

M. Marre, F. Travert,  
K. Mohammadi, S. Olivier

Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition,  
Groupe hospitalier Bichat - Claude Bernard  
(AP-HP), Paris & INSERM U695,  
Faculté Xavier-Bichat,  
Université Paris VII, Paris.

# L'UKPDS 30 ans après : le livret de caisse d'épargne des diabétologues

*UKPDS 30-year later:  
a saving book for diabetologists*

## Résumé

L'impact du contrôle glycémique sur la prévention micro- et macrovasculaire chez les diabétiques de type 2 (DT2) a longtemps été un sujet de controverse. En 1998, furent publiés les résultats de l'UKPDS (*United Kingdom prospective diabetes study*) montrant que, après une médiane de 10 années, les patients du groupe « traitement intensifié » avaient moins de risque de microangiopathie par rapport au groupe dit « traitement conventionnel ». Les nouveaux résultats de l'UKPDS, présentés en 2008, éclairent de façon intéressante ce sujet. Les patients furent suivis 10 années de plus, « UKPDS post-trial », mais sans que persiste de différence glycémique entre les deux groupes. Ils montrent que les bénéfices microvasculaires persistent (-24 % ;  $p = 0,001$ ), et une réduction des infarctus du myocarde (IDM) (-15 % ;  $p = 0,01$ ) et des décès de toutes causes (-13 % ;  $p = 0,007$ ), faisant parler d'une « mémoire glycémique ». De plus, les bénéfices spécifiques du groupe metformine observés chez les DT2 obèses sont confirmés : -33 % pour l'IDM ( $p = 0,005$ ). En revanche, les bénéfices précédemment démontrés avec le contrôle tensionnel ne persistent pas. Ces observations plaident en faveur d'une optimisation précoce du contrôle glycémique et pour un contrôle continu de la pression artérielle chez les DT2.

**Mots-clés :** ADVANCE – complications – contrôle glycémique – diabète de type 2 – UKPDS.

## Summary

*The effect of strict glycaemic control on the prevention of micro- and macrovascular diseases in type 2 diabetes patients (T2DM) has been questionable for decades. In 1998, were published the results of the UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study) trial which showed that, after a median of 10 years, T2DM patients who received intensive glucose control had a lower risk of microvascular complications when compared to those on conventional therapy. New UKPDS results, presented in 2008, bring new light on this subject. These patients were followed for a 10-year post-trial monitoring which demonstrated a continued reduction in microvascular risk (-24%;  $p = 0.001$ ) and a risk reduction for myocardial infarction (MI) (-15%;  $p = 0.01$ ) and death from any cause (-13%;  $p = 0.007$ ), despite a loss of glycaemic differences after the end of the first ten years («glycaemic memory»). Moreover, a continuing, more marked benefit after metformin therapy was observed in overweight T2DM: -33% for MI ( $p = 0.005$ ). By contrast, the benefits of previously improved blood pressure control were not sustained. These observations plead for an early intensification of glycaemic control and for a continuous control of blood pressure in patients with T2DM.*

**Key-words:** ADVANCE – complications – glycaemic control – type 2 diabetes – UKPDS.

## Correspondance :

Michel Marre  
Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition  
Groupe hospitalier Bichat – Claude-Bernard  
46, rue Henri-Huchard  
75877 Paris cedex 18  
michel.marre@bch.aphp.fr

© 2009 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

## Introduction

L'étude UKPDS (*United Kingdom prospective diabetes study*) a été mise en place pour répondre à une question d'intérêt : « est-ce qu'il est utile de soigner la glycémie des dia-

bétiques de type 2 » (ou plutôt non insulinodépendants) ? Cette question peut être subdivisée en plusieurs sous-questions : bénéfique/risque pour les événements microvasculaires et leurs différentes composantes, pour les événements cardiovasculaires et

## Risque cardiovasculaire et glycémie

leurs différentes composantes, pour les événements métaboliques aigus, les événements infectieux, la mortalité globale. De plus, les classes médicamenteuses qui sont utilisées pour réduire la glycémie peuvent-elles avoir des propriétés spécifiques ayant un impact particulier sur chacune des questions posées ?

### Un peu d'histoire

Au début des années 1970, les diabétologues étaient bousculés par les résultats de l'UGDP (*University group diabetes program*) [1]. Cette étude américaine qui, historiquement, est peut-être le premier grand essai multicentrique avec comme critères de jugement des événements cliniques, tel qu'il en paraît aujourd'hui plusieurs par an ou par mois dans de grands journaux comme le *New England Journal of Medicine* ou le *Lancet*, avait comme objectif de répondre à la question : abaisser la glycémie réduit-il les ennuis des diabétiques non insulino-dépendants et quelle est la meilleure stratégie médicamenteuse ? À cette époque, la définition du diabète était hétérogène mais, de manière générale, on considérait comme diabétique quelqu'un ayant une glycémie anormale, c'est-à-dire supérieure ou égale à 1,10 g/l. Trois médicaments étaient testés contre placebo (c'est-à-dire simple régime) : un biguanide, la phénformine, un sulfamide hypoglycémiant, le tolbutamide, et l'insuline. Il y avait deux bras sous insuline : soit une dose fixe d'insuline lente, soit une dose d'insuline adaptée en fonction des résultats obtenus (« insuline variable »). Cette étude a été interrompue prématurément parce que, pour des raisons qui font encore débat, il y avait un nombre excessif de décès cardiovasculaires dans le groupe sulfamide hypoglycémiant et un nombre excessif de morts de toutes causes dans le groupe biguanide, par rapport au groupe placebo. Dans les deux groupes insuline, donc y compris dans le groupe insuline variable où la glycémie avait été effectivement réduite, il n'y avait ni plus ni moins d'événements,

mais les sujets avaient plus grossi que dans le groupe témoin (c'est-à-dire les sujets diabétiques sous régime seul).

La principale raison de la mise en place de l'étude UKPDS fut de vérifier ou de contredire les données de l'étude UGDP. Comme une forte suspicion planait sur la classe des biguanides, les participants à l'UKPDS ont été tirés au sort entre : simple régime (groupe témoin), insuline et sulfamide hypoglycémiant. Seuls ceux qui avaient un surpoids (défini, *a posteriori*, comme un indice de masse corporelle – IMC – supérieur à 28 kg/m<sup>2</sup>) avaient une quatrième option : la metformine. À signaler que l'investigateur principal de l'étude, le Docteur Robert Turner, avait présenté en 1982, au Congrès mondial sur le diabète (*International Diabetes Federation*, IDF) qui se tenait au Kenya, un poster où il posait très franchement la question : faut-il retirer la metformine du marché ? Comme on peut le constater, les opinions peuvent changer avec les faits... L'étude UKPDS a donc recruté des diabétiques, que l'on nommerait « de type 2 » aujourd'hui, entre 1977 et 1987, dans quelques dizaines de centres hospitaliers ou hospitalo-universitaires au Royaume-Uni. Notons que, en 1977, la définition du diabète restait hétérogène. Étaient considérés comme diabétiques et ont été inclus dans l'étude des sujets dont une glycémie à jeun était supérieure à 1,10 g/l, donc qui, aujourd'hui, ne seraient pas considérés comme diabétiques. Quant à l'hémoglobine glyquée (HbA1c) popularisée au début des années 1980, elle n'a pas été mesurée de façon systématique chez tous les patients rentrant dans l'étude UKPDS au début de l'étude. C'est donc à partir d'une corrélation pragmatique entre glycémie à jeun et HbA1c, effectuée *a posteriori*, que les chiffres d'HbA1c de l'UKPDS ont été établis. Quand on pense que les gens qui émettent des recommandations sur les objectifs glycémiques à imposer aux diabétiques, et en particulier aux diabétiques de type 2, se disputent pour savoir s'il vaut mieux un taux d'HbA1c de 6,5 % ou de 7 %, ou d'autres chiffres, et que

la base de leur argumentaire repose sur une corrélation pragmatique ! Le dernier élément historique à connaître, est que les diabétiques de l'UKPDS étaient jeunes à l'entrée dans l'étude et que, pendant des années, il n'y eut que très peu d'événements cliniques. C'est ce que David Matthews, qui aura été jusqu'au bout le responsable du Comité de jugement des événements cliniques, a rapporté dans une conversation particulière avec un des auteurs de ce texte. Comme les Anglais sont pragmatiques mais très déterminés, comme Robert Turner était l'archétype du gentleman britannique, et comme les règles que l'on considère aujourd'hui intangibles de bonne pratique d'un essai thérapeutique ont été établies par l'école d'Oxford, les investigateurs de l'UKPDS ont prorogé à la fois le recrutement et la durée de l'étude jusqu'à obtenir un résultat. En 1987, non seulement les analyses intermédiaires ne montraient aucune différence en termes de nombre d'événements entre les différents bras de l'étude, mais de plus il n'y avait plus d'argent pour alimenter l'étude. C'est la raison pour laquelle nos collègues britanniques ont choisi d'ajouter un plan factoriel à l'UKPDS : le bras pression artérielle, puisque la pression artérielle commençait à devenir « à la mode » (expression anglaise). De façon anecdotique, ceci a rendu possible que les industriels, qui assuraient la promotion de médicaments dans l'hypertension artérielle, contribuent de façon beaucoup plus significative aux finances de l'UKPDS que ceux qui ne vendaient « que » de l'insuline ou des antidiabétiques oraux.

### Les résultats de l'UKPDS en 1997, c'est-à-dire à la fin de la période de l'essai thérapeutique

Si l'on est positif et que l'on croit les investigateurs de l'UKPDS à la lettre, le critère principal de jugement était formé d'un agrégat de tout ce qui peut arriver à un diabétique. Sur ce critère, un traitement « intensifié » de la glycémie avec un taux d'HbA1c

à 7 %, contre 7,9 % pour le groupe témoin « conventionnel » réduisait les événements toutes causes de 12 % ( $p < 0,03$ ), réduisait le risque de mortalité en rapport avec le diabète de 10 % (NS), la mortalité toutes causes de 6 % (NS). L'essentiel du bénéfice était lié à une réduction de 25 % du risque d'événements microvasculaires ( $p < 0,03$ ), ce résultat étant dû essentiellement aux événements rétinien. Il n'y avait pas de différence en fonction de l'agent hypoglycémiant utilisé (chlorpropamide, glibenclamide, ou insuline). Il n'y avait pas d'effet sur l'incidence des événements cardiovasculaires, même si la réduction du nombre d'infarctus du myocarde frôlait la significativité. Le prix à payer pour obtenir ces « bénéfiques » était une prise de poids d'au moins trois kilos [2]. Il est rapporté que la glycémie se détériorait avec le temps, ce qui est vrai pendant les six premières années, mais en réalité, au-delà, il y a eu une certaine stabilité du contrôle de la glycémie. Il faut rappeler enfin, que dans cette étude, les résultats ont été analysés en intention de traiter, c'est-à-dire que dans la réalité la plupart des participants assignés à l'un ou l'autre traitement avaient, en plus, d'autres médicaments antidiabétiques à la fin de l'essai.

Pour ce qui est des sujets en surpoids (curieusement en minorité dans ce pays où l'obésité était pourtant déjà à l'époque plus prévalente qu'en France), ceux-ci avaient un quatrième choix, la metformine, et ils en ont tiré des bénéfices incontestables : un contrôle de la glycémie aussi bon que les autres groupes, mais sans prise de poids par rapport au groupe témoin, une réduction de la mortalité due au diabète et de la mortalité toutes causes, liée essentiellement à une réduction du risque cardiovasculaire, bien illustré par la réduction du risque de 39 %, hautement significative, de faire un infarctus du myocarde [3].

En ce qui concerne les résultats, hormis la metformine, quoi de différent sur le fond par rapport à ce qui a été reproduit, avec des objectifs plus ambitieux et une méthodologie assurément plus orthodoxe, dans l'étude

ADVANCE (*Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron MR controlled evaluation*) [4] ?

### Le bras pression artérielle de l'UKPDS

Il faut tout de même dire un mot du bras pression artérielle de l'UKPDS [5]. Sa mise en place est obscure, ses objectifs étaient acceptables par un comité éthique britannique, mais ils ne l'auraient pas été par un comité éthique français, mais, à la fin, le message principal est que baisser la pression artérielle est au moins aussi efficace que baisser la glycémie sur le plan microvasculaire, et est aussi extrêmement efficace sur le plan cardiovasculaire. Ceci permet de se souvenir que la pression artérielle est un déterminant majeur de la microcirculation. Des extrapolations un peu rapides ont été effectuées à partir de ces résultats pour clamer que la pression artérielle devait être baissée de façon très agressive chez les diabétiques de type 2. En réalité, il faudra attendre les résultats du bras pression artérielle de l'étude ADVANCE [6] pour avoir une preuve tangible que réduire la pression artérielle en fonction d'un niveau de risque initial, plutôt qu'en fonction d'un niveau de pression, est licite chez les diabétiques de type 2.

### L'étude UKPDS, suite et fin

En 2008, sont parus les résultats du suivi des participants à l'étude UKPDS et les résultats finaux qui, comme en général, en Grande-Bretagne, de façon pragmatique, ont été analysés lorsque l'on s'est aperçu que la moitié des participants étaient décédés [7]. Le suivi durant les cinq premières années fut un examen clinique annuel, puis les cinq années suivantes par simple courrier. Ces résultats sont très positifs pour la survie des diabétiques de type 2, ... et des diabétologues : ils montrent qu'un acharnement à soigner la glycémie, dès le diagnostic posé, permet de réduire la mortalité prématurée des diabétiques

de type 2. La réduction du risque de mortalité prématurée est de 13 %, 10 ans après l'arrêt de l'essai UKPDS. Il y a aussi d'autres enseignements dans ce rapport : premièrement, il y a eu un « effet de l'UKPDS sur l'UKPDS ». Une fois les résultats publiés, et les recommandations émises à partir de ceux-ci, on voit que le taux d'HbA1c qui, évidemment, dès la fin de l'étude, a été semblable dans les groupes témoins et interventions, a baissé avec le temps jusqu'à des niveaux plus raisonnables que ceux qui existaient à la fin de l'essai.

On voit aussi que l'amplitude de la réduction du risque microvasculaire est demeurée semblable à ce qui existait en 1998. En réalité, pour tous les autres critères de jugement, y compris le critère infarctus du myocarde, l'amplitude de la réduction du risque reste du même ordre de grandeur en 2007 par rapport à 1997. Mais comme le nombre d'années passées augmente, ce qui n'était pas significatif le devient...

En revanche, dans un article jumelé, il est rapporté que les bénéfices de la réduction de la pression artérielle ne persistent que si l'on maintient la pression artérielle basse : il n'y a pas de « mémoire » de l'organisme à l'effet du traitement antihypertenseur [8]. Ceci est un peu en contradiction avec les résultats de l'étude HOPE (*Heart outcomes prevention evaluation study*), qui avait testé l'effet de la mémoire du traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion à fortes doses (ramipril 10 mg contre placebo) et avait retrouvé un effet persistant pendant deux ans sur le risque d'infarctus du myocarde.

### Que conclure ?

Les résultats du suivi de l'étude UKPDS sont rassurants pour les adeptes du traitement intensifié de la glycémie (dont nous sommes). La nature de la « mémoire » de l'organisme au glucose reste à déterminer, et c'est probablement le principal sujet de recherche en diabétologie pour les dix ans qui viennent. Mais il faut bien

### Risque cardiovasculaire et glycémie

reconnaître que l'amplitude du bénéfice est modeste (réduction du risque de faire un infarctus du myocarde 20 ans après, de l'ordre de 15 %) par rapport à l'amplitude du bénéfice que procure une mise sous statine ou sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. Mais, au bout de longues années, on touche des dividendes d'un placement qui a coûté beaucoup d'efforts, mais qui permet de passer une retraite plus longue, voire plus heureuse.

#### Conflits d'intérêt :

Michel Marre est membre du board et a donné des lectures pour les laboratoires Servier, MSD, Sanofi, Novo Nordisk et Lilly. Florence Travert

a donné des lectures pour les laboratoires Servier.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

#### Références

- [1] Shapiro AR. The UGDP mortality results. *JAMA*. 1972;219:1761-2.
- [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;352:837-53. [Erratum in: *Lancet* 1999;354:602].
- [3] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65. [Erratum in: *Lancet* 1998;352:1558].
- [4] The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- [5] UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998;317:720-6.
- [6] ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
- [7] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- [8] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.