

# **Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical.**

Hemmingsen B. et coll. BMJ 2011;343:d6898 doi: 10.1136/bmj.d6898

Article revu par Claude Ben Slama

## **Le contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2 : revue systématique avec méta analyse et essai d'analyse séquentielle des essais cliniques randomisés.**

### **Résumé**

Cette méta-analyse a revu les données de 14 essais randomisés comparant les effets d'un contrôle « intensif » de la glycémie ( $HbA_{1c} < 7\%$  et/ou glycémie à jeun  $< 6,6$  mmol/l) à ceux d'une prise en charge plus « conventionnelle », chez des diabétiques de type 2. L'ensemble des essais inclus dans cette méta-analyse a réuni 28 614 participants. (15 269 dans le groupe intensif et 13 345 dans le groupe conventionnel).

Sur le plan statistique, cette méta analyse a déterminé les risques relatifs de différents évènements mais a aussi réalisé des analyses séquentielles afin de détecter ou de rejeter un effet de l'intervention pour obtenir une réduction du risque relatif de 10% (avec un risque d'erreur de 20%) : cette réduction du risque relatif de 10% équivaut à un nombre de patients nécessaire à traiter d'environ 100 patients.

Le contrôle intensif ne modifie pas significativement le risque de décès de toutes causes (risque relatif RR : 1,02 ; intervalle de confiance à 95 % IC : 0,91 à 1,13) ni la mortalité de cause cardiovasculaire (1,11 ; 0,92 à 1,35).

L'analyse séquentielle rejette toute réduction de plus de 10 % de la mortalité toutes causes et conclut à une insuffisance des données concernant la mortalité cardiovasculaire.

Le risque d'infarctus non fatal pourrait être diminué (RR : 0,85 ; IC : 0,76 à 0,95,  $p = 0,004$ ), mais l'analyse séquentielle ne permet pas de confirmer un taux d'efficacité de plus de 10 %.

Le contrôle intensif paraît réduire le risque de complications microvasculaires (RR : 0,88 ; IC : 0,79 à 0,97,  $p = 0,01$ ) mais, là aussi, l'analyse séquentielle ne permet pas de confirmer un taux d'efficacité de plus de 10 %.

En revanche, le risque d'hypoglycémie sévère est quant à lui parfaitement établi pour les patients soumis au contrôle intensif (RR : 2,39 ; IC : 1,71 à 3,34) et l'analyse séquentielle confirme une augmentation de 30 % de ce risque.

### **Commentaires**

Déjà en 2010 ; un article du Lancet nous avait mis la puce à l'oreille (*Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al. Lancet 2010; 375: 481–89.*). Il suggérait que la valeur cible optimale d'HbA1c dans le diabète de type 2 était comprise entre 7 et 8%. Il s'agissait d'une étude observationnelle sur environ 48 000 diabétiques, âgés de plus de 50 ans et suivis en médecine générale au

Royaume-Uni, chez qui le traitement avait été intensifié par leur médecin. Le résultat était sans appel : la mortalité était associée à l'HbA1c sous traitement et elle dessinait une courbe en U, avec le point le plus bas de mortalité pour une HbA1c médiane à 7,5%. Les HbA1c les plus basses étaient associées à une surmortalité de 52% et les HbA1c les plus élevées à une surmortalité de 79%.

On retrouvait par ailleurs la surmortalité habituellement observée chez les patients sous insuline vs ADO (diabète plus ancien, complications, moins bon équilibre...), mais le profil de la courbe en U était le même, ce qui suggérait que ce profil de risque était indépendant du traitement.

Donc, après l'étude observationnelle de 2010 dans le Lancet, voici une méta analyse de 14 essais randomisés dans le BMJ : de quoi satisfaire les adeptes des essais randomisés comme ceux des études observationnelles ! Mais les conclusions de ces 2 revues sont les mêmes : trop baisser la glycémie n'est pas utile et peut être dangereux.

Les recommandations pour la prise en charge du diabète de type 2, qui préconisent de maintenir l'hémoglobine glyquée à un niveau inférieur à 7 % se basent principalement sur les résultats de l'étude UKPDS.

Mais les travaux menés par la suite ne sont pas parvenus à confirmer ces résultats et le doute a culminé avec l'arrêt prématuré de l'étude ACCORD pour cause d'augmentation de la mortalité totale et de la mortalité de cause cardiovasculaire dans le bras intensif.

Finalement la seule «évidence» qui ressort de cette méta-analyse de Hemmingsen B. et coll est le risque élevé d'hypoglycémies sévères que fait courir aux patients un contrôle glycémique intensif. Ce contrôle intensif mobilise pourtant beaucoup d'énergie de la part du patient et de ressources de la part du système de soin. Il ne doit pas faire oublier la valeur sûre que constitue la maîtrise des autres facteurs de risque, les lipides et l'hypertension, maîtrise qui, elle, a bien fait la preuve de son efficacité sur la mortalité.