

Faut-il réviser les cibles d'HbA1c des recommandations à la hausse ?

8 FÉVRIER 2010 | Pascale Solère

Cardiff, Royaume-Uni — Coup de tonnerre dans un ciel déjà bien nuageux. La publication dans le *Lancet* d'une étude observationnelle rétrospective d'une vaste cohorte anglaise vient relancer la question du bien fondé de l'intensification du traitement chez le diabétique de type 2. [1]

En effet, dans cette analyse de deux importantes cohortes de patients traités par antidiabétiques oraux avec ou sans insuline, les courbes de mortalité totale suivent globalement une courbe en U avec un point d'inflexion autour de 7,5 %.

Ce travail a été mené par l'équipe du **Pr Craig Currie** (The Pharma Research Center, Université de Cardiff) menée avec des fonds de Eli Lilly.

« Le niveau d'HbA1c approximativement autour de 7,5 % est associé à la mortalité totale la plus basse et au plus bas taux de progression des événements cardiovasculaires. L'augmentation ou la réduction de l'HbA1c à partir de ce niveau est associé à un moins bon pronostic. Et la forme en U est suffisamment similaire entre les deux cohortes pour suggérer que la mortalité liée à l'HbA1c est indépendante du type de traitement (avec ou sans insuline) même si le risque de décès diffère entre les deux cohortes (mortalités plus élevées chez ceux sous insuline). Un résultat qui, s'il est confirmé, devrait amener à réviser les recommandations » résume le Pr Currie.

L'HbA1c autour de 7,5 % est associée à la mortalité totale la plus basse. La forme en U est suffisamment similaire entre les 2 cohortes pour suggérer que la mortalité liée à l'HbA1c est indépendante du type de traitement (avec ou sans insuline) — Pr Craig Currie (Cardiff)

Mortalité totale en fonction de l'HbA1c : une courbe en U dans les 2 cohortes

L'analyse porte sur deux cohortes de diabétiques de type 2 de plus de 50 ans extraits du registre national **UK General Practice Research Database** entre 1987 et 2008 : 28 000 patients passés d'une monothérapie à une bithérapie metformine/sulfonylurée (antidiabétiques oraux) ; 20 000 patients passés à l'insulinothérapie (insulinothérapie).

Le critère primaire est la mortalité totale.

L'ajustement (Cox modèle de survie) a tenu compte de l'âge, du sexe, du tabagisme, du cholestérol total, du poids, du risque cardiovasculaire (ATCD d'IDM, AVC, revascularisation coronaire, carotidienne ou périphérique, angor) et de la morbidité générale (Charlson index). L'HbA1c est analysée en déciles.

Quand on collige les deux cohortes, le niveau d'HbA1c où la mortalité est la plus basse est autour de 7,5 % (4^e décile d'HbA1c : 7,5-7,6 %, médiane 7,5 %). Comparativement, dans le décile d'HbA1c le plus bas à 6,4 % (6,1-6,6 %) le RR de décès est multiplié par 1,52 (RR = 1,52; 1,32-1,76, p < 0,0001) et dans le décile d'HbA1c le plus élevé à 10,5 % (10,1-11,2 %) le RR de décès est multiplié par 1,79 (RR = 1,79; 1,56-2,06 ; p < 0,0001).

De la même manière, quand on fait l'analyse séparée des deux cohortes on retrouve un point d'inflexion de la mortalité autour de 7,5 % avec respectivement :

- cohorte antidiabétiques oraux : HbA1c autour de 6,4 %, RR de décès multiplié par 1,30 (RR = 1,30 ; 1,07-1,58, p = 0,0072), HbA1c autour de 10,5 %, RR de décès multiplié par 1,93 (RR = 1,93 ; 1,55-2,42 ; p < 0,0001).
- cohorte insulinothérapie : HbA1c autour de 6,4 %, RR de décès multiplié par 1,79 (RR = 1,79 ; 1,45-2,22, p < 0,001), HbA1c autour de 10,5 %, RR de décès multiplié par 1,80 (RR = 1,80 ; 1,49-2,17; p < 0,001).

Nota : au point d'inflexion des courbes en U (HbA1c autour de 7,5 %), la mortalité est plus élevée dans la cohorte sous insuline (2834 décès) que sous antidiabétiques oraux (2035 décès) avec un

RR = 1,49 (1,39-1,59).

Les commentaires du Dr Dominique Simon, éditorialiste



Pr Simon

Interrogé par **heartwire**, le **Dr Dominique Simon** (CHU Pitié Salpêtrière, Paris), co-auteur avec **Beverly Balkau** (Inserm, Villejuif) de l'éditorial accompagnant cette publication, revient sur cette analyse et ses implications en pratique clinique. [2]

« Le principal résultat de cette analyse est que les 10 % de patients présentant les HbA1c les plus basses (< 6,7 %) décèdent plus que tous les autres à l'exception des 10 % de patients ayant à l'autre bout du spectre les plus hauts taux d'HbA1 (> 9,8 %). Il faut sûrement, à l'avenir, en tenir compte même si cette analyse a ses limites.

“ **Les 10 % de patients présentant les HbA1c les plus basses décèdent plus que tous les autres à l'exception des 10 % de patients ayant à l'autre bout du spectre, les plus hauts taux d'HbA1** — Dr Simon (hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)

En effet, on n'est pas dans une étude randomisée mais observationnelle. De fait, les divers déciles d'HbA1c ne regroupent pas des patients ayant des caractéristiques comparables comme le montrent les données. Et tout ajustement reste par définition toujours un peu artificiel sans compter que l'on n'égalise que sur les facteurs pronostiques connus mesurés. »

Comment expliquer cette courbe en U s'infléchissant pour un taux d'HbA1c largement supra « normal » ?

« Depuis **ACCORD**, différentes hypothèses ont été lancées pour expliquer la surmortalité dans le bras intensif. Dès la présentation princeps des résultats à San Francisco l'implication éventuelle des glitazones, très soigneusement analysée, a été exclue. Restent l'intensification en elle-même, ambitieuse — cible < 6 %, HbA1c finale : 6,4 % — et les hypoglycémies associées. Une hypothèse toujours poursuivie puisque deux analyses de l'impact des hypoglycémies sur les décès dans ACCORD viennent d'être publiées le mois dernier dans le *BMJ*.

Cette hypothèse reste néanmoins non démontrée. Très difficile en effet en clinique quand un patient vous rapporte une hypoglycémie de l'authentifier et, à l'inverse, de reconnaître une hypoglycémie devant un symptôme plus ou moins suggestif sans mesure concomitante de la glycémie. Je suis toutefois persuadé que la majeure partie de la surmortalité dans ACCORD comme dans cette étude observationnelle anglaise est liée aux hypoglycémies.

En effet, dans cette étude, le surrisque de décès des patients à HbA1c < 6,7 % est de 1,8 au sein de la cohorte insuline quand il n'est multiplié que de 1,3 au sein de la cohorte sous antidiabétiques oraux. Et surtout, il existe une surmortalité significative dans les 3 premiers déciles d'HbA1c pour la cohorte insuline et seulement dans le 1er décile pour les antidiabétiques oraux. Soit une courbe en U avec l'insuline, en J avec les sulfamides. Or en 2001 une étude a montré chez les diabétiques 2 que le risque d'hypoglycémies est nettement plus important sous insulinothérapie (RR = 3,4) que sous sulfamides (RR = 1,5) (**Miller**, *Arch Intern Med* 2001).

“ **Je suis persuadé que la majeure partie de la surmortalité dans ACCORD comme dans cette étude observationnelle anglaise est liée aux hypoglycémies** — Dr Simon

On peut donc regretter l'absence d'analyse des causes de décès — recueil insuffisant selon les auteurs — dans cet article. Mais il n'est pas exclu qu'à l'avenir cette analyse puisse être réalisée d'autant que la mortalité est importante : un peu plus de 7 % / cohorte antidiabétiques oraux et 14 % / cohorte insuline. »

Qu'en conclure pour les prochaines recommandations et dès à présent en pratique clinique ?

« Les recommandations **HAS 2006**, auxquelles j'ai participé, prônent une HbA1c < 6,5 %. Doit-on

réviser ce seuil ? Pas sûr. Mais attention, les recommandations sont utiles à condition de s'en servir intelligemment. C'est-à-dire de ne pas vouloir les appliquer aveuglément à tous les patients. Il est exagéré de dire, systématiquement et sans tenir compte du contexte individuel, que des patients à 7 % sont « mal traités ». Et ces résultats viennent plutôt conforter la pratique que j'ai depuis de nombreuses années. À savoir que c'est au médecin de fixer le bon objectif d'HbA1c avec le patient en tenant compte de ses caractéristiques (âge, espérance de vie, environnement familial, existence ou non de complications du diabète et de facteurs de risque cardiovasculaires...). Il est sûrement raisonnable en terme glycémique de ne pas aller trop loin chez les patients fragiles, souvent un peu âgés et avec un terrain cardiovasculaire, si on utilise des médicaments inducteurs d'hypoglycémies.

“ **Il est sûrement raisonnable en terme glycémique de ne pas aller trop loin chez les patients fragiles souvent un peu âgés avec un terrain CV si on utilise des médicaments inducteurs d'hypoglycémies** — Dr Simon

Attention néanmoins à ne pas jeter le bébé avec l'eau du bain. En pratique clinique, il n'y a pas de raison de ne pas viser une HbA1c à moins de 6,5 % chez un patient assez jeune (> 60 ans) en début de diabète, bien contrôlable par metformine. Surtout que l'effet délétère de la glycémie est fonction de l'exposition (HbA1c x temps). Mais lorsqu'il faut intensifier le traitement d'un patient entre 6,5 et 7 %, il faut, à mon avis, privilégier en seconde ligne les antidiabétiques non inducteurs d'hypoglycémies à savoir les glitazones, les inhibiteurs de DPP4 et les analogues du GLP1. À la réserve près de leur coût et du manque de recul :

on n'a en particulier encore aucune donnée de morbi-mortalité pour les incrétines (inhibiteurs des DPP4 et GLP1). »

Références

1. Currie C, Peters J, Tynan A et coll. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(09)61969-3.
2. Balkau B, Simon D. Survival in people with type 2 diabetes as a function of HbA1c. *Lancet* 2010; DOI:10.1016/S0140-6736(09)62192-9.

Liens

- **Diabète : l'impact de l'intensification du traitement dépend de l'ancienneté**
[heartwire > Actualités ; 29 juin 2009]
- **Jusqu'où et comment baisser les glycémies chez le diabétique ? Les leçons des grandes études**
[heartwire > EASD Actualités ; 6 octobre 2008]
- **Méta-analyse sur le traitement anti-diabétique intensif : pas de risque mais prévention CV modeste**
[heartwire > Actualités ; 8 juin 2009]
- **ADVANCE et ACCORD sont-elles réellement discordantes quant à l'effet des hypoglycémisants sur la morbi-mortalité des diabétiques 2 ?**
[heartwire > Actualités ; 22 août 2009]
- **Diabétiques à haut risque sous contrôle intensif de la glycémie : ACCORD interrompu pour cause d'excès de mortalité mais pas ADVANCE**
[heartwire > Actualités ; 15 février 2008]
- **Le rapport bénéfice/risque des glitazones dans la « vraie vie » correspond à celui des méta-analyses**
[heartwire > Actualités ; 9 janvier 2008]