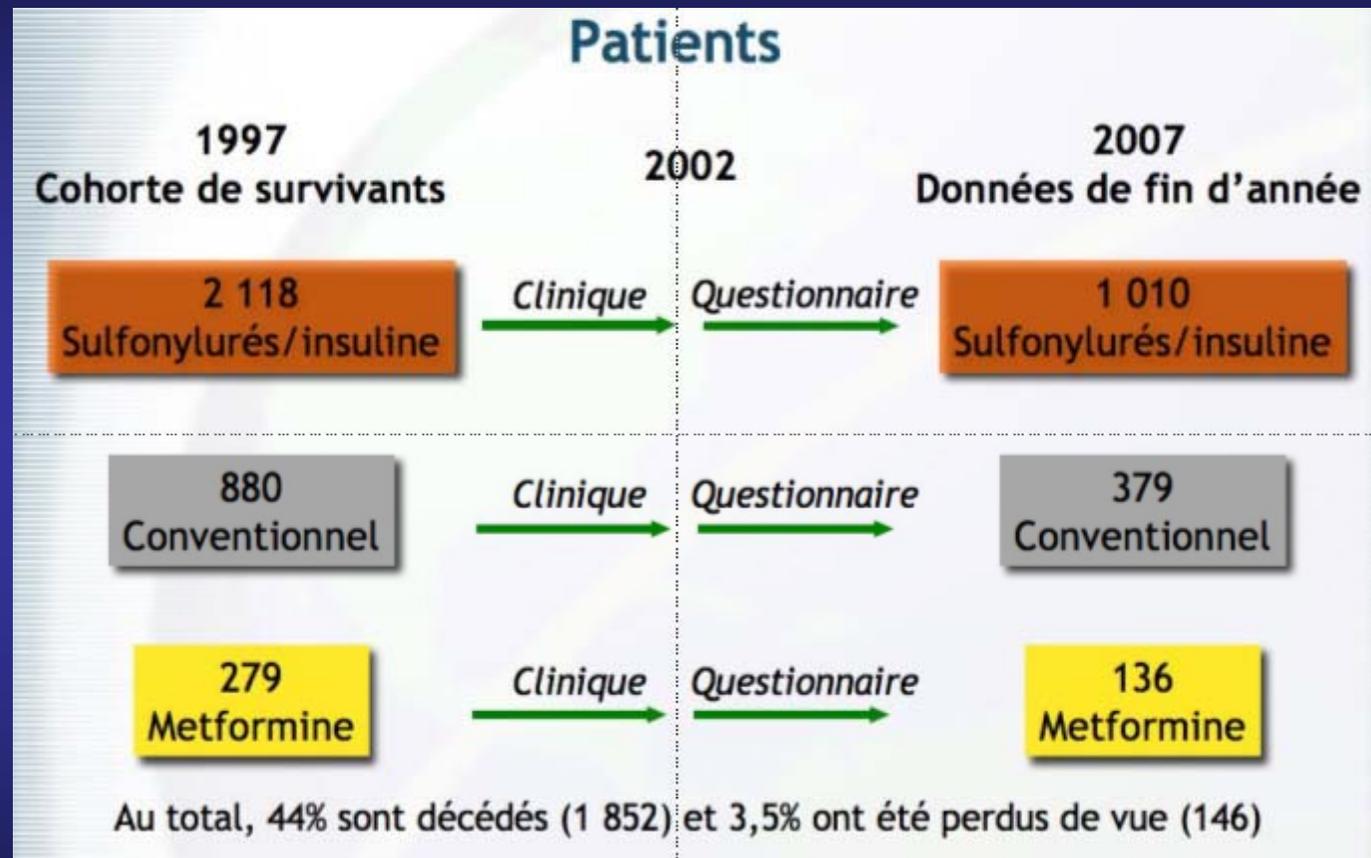
- **Essai d'intervention de 20 ans (1977-1997)**
 - 5 102 patients avec un diabète de type 2 récemment diagnostiqué recrutés entre 1977 et 1991
 - Suivi médian de 10 ans, allant de 6 à 20 ans
 - Résultats présentés au congrès de l'EASD en 1998 à Barcelone
 - **Un suivi post-essai de 10 ans (1997-2007)**
 - Suivi annuel de la cohorte de survivants
 - Basé sur la clinique pendant les 5 premières années
 - D'après un questionnaire pour les 5 dernières années
- Suivi médian total de 17 ans, allant de 16 à 30 ans**

ukpds-ptm

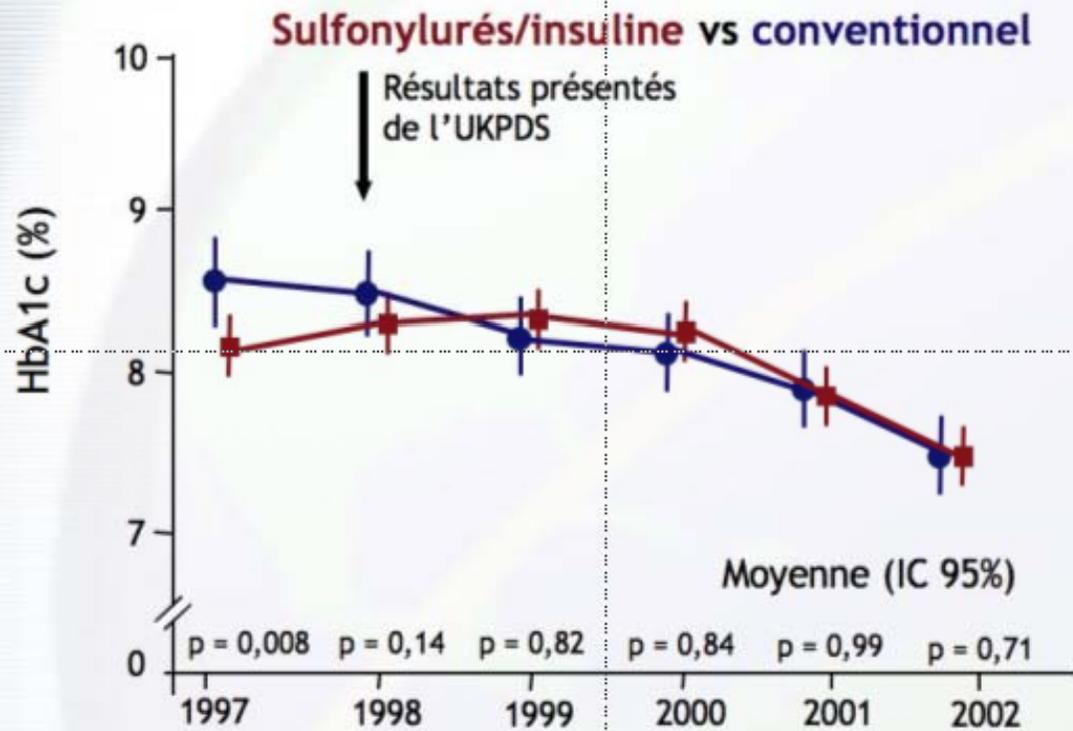
Protocole de suivi post-essai

- A la fin de l'essai, les patients ont été adressés à leur médecin traitant pour la prise en charge de leur diabète
- Il n'y a eu aucune tentative pour les maintenir dans des groupes randomisés ou pour influencer leur traitement
- De 1997 à 2002
 - Les patients ont été vus annuellement dans les cliniques de l'UKPDS pour une collecte standardisée des données cliniques et biologiques
- De 2002 à 2007
 - Les critères d'évaluation ont été recueillis à l'aide de questionnaires envoyés aux patients et à leurs médecins
- Tous les critères primaires ont été évalués de la même façon par le même Comité d'évaluation que pendant l'essai

ukpds-ptm



Modifications post-essai de l'HbA1c





ukpds-ptm

Maintien du bénéfice d'un contrôle glycémique précoce : la mémoire glycémique

Suivi médian post-essai de 8,5 ans

Critères d'évaluation		1997	2007
N'importe quel critère lié au diabète	<i>RRR</i>	12%	9%
	<i>P</i>	0,029	0,040
Maladie microvasculaire	<i>RRR</i>	25%	24%
	<i>P</i>	0,0099	0,001
Infarctus du myocarde	<i>RRR</i>	16%	15%
	<i>P</i>	0,052	0,014
Mortalité toutes causes	<i>RRR</i>	6%	13%
	<i>P</i>	0,44	0,007

RRR : Réduction du risque relatif

ukpds-ptm

Absence d'effet d'un contrôle précoce de la pression artérielle

Suivi médian post-essai de 8,5 ans

Critères d'évaluation		1997	2007
N'importe quel critère lié au diabète	<i>RRR</i>	24%	7%
	<i>P</i>	0,0046	0,31
Maladie microvasculaire	<i>RRR</i>	37%	16%
	<i>P</i>	0,0092	0,17
Infarctus du myocarde	<i>RRR</i>	21%	10%
	<i>P</i>	0,13	0,35
Mortalité toutes causes	<i>RRR</i>	18%	11%
	<i>P</i>	0,17	0,18

RRR : Réduction du risque relatif

ukpds-ptm

UKPDS, 10 ans après Conclusions

- Malgré la perte rapide de la différence de contrôle glycémique, une réduction continue du risque microvasculaire et l'apparition d'une réduction du risque d'infarctus et de décès toute cause a été observé durant les 10 ans du suivi post-étude
- Les bénéfices dans le groupe amélioration de la pression artérielle n'ont pas été maintenus lorsque la différence de pression artérielle a été perdue à la fin de l'étude. L'amélioration précoce de la PA était associée à une réduction des risques de complications mais doit être maintenue pour que les bénéfices se prolongent

Contrôle glycémique : quelle intensité ?

Conclusions

- Individualisé
 - Parce que le diabète de type 2 varie d'un individu à l'autre, évolue avec le temps, et engendre différents types de complications
- Précoce
 - Afin d'éviter l'effet de « mémoire hyperglycémique » (quand un mauvais contrôle précoce de la maladie entraîne des complications tardives)
- Suffisamment intensif
 - Pour minimiser les complications sans causer d'hypoglycémies (tendre vers la normale mais avec une marge de sécurité thérapeutique adéquate)
- Praticable
 - Pouvant être réalisé en toute sécurité sans contrainte excessive pour le patient
- Intégré
 - Dans le cadre d'une stratégie de prise en charge globale afin de réduire le risque de complications cardiovasculaires (en contrôlant la pression artérielle, les lipides, la coagulation)

Un diabétique bien traité a une hémoglobine glyquée < 7 %, un cholestérol LDL < 100 mg/dl, un cholestérol HDL > 40 si c'est un homme et > 50 mg/dl si c'est une femme. Il essaie d'avoir un poids le plus normal possible, une tension artérielle < 130/80 mm de Hg Et... il ne fume pas.



**LOWER ... IS IT REALLY BETTER ?
THE BEST WAY IS TO TARGET
ALL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS**