

# Mieux traiter le diabète permet-il de vivre plus longtemps ?

**André J. Scheen,  
Jean-Christophe Philips**

Service de Diabétologie,  
Nutrition et Maladies  
métaboliques,  
Département de Médecine,  
C.H.U. Sart Tilman, Liège,  
B-4000 Liège, Belgique.  
Tél. : 32-4-3667238  
Fax : 32-4-3667068  
E-mail :  
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

**Correspondance :**

André J. Scheen,  
Département de Médecine,  
C.H.U. Sart Tilman, Liège,  
B-4000 Liège, Belgique.  
E-mail :  
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

**Mots clés :**

Mortalité cardio-vasculaire,  
Diabète de type 1,  
Diabète de type 2,  
Contrôle glycémique,  
Approche multirisques

**L**e diabète sucré, qu'il soit de type 1 [1] ou de type 2 [2], s'accompagne d'une diminution de l'espérance de vie, avec un risque relatif de décès prématuré au moins multiplié par 2 par comparaison à une population non diabétique appariée. Il s'agit donc là d'un défi majeur pour les soignants. Cette mortalité prématurée s'expliquait jadis par la survenue de complications aiguës, qu'elles soient métaboliques (acidocétose, par exemple) ou infectieuses (bactériennes, notamment). Maintenant, ce sont essentiellement les complications chroniques de la maladie, principalement les accidents coronariens et cérébro-vasculaires et, dans une moindre mesure, l'insuffisance rénale terminale qui grèvent le pronostic vital des patients diabétiques [1-3].

Dans le diabète de type 1, il est admis que l'hyperglycémie joue un rôle capital dans le pronostic. Le moyen le plus classique d'appréhender la qualité du contrôle glycémique est la mesure du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c). Cette dernière valeur donne une estimation globale qui intègre à la fois la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale. Elle est corrélée non seulement au risque de complications microangiopathiques, mais aussi à celui de maladies cardio-vasculaires [4]. Il n'est cependant pas encore établi si les deux composantes jouent un rôle équivalent dans le pronostic des patients diabétiques. Certaines observations suggèrent, en tout cas, que l'hyperglycémie post-prandiale pourrait être plus délétère sur le plan cardio-vasculaire que l'hyperglycémie à jeun, car elle serait associée à

un stress oxydant plus élevé [5]. La variabilité de la glycémie pourrait aussi jouer un rôle. Il conviendra, par ailleurs, d'éviter les effets indésirables iatrogènes, dont les hypoglycémies sévères qui peuvent, sans doute, être responsables de morts subites, même si cela reste assez exceptionnel [6].

Dans le diabète de type 2, la situation est encore plus complexe. En effet, outre le rôle néfaste de l'hyperglycémie chronique (avec les mêmes interrogations que dans le diabète de type 1), il ne fait aucun doute que des facteurs de risque cardio-vasculaire fréquemment associés jouent un rôle majeur dans la réduction de l'espérance de vie des personnes atteintes par cette maladie. C'est certainement le cas pour l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'agrégabilité plaquettaire. Dès lors, espérer améliorer le pronostic vital de ces patients, dont près de deux tiers décèdent d'une maladie cardio-vasculaire, implique une prise en charge globale multirisques plutôt qu'une vue trop glucocentrique [7]. Dans cette population, généralement plus âgée, il convient également d'éviter la survenue d'hypoglycémies graves sous peine d'aggraver le risque de décès, en particulier d'origine cardio-vasculaire, des individus. L'hypoglycémie est, en effet, bien connue pour entraîner une riposte adrénergique, ce qui accroît brusquement le travail cardiaque et peut faire décompenser une ischémie silencieuse [6]. La nouvelle donne du traitement du diabète de type 2 doit donc satisfaire à ces deux exigences, à savoir un meilleur contrôle glycémique tout en évitant les hypo-

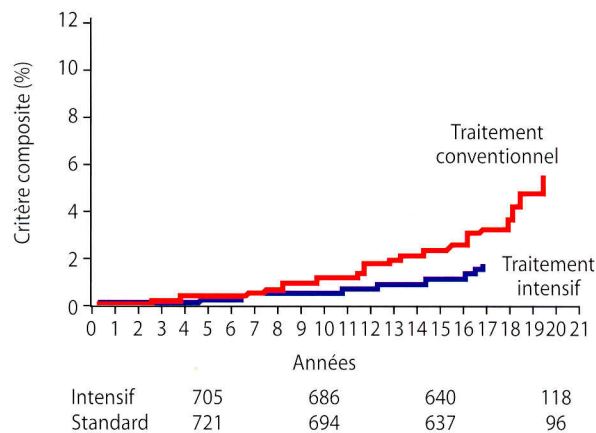


glycémies graves, d'une part, et une prise en charge globale ciblant simultanément tous les facteurs de risque cardio-vasculaire, et non seulement l'hyperglycémie, d'autre part [8].

Le but du présent article est de tenter de répondre à la question posée, à savoir si mieux traiter le diabète permet de vivre plus longtemps. Compte tenu des particularités des deux types de diabète, nous envisagerons successivement la situation du diabète de type 1, puis celle du diabète de type 2. Dans ce dernier cas, nous séparerons la problématique en distinguant les effets escomptés sur le pronostic vital d'un meilleur contrôle glycémique et ceux que l'on peut attendre d'une approche globale multirisques.

## Effets d'un meilleur contrôle glycémique dans le diabète de type 1

La célèbre étude américaine DCCT (« *Diabetes Control and Complications Trial* ») a comparé deux groupes de patients diabétiques de type 1, l'un traité de façon conventionnelle (une ou deux injections d'insuline par jour) et l'autre traité de façon intensive (au moins 3 injections d'insuline par jour ou pompe portable à insuline). La différence d'HbA1c a été, approximativement, de 2 % (diminution de 9 % à 7 %, environ, avec l'intensification du traitement) entre les deux groupes tout au long du suivi de 6,5 années. Ce meilleur contrôle glycémique a permis d'obtenir une remarquable diminution, de quelque 50 %, de l'apparition ou de l'aggravation des lésions de microangiopathie, en particulier de la rétinopathie et de la néphropathie [9]. Compte tenu du relatif jeune âge de la population étudiée, les événements macrovasculaires et les décès ont été rares, sans différence significative entre les deux groupes. L'essai interventionnel DCCT s'est poursuivi par l'étude observationnelle EDIC (« *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* ») [10]. La dernière analyse de ce programme rapporte les résultats après un long suivi, de 17 années en moyenne [11].



**Figure 1.** Incidence cumulée des infarctus non mortels, des accidents vasculaires cérébraux et des décès d'origine cardio-vasculaire (critère composite) dans les deux bras intensif versus conventionnel de l'étude interventionnelle DCCT prolongée par l'étude observationnelle EDIC chez des patients diabétiques de type 1 (adapté de la référence 11).

Il apparaît que la période de meilleur contrôle glycémique obtenu pendant les premières 6 années avec le traitement insulinaire intensif est encore capable de réduire le risque de néphropathie (microalbuminurie, protéinurie, créatininémie > 2 mg/dl) quelque 11 années après la fin de l'étude DCCT, alors que la différence en HbA1c à ce moment n'est plus que de 0,1 % (non significative) entre les deux groupes analysés. Peut-être encore plus surprenante est la diminution, cliniquement impressionnante et statistiquement significative, de 42 % des événements cardio-vasculaires, quels qu'ils soient, et de 57 % des infarctus du myocarde non mortels, des accidents vasculaires cérébraux et de la mortalité cardio-vasculaire (intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % : 9-63 % ;  $p = 0,02$ ) chez les patients ayant bénéficié initialement du traitement insulinaire intensif (Figure 1). Une analyse détaillée permet de conclure que l'essentiel de la protection cardio-vasculaire observée au bout des 17 ans de suivi s'explique par la réduction des taux d'HbA1c observée durant les 6 premières années d'intervention, et non par de quelconques différences dans le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaires classiques ultérieurement. Ces résultats plaident donc en faveur d'une mémoire de l'hyperglycémie et, inversement, d'une « mémoire thérapeutique » de l'intervention visant à corriger cette hyperglycémie. On peut donc conclure que, dans la population diabétique de type 1, mieux traiter le diabète permet de vivre

plus longtemps. Tout aussi, voire plus important peut-être, cet effort permet de préserver une bien meilleure qualité de vie, en limitant l'apparition et la sévérité des complications dont nombre d'entre elles peuvent être très invalidantes [9, 10].

## Effets d'un meilleur contrôle glycémique dans le diabète de type 2

### United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

Dans l'étude UKPDS, 5 102 patients avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué ont reçu, de façon aléatoire, soit un traitement dit conventionnel (diététique), soit un traitement intensif (sulfamides ou insuline, ou encore metformine chez les sujets en surcharge pondérale). La différence en termes d'HbA1c entre le groupe intensif (moyenne de 7,0 %) et le groupe conventionnel (moyenne de 7,9 %) a été de 0,9 % tout au long de l'essai. A la fin de l'étude, il n'y avait pas de différence significative dans les incidences de décès liés au diabète, de décès toutes causes, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) entre le groupe intensif insuline-sulfamides et le groupe dit conventionnel (régime seul) (Tableau 1) [12]. Par contre, dans le groupe de patients obèses traités par metformine, une diminution significative des décès liés au diabète, des décès toutes causes et



**Tableau 1. Effets de l'intensification du contrôle glycémique avec les sulfamides ou l'insuline. Les données sont analysées à la fin de l'étude UKPDS proprement dite et à la fin de la période d'observation supplémentaire de 10 années. Les résultats sont exprimés en hazard ratio (avec intervalles de confiance à 95 %) par rapport au groupe diabétique témoin traité par régime seul.**

	Fin d'étude UKPDS (1998)	Fin du suivi à 10 ans (2008)
<b>Bras sulfamide-insuline</b>		
Décès liés au diabète	0,90 (0,73-1,10) p = 0,34	0,83 (0,73-0,96) p = 0,01
Décès de toutes causes	0,94 (0,80-1,10) p = 0,44	0,87 (0,79-0,96) p = 0,01
Infarctus du myocarde	0,84 (0,71-1,00) p = 0,052	0,85 (0,74-0,97) p = 0,01
Accident vasculaire cérébral	1,11 (0,81-1,51) p = 0,52	0,91 (0,73-1,13) p = 0,39

**Tableau 2. Effets de l'intensification du contrôle glycémique avec la metformine dans le sous-groupe de patients obèses. Les données sont analysées à la fin de l'étude UKPDS proprement dite et à la fin de la période d'observation supplémentaire de 10 années. Les résultats sont exprimés en hazard ratio (avec intervalles de confiance à 95 %) par rapport au groupe diabétique témoin traité par régime seul.**

	Fin d'étude UKPDS (1998)	Fin du suivi à 10 ans (2008)
<b>Bras metformine</b>		
Décès liés au diabète	0,58 (0,37-0,91) p = 0,017	0,70 (0,53-0,92) p = 0,01
Décès de toutes causes	0,64 (0,45-0,91) p = 0,011	0,73 (0,59-0,89) p = 0,002
Infarctus du myocarde	0,61 (0,41-0,89) p = 0,010	0,67 (0,51-0,89) p = 0,005
Accident vasculaire cérébral	0,59 (0,29-1,18) p = 0,13	0,80 (0,50-1,27) p = 0,35

des infarctus du myocarde a été rapportée par comparaison au groupe conventionnel (Tableau 2) [13]. Cet effet favorable de la metformine sur la mortalité du patient diabétique de type 2 a fortement contribué au fait que ce médicament est maintenant reconnu comme le premier choix pharmacologique indiscutable dans la prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 [14].

A la fin de l'étude (durée médiane de 10 ans), les patients ont été repris en mains par les médecins traitants habituels qui avaient le loisir de proposer le traitement de leur choix, ce qui a conduit rapidement à la disparition de la différence dans le contrôle glycémique observée pendant l'étude elle-même entre le groupe intensif (tendance à être moins bien contrôlé après l'essai) et le groupe conventionnel (amélioration du contrôle grâce à l'implémentation des leçons de l'UKPDS). De la cohorte initiale, 3 277 patients ont été revus de façon annuelle pendant 5 ans dans les centres ayant

participé à l'UKPDS, puis ils ont été interrogés par questionnaire annuellement de la 6<sup>ème</sup> à la 10<sup>ème</sup> année [15].

De façon remarquable, les effets sur la macroangiopathie, en particulier sur les infarctus du myocarde, et sur la mortalité, qui n'atteignaient pas la signification statistique en fin d'étude dans le bras intensif insuline-sulfamides [12], deviennent très significatifs à la fin du suivi supplémentaire de 10 ans (Tableau 1) [15]. Ainsi, les décès toutes causes sont diminués de 13 % (p < 0,01) et ceux liés au diabète sont réduits de 17 % (p < 0,01). Ces résultats plaident, comme dans le DCTT-EDIC chez les patients diabétiques de type 1, pour l'existence d'une « mémoire métabolique », ce qui donne lieu à un héritage à terme chez les patients diabétiques de type 2 bien équilibrés au début de leur maladie [15].

Dans le sous-groupe de patients en surpoids ou obèses traités par metformine, les effets protecteurs vis-à-vis des complications liées au diabète, en particulier les événements coronariens, et

la mortalité totale, déjà observés en fin d'étude [13], ont été confirmés au bout du suivi prospectif supplémentaire de 10 années [12] (Tableau 2) [15]. Ainsi, et de façon quelque peu surprenante, les décès toutes causes restent diminués de 27 % (p < 0,002) et ceux liés au diabète de 30 % (p < 0,01) dans le groupe ayant été traité par metformine au départ, 15 à 20 années auparavant !

### Grandes études récentes ADVANCE, ACCORD, VA-Diabetes

Récemment, plusieurs grandes études se sont intéressées aux effets d'une amélioration du contrôle glycémique sur les complications liées au diabète de type 2, en particulier la morbi-mortalité cardiovasculaire. Trois essais contrôlés, ACCORD [16], ADVANCE [17] et VA-Diabetes [18], ont testé les effets d'un traitement pharmacologique anti-hyperglycémiant intensif (impliquant divers médicaments oraux et l'insuline) sur la morbi-mortalité coronarienne et cérébro-vasculaire, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire et bénéficiant déjà pour la plupart des traitements cardio-protecteurs classiques. Aucune étude n'a montré de différence significative entre le traitement intensif et le traitement standard, malgré une différence en HbA1c allant 0,6 à 1,5 % entre les deux groupes selon les essais [19-21]. Ces résultats confirment donc les résultats de l'étude UKPDS proprement dite [12]. Les trois études n'apportent pas d'arguments pour abaisser le taux d'HbA1c en dessous de 7 % si l'objectif est d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire chez des patients à haut risque ; elles ne permettent cependant pas de spéculer sur ce qu'auraient pu être les résultats dans une population à moindre risque cardio-vasculaire [19-21].

Les études ACCORD [16], ADVANCE [17] et VA-Diabetes [18] ont réactivé le débat concernant le niveau d'HbA1c à atteindre et les moyens pour améliorer le pronostic des patients à risque élevé [4]. En effet, une surmortalité cardio-vasculaire (+ 35 %, p = 0,02), malgré une incidence moindre d'infarctus non mortels (- 24 %, p = 0,004), a été rappor-



**Tableau 3. Comparaison des événements majeurs chez des patients diabétiques de type 2 suivis dans les études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. Les résultats sont exprimés par le hazard ratio (HR) entre le groupe intensif et le groupe standard. Une valeur inférieure à 1 témoigne d'un effet favorable de l'intensification du traitement. NS : non significatif**

	<b>ACCORD (n = 10.251)</b>	<b>ADVANCE (n = 11.140)</b>	<b>VA-Diabetes (n = 1.791)</b>
Suivi médian (années)	3,5	5,0	6,0
Critère CV composite primaire (*)	0,90 (NS)	0,94 (NS)	0,87 (NS)
Décès toutes causes	1,22 (p= 0,04)	0,93 (NS)	1,06 (NS)
Décès d'origine cardio-vasculaire	1,35 (p=0,02) (**)	0,88 (NS)	1,25 (NS)

(\*) 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.  
(\*\*) A noter que, inversement, il existe une réduction significative des infarctus non mortels dans le groupe intensif d'ACCORD (HR = 0,76 ; p=0,004)

tée dans ACCORD, ce qui a contribué à également accroître la mortalité totale de 22 % (p = 0,04) [16] (Tableau 3). Les raisons de cette surmortalité dans le bras intensif glycémique d'ACCORD n'apparaissent pas clairement au vu des analyses *post-hoc* effectuées jusqu'à présent. Deux explications peuvent être avancées sur la base d'arguments indirects. La première est la chute trop rapide du taux d'HbA1c dans les premières semaines à premiers mois de l'intervention intensive dans cette étude ACCORD. Plaide pour cette hypothèse le fait que, dans l'étude ADVANCE [17], la diminution plus lente du taux d'HbA1c n'a pas été accompagnée d'une surmortalité cardio-vasculaire, au contraire (- 12 %, NS), alors que le même niveau d'HbA1c final a été atteint (6,4 %, mais venant de 7,2 % dans ADVANCE *versus* 8,1 % dans ACCORD). La seconde explication est le rôle délétère qu'aurait pu jouer la survenue d'hypoglycémies dans le bras intensif. Plaide pour cette hypothèse le fait qu'un lien entre événements coronariens et hypoglycémies sévères récentes a pu être objectivé dans VA-Diabetes [18]. Les facteurs prédictifs de mortalité cardio-vasculaire dans cette étude sont en effet, par ordre décroissant d'importance, la survenue d'hypoglycémies sévères (hazard ratio ou HR = 4,0 ; p = 0,01), l'existence d'antécédents cardio-vasculaires (HR = 3,1 ; p < 0,01), la durée connue du diabète (HR = 2,1 ; p < 0,01) ; par contre,

le taux d'HbA1c atteint durant l'étude ne joue qu'un rôle plus modeste (HR = 1,2 ; p = 0,02). VA-Diabetes a, par ailleurs, montré que l'intensification du traitement hypoglycémiant, aboutissant à un abaissement significatif du taux d'HbA1c (de 9,4 % à 6,9 %), s'accompagne d'un meilleur pronostic chez les patients avec une durée connue de diabète de type 2 inférieure à une dizaine d'années, mais est grevée d'une incidence accrue de complications chez les sujets avec une durée de diabète supérieure [18]. Or, ce sont déjà ces patients là qui sont les plus malades et les plus exposés à un décès prématuré. Dans cette étude VA-Diabetes, il y avait une tendance, non significative, pour une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire (+ 25 %, p = 0,36), sans aucun effet sur la mortalité totale (+ 6 %, NS), dans le groupe intensif par rapport au groupe témoin [18].

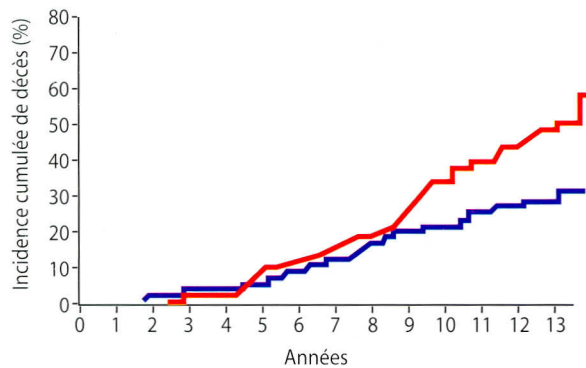
Quoi qu'il en soit, au vu de tous ces éléments, le dernier consensus de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) prône maintenant une valeur cible d'HbA1c < 7 % plutôt que 6,5 %, tout en évitant les hypoglycémies dans toute la mesure du possible [14]. Ceci a été également confirmé dans un document scientifique de synthèse publié récemment par trois sociétés savantes américaines [20]. D'autres essais visant à analyser les effets d'un meilleur

contrôle glycémique sur les complications cardio-vasculaires chez les patients diabétiques de type 2, au début de la maladie (étude ORIGIN) ou à un stade avancé et déjà compliqué d'une pathologie cardio-vasculaire (étude BARI-2D), sont en cours et devraient permettre de répondre à certaines interrogations soulevées par les trois études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes [19, 20]. En attendant ces résultats, il paraît sage d'individualiser le traitement et d'ajuster les objectifs en fonction des caractéristiques de chaque patient [8, 21].

## Effets d'une prise en charge multirisques dans le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie complexe associée à de nombreuses autres comorbidités ou facteurs de risque qui exposent la personne atteinte à un risque accru de maladies cardio-vasculaires. Rappelons que près de deux tiers de cette population vont mourir d'une affection cardio-vasculaire et la moitié environ d'une maladie coronarienne [6]. L'étude Steno-2 est une étude prospective ouverte, en groupes parallèles, dont le critère d'évaluation principal a été un critère combiné comportant les décès de causes cardio-vasculaires, les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non mortels, les procédures de revascularisation et les amputations [22]. Les patients diabétiques de type 2 ont été répartis de façon aléatoire, soit dans un groupe recevant un traitement conventionnel en accord avec les recommandations nationales danoises (n = 80), soit dans un groupe soumis à une thérapie intensive multifactorielle (n = 80). Celle-ci comportait une stratégie par étapes, avec d'abord des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas de non atteinte des objectifs fixés, des traitements pharmacologiques appropriés. Ceux-ci furent centrés sur l'hyperglycémie (objectif : HbA1c < 6,5 %), l'hypertension artérielle (objectif : < 130/80 mm Hg), les dyslipidémies (objectifs : cholestérol total < 175 mg/dl et triglycérides < 150 mg/dl) et la microalbuminurie. Le traitement pharmacologi-





**Figure 2.** Incidence cumulée des décès de toutes causes dans les deux bras intensif versus conventionnel de l'étude interventionnelle Steno-2 prolongée par un suivi observationnel chez des patients diabétiques de type 2 (adapté de la référence 23).

Intensif	80	78	75	72	65	62	57	39
Standard	80	80	77	69	63	51	43	30

que a sensiblement été renforcé dans le groupe intensif. Il n'y avait pas de différence significative dans le traitement antihyperglycémiant (antidiabétiques oraux : 50 versus 38 patients,  $p = 0,15$  ou insuline : 38 versus 34 patients;  $p = 0,94$ ), mais bien dans les médicaments antihypertenseurs, les statines, le traitement par aspirine et les suppléments en vitamines anti-oxydantes et en sels minéraux. La prescription de bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine) a été plus fréquente dans le groupe intensif que dans le groupe conventionnel ( $p < 0,001$ ).

Les diminutions du taux d'HbA1c, des valeurs de pression artérielle systolique et diastolique, des concentrations de cholestérol total et des triglycérides à jeun, et de la microalbuminurie ont été toutes significativement plus prononcées dans le groupe sous traitement intensif que dans le groupe sous traitement conventionnel. Cette meilleure prise en charge intégrée des facteurs de risque a conduit à une réduction considérable de la morbidité liée à la macro- et à la micro-angiopathie après un suivi moyen d'environ 8 années. Ainsi, par comparaison au groupe dit conventionnel, la réduction du risque relatif, ajustée pour différents facteurs de confusion, a été de 53 % pour les maladies cardio-vasculaires, de 61 % pour la néphropathie, de 58 % pour la rétinopathie et de 63 % pour la neuropathie autonome ( $p < 0,001$ ).

Les résultats d'un suivi à plus long terme de cette étude Steno-2 ont été publiés plus récemment et sont particulièrement intéressants en ce qui concerne les données de mortalité [23]. La période de l'essai interventionnel de 7,8 années s'est prolongée par une période d'observation de 5,5 années supplémentaires. Le critère d'évaluation principal à la fin des 13,3 années de suivi était le moment du décès de n'importe quelle cause. Il apparaît que 24 patients du groupe intensif sont décédés par comparaison à 40 (c'est-à-dire la moitié de l'effectif initial !) dans le groupe conventionnel, ce qui donne un hazard ratio de 0,54 (IC 95 % : 0,32-0,89 ;  $p = 0,02$ ). Le traitement intensif a particulièrement diminué les décès d'origine cardiovasculaire (hazard ratio : 0,46 ; IC 95 % 0,25-0,67 ;  $p < 0,001$ ). Il est cependant important de noter que la divergence entre les deux courbes de décès cumulés dans les groupes intensif et standard n'apparaît franchement qu'après un délai de 8 années (Figure 2). L'essai n'était pas planifié pour déterminer quelle intervention de l'approche multirisques a joué le rôle protecteur le plus important. Cependant, en utilisant le calculateur de risque de l'UKPDS, les auteurs concluent que la statine et le traitement antihypertenseur ont sans doute joué le rôle principal, avec ensuite l'administration d'aspirine. Le rôle du meilleur contrôle glycémique, par ailleurs le plus difficile à obtenir, apparaît donc plutôt secondaire dans cette étude d'interventions multiples.

Le bon contrôle de la pression artérielle joue un rôle essentiel pour protéger le patient diabétique de type 2 contre la survenue de complications et pour améliorer sa survie. Dans l'étude UKDPS, un abaissement de la pression artérielle, de 10 mm Hg pour la systolique et de 5 mmHg pour la diastolique, a permis de réduire les décès liés au diabète de 32 % ( $p = 0,019$ ), avec une tendance pour la diminution de la mortalité globale (- 18 %,  $p = 0,17$ ) dès la fin de l'étude, différences plus impressionnantes que celles qui avaient été observées avec l'intensification du contrôle glycémique discutées ci-dessus (Tableau 1). Le suivi à long terme (10 ans après la fin de l'étude) a montré que, contrairement à ce qui a été observé avec la glycémie, il n'y a pas de mémoire d'un bon contrôle antérieur de la pression artérielle, puisque les deux groupes ont le même pronostic vital à la fin du suivi [24]. Depuis les résultats de l'UKPDS, de nombreuses études ont insisté sur l'importance d'abaisser la pression artérielle à un niveau si possible  $< 130/80$  mm Hg et de bloquer le système rénine-angiotensine-aldostérone dans la population diabétique, notamment de type 2 [6]. Cette double stratégie permet de réduire significativement l'incidence des complications coronariennes, cérébro-vasculaires et rénales, complications qui jouent le rôle le plus important dans le pronostic vital des patients diabétiques [25].

Parmi les médicaments permettant, le plus facilement, d'améliorer la survie du patient diabétique de type 2 figurent les statines et ce, indépendamment de la valeur de la cholestérolémie de départ [6]. Deux études ont montré une réduction significative des événements cardiovasculaires, coronariens et cérébraux, l'étude *Heart Protection Study* (HPS) avec la simvastatine 40 mg dans un important sous-groupe de près de 6000 patients diabétiques (- 22 %,  $p < 0,0001$ ) [26] et l'étude CARDS avec l'atorvastatine 10 mg spécifiquement réalisée chez un peu moins de 3 000 patients diabétiques de type 2 (- 35 %,  $p = 0,0005$ ) [27]. Dans HPS, la mortalité d'origine coronarienne est significativement diminuée dans le groupe des patients diabétiques recevant la simvastatine par rapport à



ceux recevant un placebo après 5 années de suivi (- 20 %, IC 95 % 4-34 ; p = 0,02) [26]. Dans CARDS, comme l'étude a été interrompue prématurément (après 3 années environ) pour des raisons éthiques, au vu de l'importante différence apparaissant en cours d'étude pour le critère composite principal entre les deux bras atorvastatine et placebo, elle n'avait plus la puissance statistique suffisante pour mettre en évidence une diminution significative de la mortalité cardio-vasculaire (-10 %, NS) ou globale (-13 %, NS) [27].

Tous ces résultats favorables d'une prise en charge multirisques objectifs dans des essais cliniques contrôlés peuvent-ils être extrapolés à la pratique sur le terrain ? Des données indirectes semblent plaider pour l'affirmative. En effet, différentes études publiées récemment montrent une diminution de la mortalité prématurée et de l'excès de mortalité chez les patients diabétiques de type 2 au cours des 10 dernières années [28]. L'explication avancée est un meilleur traitement des différents facteurs de risque, avec une prescription accrue de metformine, d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine et de statines. Cette étude anglaise montre une diminution significative de la mortalité dans les deux sexes. Des données divergentes ont été rapportées dans deux études américaines en ce qui concerne une influence possible du genre sur les résultats obtenus. En effet, dans une analyse comparant trois enquêtes successives NHANES (*National Health and Nutrition Examination Surveys I,II et III*), il apparaît que la mortalité dans la population diabétique (participants âgés de 35 à 74 ans) a diminué de façon significative chez les hommes, mais pas chez les femmes diabétiques où le risque de décès prématuré reste nettement accru par rapport à une population contrôlée [29]. Chez les hommes, la courbe de diminution de la mortalité cardio-vasculaire est parallèle à celle de réduction de la mortalité totale. Par contre, dans une autre enquête réalisée dans le North Dakota entre 1992 et 2003, l'excès de mortalité cardio-vasculaire chez les personnes diabétiques par rapport aux personnes non diabétiques a diminué de

façon significative dans les deux sexes, et même davantage chez les femmes que chez les hommes [30]. Dans les deux sexes, la diminution de mortalité s'explique par une réduction des accidents coronariens, cérébro-vasculaires et vasculaires périphériques. Au vu de l'ensemble de ces résultats obtenus en vie réelle, on peut donc conclure qu'une meilleure prise en charge permet, très probablement, d'améliorer l'espérance de vie des patients diabétiques de type 2.

## Conclusion

Le diabète sucré reste associé à une incidence accrue de décès prématurés, que ce soit le diabète de type 1 ou le diabète de type 2. Tous les efforts doivent être faits pour tenter d'améliorer l'espérance de vie, tout en veillant à la qualité de celle-ci qui peut parfois être très compromise chez les patients diabétiques. Les résultats des grandes études réalisées dans les deux types de diabète montrent que les effets d'une intensification du contrôle glycémique ne s'accompagnent pas d'une diminution des complications cardio-vasculaires ni d'une réduction de la mortalité dans les 5-6 premières années de suivi. Il faut, par ailleurs, se méfier des hypoglycémies graves, en particulier chez les patients diabétiques à très haut risque cardio-vasculaire ou avec une longue durée d'évolution de la maladie, comme le montrent les résultats des études récentes ACCORD et VA-Diabetes comparés à ceux d'ADVANCE. Il faut attendre de nombreuses années avant que n'apparaisse une diminution significative de la mortalité, même avec une approche multirisques comme dans l'étude Steno-2 dont l'impact était pourtant remarquable. Tant les résultats de l'étude DCCT-EDIC, chez les personnes diabétiques de type 1, que ceux du suivi de l'étude UKPDS, chez les sujets atteints d'un diabète de type 2, plaident pour l'existence d'une mémoire métabolique et, *a contrario*, d'une mémoire de l'intervention thérapeutique donnant lieu à un héritage à terme. L'approche la plus rentable pour améliorer l'espérance de vie consiste dans une stratégie de prise en charge multirisques qui peut réduire de plus de 50 % le taux de mortalité, totale et

cardio-vasculaire, chez les patients diabétiques de type 2 comme démontré dans l'étude danoise Steno-2. Ainsi, on peut certainement répondre positivement à la question posée. Oui, mieux traiter le diabète permet de vivre plus longtemps. Encore faut-il, cependant, ne pas avoir une vue trop glucocentrique et individualiser le traitement pharmacologique et les objectifs en fonction des caractéristiques de chaque personne diabétique [8, 21].

## Références

1. Patterson CC et al, *Diabetologia* 2007 ; 50:2439.
2. Romon I et al, *Eur J Epidemiol* 2008 ; 23:327.
3. Groeneveld Y et al, *Diabetic Med* 1999 ; 16:2.
4. Stettler C et al, *Am Heart J* 2006 ; 152:27.
5. Monnier L & Colette C, *Expert Opin Pharmacother* 2008 ; 9:2857.
6. Wright RJ & Frier BM, *Diabetes Metab Res Rev* 2008 ; 24:353.
7. Rydén L et al, *Eur Heart J* 2007 ; 28:88.
8. Scheen AJ & Paquot N, *Médecine Maladies Métaboliques* 2009 ; 3:141.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *N Engl J Med* 1993 ; 329:977.
10. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, *N Engl J Med* 2000 ; 342: 381.
11. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, *N Engl J Med* 2005 ; 353:2643.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 1998 ; 352:837.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Lancet* 1998 ; 352:854.
14. Nathan DM et al, *Diabetologia* 2009 ; 52:17.
15. Holman RR et al, *N Engl J Med* 2008 ; 359:1577.
16. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, *N Engl J Med* 2008 ; 358:2545.
17. The ADVANCE Collaborative Group, *N Engl J Med* 2008 ; 358:2560.
18. Duckworth W et al, *N Engl J Med* 2009 ; 360:129.
19. Radermecker RP et al, *Rev Med Liège* 2008 ; 63:511.
20. Skyler JS et al, *Circulation* 2009 ; 119:351.
21. Cugnet-Anceau C & Bauduceau B, *Ann Endocrinol* 2009 ; 70 :48.
22. Gaede P et al, *N Engl J Med* 2003 ; 348 :383.
23. Gaede P et al, *N Engl J Med* 2008 ; 358:580.
24. Holman RR et al, *N Engl J Med* 2008 ; 359:1565.
25. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2009 ; 32 (Suppl 1):S13.
26. Collins R et al, *Lancet* 2002 ; 361:2005.
27. Colhoun HM et al, *Lancet* 2004 ; 364:685.
28. Charlton J et al, *Diabetes Care* 2008 ; 31:1761.
29. Gregg EW et al, *Ann Intern Med* 2007 ; 147:149.
30. Tierney EF et al, *J Diabetes Complications* 2009 ; 23:77.