Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

2017 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le Jeudi 16 Février 2017 à Poitiers
par Mme Lucie HISLAND

L'efficacité du contrôle glycémique intensif sur les complications microvasculaires chez les diabétiques de type 2 : méta-analyse des essais cliniques randomisés.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Philippe BINDER

Membres : Madame le Professeur Marie Christine PERAULT,
Monsieur le Docteur Paul VANDERKAM.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Rémy BOUSSAGEON

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

2017 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le Jeudi 16 Février 2017 à Poitiers
par Mme Lucie HISLAND

L'efficacité du contrôle glycémique intensif sur les complications microvasculaires chez les diabétiques de type 2 : méta-analyse des essais cliniques randomisés.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Philippe BINDER

Membres : Madame le Professeur Marie Christine PERAULT,
Monsieur le Docteur Paul VANDERKAM.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Rémy BOUSSAGEON

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion **(surnombre jusqu'en 08/2019)**
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en détachement)**
- KITZIS Alain, biologie cellulaire **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Philippe BINDER,
Vous me faites l'honneur de présider mon Jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Marie Christine PERAULT,
Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail en prenant part à mon Jury de thèse.

À Monsieur le Docteur Paul VANDERKAM,
Pour avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse et d'évaluer mon travail, je vous en remercie.

À Monsieur le Docteur Rémy BOUSSAGEON,
Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Votre disponibilité, vos conseils avisés et votre soutien m'ont été très précieux pour réaliser ce travail.

Et mes pensées vont tout naturellement,

À mes parents, ma sœur et Florian, pour leur soutien,

À Hugues, merci d'être à mes côtés,

À toute ma famille et mes amis.

Table des matières

Glossaire 1
Introduction 2
Méthodes 3
Résultats 5
Etudes incluses 5
Rétinopathie 8
Diminution de l'acuité visuelle 8
Photocoagulation 8
Chirurgie de la cataracte 8
Apparition ou progression d'une lésion de rétinopathie 9
Rétinopathie proliférante, ou non, œdème maculaire 9
Néphropathie 10
Maladies rénales et décès liés 10
Microalbuminurie 10
Macroalbuminurie 10
Doublement de la créatininémie 10
Neuropathie 11
Découverte ou aggravation d'une neuropathie, neuropathie périphérique, végétative, diminution du seuil de perception des vibrations 11
Discussion 12
Conclusion 15
Bibliographie 17
Annexes 20
Annexe 1 : Choix des critères 20
Annexe 2 : Graphiques des différents résultats 21
1. Retinopathie 21
2. Néphropathie 28
3. Neuropathie 31
Annexe 3 : Sources des chiffres 33
Accord Eye 33
Accord Lancet 34

Adrem 35
Advance Diabetes Care 37
Advance NEJM 38
Advance On 39
Kumamoto 1995 40
UGDP 41
UKPDS 42
UKPDS 33 43
UKPDS 34 45
VACSDM Rétinopathie 46
VACSDM Néphropathie 48
VACSDM Neuropathie 49
VADT 50
Annexe 4 : Classification de la rétinopathie diabétique selon l'ETDRS (1991), l'Alfediam (1996) et la classification internationale (2003) 51
Résumé et mots clés 53
Serment d'Hippocrate 554

Glossaire

DT2 : diabète de type 2

DT1 : diabète de type 1

HbA1C : hémoglobine glyquée

ECR : essai clinique randomisé

RR : risque relatif

ETDRS : Early Treatment Diabetic of Retinopathy Study

IC : intervalle de confiance

CV : cardiovasculaire

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche.

DR : différence de risque

NNT : number needed to treat

NNH : number needed to harm

BAV : baisse d'acuité visuelle

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

HTA : hypertension artérielle

Introduction

On estime qu'en 2014, 422 millions d'adultes étaient diabétiques dans le monde contre 108 millions en 1980. Le DT2 représente 90% de ces diabètes. En 2012, il était directement à l'origine de 1,5 millions de décès. De plus, les hyperglycémies ont provoqué 2,2 millions de décès supplémentaires en augmentant le risque de maladies cardiovasculaires et d'autres affections. Le DT2 entraine de multiples complications macrovasculaires et microvasculaires, ce qui en fait une cause majeure d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, d'amputation des membres inférieurs, de cécité et d'insuffisance rénale[1].

Le traitement du DT2 est actuellement assimilé au contrôle de la glycémie qui est censé diminuer les risques macrovasculaires et microvasculaires[2]. Pourtant, l'efficacité d'un équilibre glycémique strict est controversée sur le plan des complications macrovasculaires[3, 4]. En revanche, sur les complications microvasculaires il est admis depuis les résultats de l'étude DCCT[5] chez les patients DT1 et de l'étude UKPDS[6] chez les patients DT2. Sur la base des résultats de l'étude UKPDS[7], Sratton et al. ont montré qu'une diminution de 1% d'HbA1C est associée à une réduction du risque microvasculaire de 37%.

Néanmoins, cette efficacité n'a pas été retrouvée dans d'autres ECRs évaluant l'intérêt d'un contrôle glycémique intensif. Par exemple, dans l'étude VADT[8], il n'est pas constaté d'effet significatif sur les complications microvasculaires Un ECR a même été arrêté prématurément devant une surmortalité retrouvée dans le groupe traité intensivement (ACCORD[9]).

Rodriguez et al.[10] ont récemment passé en revue les méta-analyses d'ECRs ayant évalué le contrôle glycémique sur les complications microvasculaires. Certains résultats ne sont pas identiques. Par exemple contrairement à Boussageon et al.[4], Hemmingsen et al.[3] et Zhang et al.[11] retrouvent un effet sur la rétinopathie (respectivement : RR = 0,85 [0,71 ; 1,03], RR = 0,80 [0,67 ; 0,94] et RR = 0,65 [0,43 ; 0,99]).

Ces différences de résultats entre méta-analyses peuvent s'expliquer par le nombre d'études incluses, mais aussi par le choix des critères de jugements. En effet, ces critères diffèrent d'un ECR à l'autre et le choix de regrouper certains critères a une part arbitraire. Par exemple, dans la méta-analyse de Hemmingsen et al.[3], concernant le critère de néphropathie,

il a été inclus dans le même critère, des résultats de doublement de créatininémie, de protéinurie, de néphropathie et de critères composites.

Pour mesurer précisément l'effet du contrôle glycémique sur les complications microvasculaires, nous avons choisi de faire une méta-analyse des ECRs en regroupant les critères de jugement de façon transparente et si possible de la façon la plus rigoureuse en évitant au maximum de créer des critères « composites ».

Méthodes

Les études incluses sont les ECRs inclus dans la méta-analyse d'Hemmingsen et al.[3] qui évaluent spécifiquement le contrôle glycémique avec une cible d'HbA1C à atteindre dans le groupe « intervention ». Elles évaluent un contrôle glycémique intensif versus un contrôle glycémique standard. Il n'a pas été recherché d'éventuelles nouvelles études réalisées après 2011, les dernières méta-analyses comme celles de Zhang et al.[11] n'ayant pas retrouvé d'ECRs supplémentaires.

Seules les complications microvasculaires ont été analysées. Concernant le choix des critères, l'objectif était de décomposer les critères composites. Lorsque les critères n'étaient pas identiques entre les ECRs, des regroupements les plus pertinents possibles (les plus proches cliniquement) ont été réalisés. (cf. annexe 1).

Pour la rétinopathie, les critères retenus sont : la baisse d'acuité visuelle ou la cécité, la photocoagulation, la vitrectomie, la chirurgie de la cataracte, l'apparition ou la progression d'une lésion de rétinopathie diabétique selon l'échelle ETDRS, la rétinopathie non proliférante et proliférante, l'apparition ou la progression d'un œdème maculaire.

Concernant la néphropathie, les critères sont : le décès lié à une maladie rénale, le développement d'une maladie rénale, la microalbuminurie, la macroalbuminurie ou la protéinurie, le doublement de la créatininémie.

Enfin pour la neuropathie, les critères gardés sont : la découverte ou l'aggravation d'une neuropathie, la neuropathie périphérique, la neuropathie végétative et la diminution du seuil de perception des vibrations.

Dans certaines études, il existe différents résultats pour un même critère en fonction de la durée de l'ECR ou de la publication retenue pour une même étude Par exemple, dans ACCORD[9] les résultats sont rapportés à 3,7 ans (date à laquelle le groupe bénéficiant de la thérapie intensive a été stoppé pour cause de surmortalité) et à 5 ans (date de la fin de l'étude). Les résultats à 3,7 ans ont été retenus car ceux obtenus à 5 ans correspondent à un simple suivi.

Etant donné que le bénéfice du contrôle glycémique sur les complications microvasculaires peut n'apparaître que sur le long terme[12], une analyse de sensibilité a été réalisée en fonction de la durée des études (inférieure ou supérieure à 5 ans).

Une autre analyse de sensibilité a été réalisée en fonction du regroupement des critères de jugement des études retenus lorsqu'une part d'arbitraire était inévitable. Par exemple, pour le critère de la photocoagulation de VADT[8], il existe 2 résultats différents : un qui inclut uniquement les nouvelles photocoagulations et l'autre qui regroupe toutes les photocoagulations. Il en est de même pour le critère de la chirurgie de la cataracte. Les chiffres regroupant tous les évènements ont été étudiés initialement. Concernant UKPDS[6], les résultats de certains critères sont rapportés tout au long de l'étude notamment à 3 ans, 6 ans, 9 ans. L'étude ayant duré 10 ans, ce sont les chiffres à 9 ans qui ont été pris en premier lieu. L'objectif de cette analyse de sensibilité est de vérifier s'il existe ou non une variation des résultats selon les différents choix effectués.

Concernant UKPDS[6, 13], certains critères sont décrits à la fois dans UKPDS 33[6] et UKPDS 34[13]. Pour avoir un résultat incluant ces 2 études, il faut additionner les chiffres des 2 groupes bénéficiant d'un traitement intensif. Par contre, il ne faut pas additionner les résultats des 2 groupes ayant reçu un traitement conventionnel de ces 2 études, car cela revient à compter 2 fois certains patients.

Le logiciel Revman de la collaboration Cochrane a été utilisé afin de réaliser la méta-analyse.

Les risques relatifs ont été calculés. Le seuil de signification statistique choisi est de 0,05 avec un IC à 95%. Une hétérogénéité était d'emblée suspectée, un modèle d'effet aléatoire a donc été choisi. L'hétérogénéité a été étudiée avec le test statistique I^2 (hétérogénéité forte si $I^2 > 50\%$).

Résultats

Etudes incluses

7 ECRs ont été inclus :(ACCORD[9], ADVANCE[14, 15, 16], Kumamoto[17], UGDP[18], UKPDS 33[6], VACSDM[19, 20, 21], VADT[8]) dont deux ont des sous-études centrées sur la rétinopathie (ACCORD Eye[22, 23] et AdRem[24)] et une troisième sur une population spécifique : les personnes en surpoids (UKPDS 34[13]) (Tableau 1).

Les études ont été publiées entre 1982 et 2010, elles ont duré entre 2 ans et 12 ans et ont été réalisées dans différents pays. Le nombre de participants varie d'une étude à l'autre ; entre une centaine et plus de dix mille. La population étudiée est diabétique depuis plusieurs années ou nouvellement diagnostiquée, avec ou sans complications microvasculaires ou macrovasculaires à l'inclusion. L'âge moyen des participants est compris entre 49 ans et 66 ans. Les différents traitements utilisés sont multiples : traitements antidiabétiques oraux divers, insuline.

Il est retrouvé systématiquement dans le groupe qui a bénéficié du traitement intensif une HbA1C en fin d'étude nettement inférieure à celle du groupe ayant reçu un traitement standard. Pour le groupe qui a reçu un traitement intensif, une baisse de l'HbA1C est constatée entre le début et la fin de l'étude sauf dans les études UKPDS 33[6] (7,09% versus 7.5%) et UKPDS 34[13] (7.3% versus 7.9%) où l'on retrouve une augmentation. Pour le groupe ayant eu un traitement standard, la diminution de l'HbA1C au cours de l'étude est moins franche. Dans certaines études, il existe également une augmentation (Kumamoto[17] : 8.9% ou 9% versus 9.4%, UKPDS 33[6] : 7.05% versus 8.4% ; UKPDS 34[13] : 7.1% versus 8.5%) (Tableau 1).

Les conclusions de ces ECRs sont variables : par exemple : ADVANCE[14] et UKPDS[6] retrouvent une diminution significative des évènements microvasculaires (respectivement RR = 0.86 [0.77 ; 0.97], RR = 0.75 [0.60 ; 0.93]), contrairement à ACCORD[9] ou VADT[8].Ou encore, ACCORD Eye[22], Kumamoto[17], concluent à un résultat significatif concernant la progression de la rétinopathie diabétique selon l'échelle ETDRS (respectivement RR = 0.64 [0.49 ; 0.84], RR = 0.35 [0.16 ; 0.77]), ce qui n'est pas le cas dans les études AdRem[24] ou VACSDM[19, 20, 21] (respectivement RR = 0.86 [0.66 ; 1.12],

RR = 0.89 [0.51 ; 1.58]). Il en est de même pour la microalbuminurie : les études ACCORD[9] et ADVANCE[14] retrouvent une diminution significative, contrairement aux études Kumamoto[15] et VADT[8] (respectivement RR = 0.81 [0.72 ; 0.92], RR = 0.92 [0.86 ; 0.98], RR = 0.44 [0.16 ; 1.17], RR = 0.72 [0.40 ; 1.29]).

Etudes	Année publication	Centres	Nombre participants	Âge moyen	Population étudiée	Durée de l'étude	Traitements utilisés	HbA1C au début de		HbA1C à la fin de l'étude	
								Groupe intensif	Groupe standard	Groupe intensif	Groupe standard
ACCORD	2010	77 centres USA et Canada	10251	62,2 ans	DT2 avec une HbA1C supérieure ou égale à 7,5% Entre 40 et 79 ans et une maladie CV ou entre 55 et 79 ans avec une atherosclerose significative, une albuminurie, une HVG, ou au moins deux facteurs de risques CV	3,7 ans	Traitements multiples	8,1%	8,1%	6,3%	7,6%
ACCORD Eye	2010	77 centres USA et Canada	2856	61,6 ans	Sous groupe d'ACCORD critères d'exclusions supplémentaires	4 ans	Traitements multiples	8,2%	8,3%	6,8%	7,5%
ADVANCE	2008	215 centres 20 pays	11140	66 ans	DT2 diagnostiqué à 30 ans ou plus Au moins 55 ans à l'entrée dans l'étude avec une maladie micro ou macrovasculaire ou au moins un autre risque cardiovasculaire	5 ans	Gliclazide	7,48%	7,48%	6,49%	7,24%
AdRem	2009	39 centres 14 pays	1602	65,6 ans	Sous groupe d'ADVANCE critères d'exclusions supplémentaires	4,1 ans	Gliclazide	7,4%	7,4%	6,5%	7,4%
Kumamoto	1995	Japon	110	49 ans	Diabétiques de type 2 traités avec une ou deux injections d'insuline intermédiaire	6 ans	Insuline	Prévention primaire		7,1%	9,4%
								9,2%	8,9%		
								Prévention secondaire			
								9,4%	9,0%		
UGDP	1982	12 centres USA	414	52,7	Diabétiques diagnostiqués dans l'année précédente	12 ans	Insuline	NC	NC	NC	NC
UKPDS 33	1998	23 centres Royaume Uni	3867	54 ans	Nouveaux diabétiques entre 25 et 65 ans	10 ans	Sulfamide ou insuline	7,09%	7,05%	7,5%	8,4%
UKPDS 34	1998	15 centres Royaume Uni	753	53 ans	Diabétiques de type 2 en surpoids	10,7 ans	Metformine en plus (par rapport à UKPDS 33)	7,3%	7,1%	7,9%	8,5%
VA CSDM	1996	5 centres médicaux de vétérans USA	153	60,1 ans	153 patients de 40 à 69 ans diabétique de type 2 depuis 15 ans ou moins	2 ans	Insuline ou insuline/glipizide	9,3%	9,5%	7,1%	9,2%
VADT	2009	20 centres USA	1791	60,4 ans	Militaires vétérans diabétiques de type 2 depuis 11,5 ans environ 40% ont un antécédent cardiovasculaire 62% ont un antécédent microvasculaire	5,6 ans	Metformine Rosiglitazone Glimepiride +/- Insuline	9,4%	9,4%	6,9%	8,4%

Tableau 1 Caractéristiques des études incluses

Rétinopathie

(Annexe 2 : 1. Rétinopathie)

DIMINUTION DE L'ACUITE VISUELLE

Le contrôle glycémique intensif ne diminue pas significativement le nombre de personnes ayant une baisse d'acuité visuelle entrainant ou non une cécité (RR = 1.00 [0.97 ; 1.04], I^2 : 0%). Concernant les baisses d'acuités visuelles sévères avec ou sans cécité uniquement, la conclusion est la même (RR = 0.94 [0.92 ; 1.09] ; I^2 : 0%).

PHOTOCOAGULATION

Les résultats diffèrent selon le critère choisi : le critère composite « photocoagulation ou vitrectomie » ou la photocoagulation seule. Pour ce qui est du critère composite, il n'est pas retrouvé de différence significative (RR = 0.89 [0.76 ; 1.05], I^2 : 36%). Par contre, pour la photocoagulation seule, le traitement intensif du diabète diminue significativement le nombre de photocoagulation (RR = 0.84 [0.73 ; 0.97], I^2 : 0%).

Pour l'étude VADT[8], le choix des résultats utilisés pour la photocoagulation et la vitrectomie, ne modifie pas la conclusion finale mais modifie le résultat pour les études de plus de 5 ans. En effet, pour les études les plus longues, avec les chiffres « toutes » de VADT[8], le résultat est non significatif (RR= 0.84 [0.68 ; 1.03], I^2 : 22%). Par contre, avec les chiffres « nouvelles », le résultat est significativement en faveur du contrôle glycémique intensif (RR = 0.74 [0.62 ; 0.89], I^2 : 0%).

CHIRURGIE DE LA CATARACTE

Il n'est pas retrouvé de diminution significative dans le groupe avec le traitement intensif (RR = 0.91 [0.78 ; 1.05], I^2 : 44%). Ce résultat n'est pas modifié selon les chiffres de l'étude VADT[8] utilisés.

APPARITION OU PROGRESSION D'UNE LESION DE RETINOPATHIE

Le critère le plus fréquemment retrouvé dans les études est l'apparition ou la progression d'une lésion de rétinopathie sur l'échelle ETDRS. Concernant l'apparition seule, il n'est pas retrouvé de diminution significative en faveur du contrôle glycémique intensif (RR = 0.92 [0.66 1.28], I^2 : 10%). La conclusion est similaire en fonction de la durée des études (supérieure ou inférieure à 5 ans).

Par contre concernant la progression d'une lésion de rétinopathie, il existe une diminution significative dans le groupe traitement intensif (RR = 0.77 [0.66 ; 0.89], I^2 : 33%). Il n'existe pas de modification des résultats selon la durée de l'étude. Pour ce critère, l'étude UKPDS[6] fournit des données à différents moments de l'étude. Comme précisé précédemment, ce sont les données à 9 ans qui ont été retenues pour la méta-analyse mais il y a un certain nombre de perdus de vue. En prenant les données à 3 ans puis à 6 ans, les mêmes résultats globaux sont retrouvés, mais pour les résultats à 3 ans dans l'analyse de sensibilité des études de plus de 5 ans, le résultat devient non significatif et il est très hétérogène (RR = 0.76 [0.51 ; 1.14], I^2 : 76%).

Concernant le critère composite associant les deux, il existe une diminution significative en faveur du groupe ayant bénéficié d'un traitement intensif, avec une forte hétérogénéité. (RR = 0.80 [0.69 ; 0.94], I^2 : 59%) Pour les études inférieures à 5 ans le résultat est non significatif et il est très hétérogène (RR == 0.84 [0.63; 1.12], I^2 : 70%).

RETINOPATHIE PROLIFERANTE, OU NON, ŒDEME MACULAIRE

Il n'est pas retrouvé de diminution significative pour la rétinopathie proliférante ou non (respectivement RR = 1.09 [0.78 ; 1.54], I^2 : 0% et RR = 1.15 [0.67 ; 1.98], I^2 : 0%). Par contre, le traitement intensif du diabète diminue significativement l'apparition ou la progression de l'œdème maculaire (RR = 0.66 [0.4 ; 0.99], I^2 : 0%).

Néphropathie

(Annexe 2 : 2. Néphropathie)

MALADIES RENALES ET DECES LIES

Dans cette méta-analyse, il n'est pas retrouvé de diminution significative, ni des décès, ni des développements des maladies rénales dans le groupe des patients ayant bénéficié d'un traitement intensif (respectivement RR = 0.96 [0.53 ; 1.73], I^2 : 0% et RR = 0.81 [0.57 ; 1.15], I^2 : 38%). La durée de l'étude ne modifie pas le résultat.

MICROALBUMINURIE

En reprenant les différentes études, il est retrouvé une diminution significative de la microalbuminurie lors du traitement intensif du diabète mais avec une hétérogénéité forte (RR = 0.76 [0.64 ; 0.91], I^2 : 76%). Ce résultat est vrai peu importe la durée de l'étude. Par contre, l'étude UKPDS[6], pour ce critère, donne différents chiffres au cours de l'étude. Peu importe les chiffres pris, la conclusion est la même, sauf pour les études de plus de 5 ans avec les chiffres à 6 ans. Là, le résultat est non significatif (RR = 0.83 [0.66 ; 1.04], I^2 : 11%).

MACROALBUMINURIE

Concernant le critère composite « macroalbuminurie ou protéinurie », il est retrouvé une diminution significative en faveur du traitement intensif (RR = 0.68 [0.55 ; 0.85], I^2 : 36%), et ce, peu importe les chiffres d'UKPDS[6] utilisés. Par contre, le résultat n'est pas significatif (RR = 0.77 [0.38 ; 1.57], I^2 : 63%). pour les études d'une durée supérieure à 5 ans.

DOUBLEMENT DE LA CREATININEMIE

Pour le critère doublement de la créatininémie, les résultats retrouvés sont non significatifs, peu importe les chiffres de l'étude UKPDS[6] utilisés et la durée de l'étude (RR = 0.94 [0.72 ; 1.22], I^2 : 59%).

Neuropathie

(Annexe 2 3. Neuropathie)

DECOUVERTE OU AGGRAVATION D'UNE NEUROPATHIE, NEUROPATHIE PERIPHERIQUE, VEGETATIVE, DIMINUTION DU SEUIL DE PERCEPTION DES VIBRATIONS

Les résultats obtenus sont tous non significatifs, quelque soit la durée des études (découverte ou aggravation d'une neuropathie, RR = 0.99 [0.93 ; 1.04], I^2 : 51% ; neuropathie périphérique, RR = 0.96 [0.82 ; 1.12], I^2 : 0%, neuropathie végétative, RR = 1.31 [0.80 ; 2.12], I^2 : 26% ; diminution du seuil de perception des vibrations, RR = 0.94 [0.87, 1.02], I^2 : 0%).

Rétinopathie	Risk Ratio (IC : 95%)	hétérogeneité : I^2
Baisse d'acuité visuelle ou cécité	1.00 [0.97, 1.04]	0%
Photocoagulation ou vitrectomie	0.89 [0.76, 1.05]	36%
Photocoagulation	**0.84 [0.73, 0.97]**	0%
Chirurgie de la cataracte	0.91 [0.78, 1.05]	44%
Apparition d'une lésion de rétinopathie diabétique selon l'ETDRS	0.92 [0.66, 1.28]	10%
Progression d'une lésion de rétinopathie diabétique de 2 stades ou plus selon l'ETDRS	**0.77 [0.66, 0.89]**	33%
Apparition ou aggravation de la rétinopathie diabétique de 2 stades ou plus selon l'ETDRS	**0.80 [0.69, 0.94]**	59%
Rétinopathie non proliférante	1.09 [0.78, 1.54]	0%
Rétinopathie proliferante	1.15 [0.67, 1.98]	0%
Apparition ou progression d'un œdème maculaire	**0.66 [0.44, 0.99]**	0%

Néphropathie		
Décès lié à une maladie rénale	0.96 [0.53, 1.73]	0%
Développement d'une maladie rénale	0.81 [0.57, 1.15]	38%
Microalbuminurie	**0.76 [0.64, 0.91]**	76%
Macroalbuminurie ou protéinurie	**0.68 [0.55, 0.85]**	36%
Doublement de la créatininémie	0.94 [0.72, 1.22]	59%

Neuropathie		
Découverte ou aggravation d'une neuropathie	0.99 [0.93, 1.04]	51%
Neuropathie péripherique	0.96 [0.82, 1.12]	0%
Neuropathie végétative	1.31 [0.80, 2.12]	26%
Diminution du seuil de perception des vibrations	0.94 [0.87, 1.02]	0%

Tableau 2 : Résumé des principaux résultats

Discussion

Hemmingsen et al.[3] retrouvent une efficacité significative du traitement intensif sur la rétinopathie (RR = 0.80 [0.67 ; 0.94], I^2 : 59%). Dans leur méta-analyse, ce critère correspond en fait à la progression de la maladie sur l'échelle ETDRS. Même si leurs conclusions sont similaires à notre méta-analyse, les données des critères de jugements pris ne sont pas toujours les mêmes.

Pour le nombre de patients de chacun des deux groupes (intensif et standard), Hemmingsen et al.[3] ont pris les chiffres à l'inclusion. Cela diffère de ce nouveau travail, puisqu'ici ce sont les chiffres de la population sur laquelle la recherche de l'évènement a été faite qui ont été pris. Cette population est en général moindre que celle initialement incluse.

De plus, ce sont les chiffres des sous études d'ACCORD (ACCORD Eye[22, 23]) et d'ADVANCE (AdRem[24]) qui ont été inclus, sans vraiment que cela soit précisé. Concernant l'étude de Kumamoto, ce sont les résultats de l'étude de 2000[25], qui est une étude de suivi, qui ont été pris, plutôt que ceux de l'étude initiale de 1995[17].

Concernant les résultats de la méta-analyse de Boussageon et al.[4], les complications oculaires ont été divisées en trois sous-critères : l'aggravation ou la progression de la rétinopathie, la photocoagulation et la détérioration visuelle ou la cécité. Aucun résultat significatif n'est retrouvé (respectivement RR = 0.85 [0.71 ; 1.03] ; I^2 : 54%, RR = 0.91 [0.71 ; 1.17], I^2 : 57% ; RR = 1.00 [0.96 ; 1.05], I^2 : 0%) contrairement à notre méta-analyse. Une des explications est peut-être dans le choix de l'intervalle de confiance. Pour Boussageon et al.[4], il est de 99% contre 95% pour celle-ci.

Pour rappel, l'effet significatif retrouvé dans ce nouveau travail pour la photocoagulation n'est plus retrouvé pour le critère composite « photocoagulation ou vitrectomie ». Dans ce critère photocoagulation, Boussageon et al.[4] ont inclus les chiffres des études UGDP[18], UKPDS[6, 13], ACCORD[9] et VADT[8]. A noter que pour ACCORD[9] c'est un critère composite « photocoagulation ou vitrectomie ». De ce fait, le choix de nommer ce critère uniquement « photocoagulation » n'est pas strictement exact. De plus, les études Kumamoto[17] et AdRem[24] ont été incluses dans cette nouvelle méta-analyse. Pour rappel, pour le critère photocoagulation seule, il a été pris les chiffres d'ACCORD Eye[22, 23] et non d'ACCORD[9].

Zhang et al.[11] retrouvent un résultat significatif pour le critère photocoagulation ou vitrectomie (RR = 0.86 [0.75 ; 0.98], I^2 : 12%). Pour l'étude ACCORD[9], ce sont les chiffres à 5 ans qui ont été utilisés. Ces derniers s'apparentent à des chiffres de suivi compte tenu que le groupe traitement intensif a été stoppé en amont. Ce sont également les chiffres de suivi qui ont été pris pour Kumamoto (Kumamoto 2000[25]). Pour UKPDS[6, 13], les études UKPDS 33[6] et 34[13] sont différenciées, ce qui a pour conséquence de compter deux fois certains patients. Pour VADT[8], les chiffres de la photocoagulation et de la vitrectomie ont été additionnés. Dans cette nouvelle méta-analyse, il a été pris uniquement les chiffres de la photocoagulation. Toutes ces différences expliquent les résultats discordants.

Zhang et al.[11] constatent également une diminution significative des œdèmes maculaires dans le groupe traitement intensif (RR = 0.65 [0.43 ; 0.99], I^2 : 0%), une absence de résultats significatifs concernant l'apparition d'une nouvelle lésion de la rétinopathie (RR = 0.67 [0.26 ; 1.73], I^2 : 62%), de la chirurgie de la cataracte (RR = 0.88 [0.76 ; 1.03], I^2 : 30%) et de la perte de vision sévère ou cécité (RR = 0.99 [0.86 ; 1.13], I^2 : 0%), résultats similaires.

Buehler et al.[26], ont pour la maculopathie, inclus les études VADT[8], VACSDM[19, 20, 21] et AdRem[24], comme dans cette nouvelle méta-analyse, mais ils ne retrouvent pas de différences significatives (RR = 0.68 [0.46 ; 1.02], I^2 : 0%). La différence entre ces résultats est que pour les études VACSDM[19, 20, 21] et AdRem[24] ce sont les chiffres à l'inclusion qui ont été pris pour les totaux des deux groupes et non pas les chiffres de la population réelle sur laquelle la recherche a été faite.

Pour la rétinopathie proliférative la chirurgie de la cataracte ou la perte d'acuité visuelle, il n'est pas retrouvé de différence significative dans la méta-analyse de Buehler et al.[26] (respectivement : RR = 1.39 [0.76 ; 2.56], I^2 : 0% ; RR = 0.91 [0.78 ; 1.05], I^2 : 44% ; RR = 1.00 [0.97 ; 1.03], I^2 : 0%).

Concernant la néphropathie, Hemmingsen et al.[3] retrouvent un résultat non significatif (RR = 0.83 [0.64 ; 1.06], I^2 : 75%). Pour ce critère, des résultats de critères composites de néphropathie, de doublement de la créatininémie, ainsi que de protéinuries ont été associés. Peut-être que ce critère regroupe trop de choses différentes sous une même dénomination. De plus, pour l'étude ACCORD[9] et l'étude Kumamoto[25], ce sont de nouveau des chiffres venant des suivis d'études qui ont été utilisés. Concernant les chiffres totaux des deux groupes,

traitement intensif et traitement standard, le même raisonnement que pour la rétinopathie a été appliqué ; soit de prendre les chiffres à l'inclusion.

Boussageon et al.[4] ont divisé la néphropathie en deux sous-critères : l'apparition ou l'aggravation de la microalbuminurie et la maladie rénale ou le doublement de la créatininémie. Pour le premier critère, le résultat montre une diminution significative dans le groupe de patients avec le contrôle glycémique intensif (RR = 0.90 [0.85 ; 0.96], I^2 : 31%), mais pas pour le second (RR = 1.03 [0.98 ; 1.08], I^2 : 0%), ce qui est identique à cette méta-analyse.

Coca et al.[27], eux, retrouvent une diminution significative de la microalbuminurie (RR = 0.86 [0.76 ; 0.96], I^2 : 64%), de la macroalbuminurie pour le groupe traitement intensif (RR = 0.74 [0.65 ; 0.85], I^2 : 13%) et une absence de résultats significatifs pour le doublement de la créatininémie (RR = 1.06 [0.92 ; 1.22], I^2 : 13%), le stade terminal de la maladie rénale (RR = 0.69 [0.46 ; 1.05], I^2 : 43%) ainsi que le décès de cause rénale (RR = 0.99 [0.55 ; 1.79], I^2 : 0%). Résultats en concordance avec ceux de cette nouvelle méta-analyse.

Pour la neuropathie, dans la méta-analyse Boussageon et al.[4], il n'est pas retrouvé de résultats significatifs (RR = 0.99 [0.95 ; 1.03], I^2 : 0%), ni dans la méta-analyse Cochrane[28] (RR = 0.58 [0.01 ; 1.17], I^2 : 0%), résultats concordants avec notre méta-analyse.

Ainsi, on peut conclure que le contrôle glycémique a bien un effet sur certaines complications microvasculaires du DT2, comme celle du DT1. Cela valide l'implication causale de l'hyperglycémie chronique dans la survenue de ces complications et l'importance du contrôle glycémique en vue de les prévenir. Néanmoins, si nous regardons le bénéfice absolu par exemple concernant la photocoagulation dans l'étude UKPDS 33[6], étude sur 10 ans, nous retrouvons une DR de -2.7 %, et un NNT de 37 (le NNT correspond au nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter un événement). En parallèle, la DR pour les hypoglycémies sévères est de +0.6% et le NNH de 167 (le NNH quantifie le nombre moyen de patients qu'il faut exposer au traitement pour en observer un effet indésirable). Dans l'étude ADVANCE[14, 29], étude sur 5 ans, concernant la microalbuminurie, la DR est de -2.1%, le NNT de 48. Pour ce qui est des hypoglycémies sévères, la DR est de +1.2%, le NNH de 83.

De plus, les critères qui ont un retentissement clinique dans la vie du patient (la BAV ou la cécité, le décès lié à une maladie rénale, le développement d'une maladie rénale), ne sont pas améliorés significativement par un contrôle glycémique intensif (sauf la photocoagulation qui peut être considérée comme ayant une symptomatologie ressentie par le patient). Par contre, nous retrouvons une diminution significative de la progression des lésions de rétinopathie diabétique selon l'échelle ETDRS, de l'œdème maculaire, de la microalbuminurie, de la macroalbuminurie ou protéinurie. Rodriguez et al[10] tendent à la même conclusion dans l'article récemment publié : « Et il n'y a pas d'effet démontré sur les complications graves et pertinentes pour le patient (BAV, Cécité, Insuffisance rénale nécessitant la dialyse, douleur neuropathique) ».

Dans les études incluses, l'hémoglobine glyquée était systématiquement très nettement inférieure dans le groupe ayant bénéficié d'un traitement intensif par rapport au groupe qui a reçu un traitement standard avec finalement des résultats mitigés Compte tenu de cette conclusion, est-ce raisonnable d'aller dans le sens de Stratton et al., qui en 2000 concluait à une réduction du risque microvasculaire de 37% par réduction de 1% d'hémoglobine glyquée dans UKPDS 35[7] ?

Régulièrement, l'argument de la durée des études trop courtes expliquant les résultats non significatifs d'une prise en charge glycémique stricte est avancé. Dans cette nouvelle méta-analyse, nous ne retrouvons pas de façon évidente des résultats plus fréquemment en faveur d'un contrôle glycémique strict significatifs pour les études les plus longues.

Sans oublier qu'il est constaté depuis quelques années, que d'autres prises en charge que celle de l'équilibre glycémique permettent de diminuer le risque de rétinopathie, comme avec les IEC[30]. Il en est de même pour prévenir les complications rénales, avec ces mêmes molécules[31]. Les études montrent également qu'un contrôle de la pression artérielle est essentiel en cas d'HTA[32]. Dans UKPDS 38[33], le traitement antihypertenseur prévenait même la BAV.

Conclusion

Cette nouvelle méta-analyse démontre un effet significatif d'un contrôle glycémique strict sur la photocoagulation, la progression de la rétinopathie diabétique selon l'échelle ETDRS,

l’apparition ou la progression de l’œdème maculaire. Elle retrouve également une diminution significative de la microalbuminurie ainsi que la macroalbuminurie (ou protéinurie).

Concernant tous les autres critères (baisse d’acuité visuelle, chirurgie de la cataracte, rétinopathie proliférante ou non, décès lié à une maladie rénale, développement d’une maladie rénale, doublement de la créatininémie, neuropathie), aucun résultat significatif n’a été retrouvé.

Bibliographie

1. 9789241565257_eng.pdf [Internet]. [cité 19 déc 2016]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1

2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015 ; 38(1) : 140-149

3. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes : systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011 ; 343 : d6898

4. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes : meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011 ; 343 : d4169

5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-986.

6. 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 (UKPDS33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53.

7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 405-12.

8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 129-39

9. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, et al. Effect of intensive treatment of hyper glycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes : ananalysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 419-30.

10. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori VM. Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Our Evolving Faith in the Face of Evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016 ; 9 : 504-512.

11. Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine* 2015 ; 49 : 78–89

12. Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. *Diabetes & Metabolism* 2014 ; 40 : 176-185

13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type2 diabetes (UKPDS34). *Lancet* 1998 ; 352 : 854-65.

14. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2560-72.

15. Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type2 diabetes : new results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 2068-74.

16. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1392-406.

17. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus—a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 ; 28 : 103-17.

18. University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: VIII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982 ; 31 : 1-81.

19. Emanuele N, Klein R, Abraira C, Colwell J, et al. Evaluations of retinopathy in the VA cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes (VACSDM). *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 1375-81

20. Levin SR, Coburn JW, Abraira C, Henderson WG, et al. Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 1478-85

21. Azad N, Emanuele NV, Abraira Cs, Henderson WG, et al. The Effects of Intensive Glycemic Control on Neuropathy in the VA Cooperative Study on Type II Diabetes Mellitus (VA CSDM). *Journal of Diabetes and Its Complications* 1999 ; 13 : 307–313

22. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type2 diabetes. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 233-44.

23. Wright AD, Dodson PM. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye* 2011 ; 25 : 843–849

24. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK , et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus : a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 2027-36.

25. Wake N, Hisashige A, Katayama T, Kishikawa H, et al. Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes : a 10-year follow-up of the Kumamoto study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000 ; 48 : 201-10.

26. Buehler AM, Cavalcanti AB, Berwanger O, Figueiro M, et al. Effect of Tight Blood Glucose Control Versus Conventional Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Cardiovascular Therapeutics* 2013 ; 31 : 147–160

27. Coca SG., Ismail-Beigi F, Haq N,Krumholz HM, et al. Role of Intensive Glucose Control in Development of Renal End Points in Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2012 ; 172(10) : 761-769

28. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 6

29. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1410-8

30. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, et al. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 ; 3 : 263-74

31. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease.*Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004136. doi: 10.1002/14651858.CD004136

32. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T,et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015 ; 313 : 603-15.

33. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ* 1998 ; 317 : 703-13

Annexes

Annexe 1 : Choix des critères

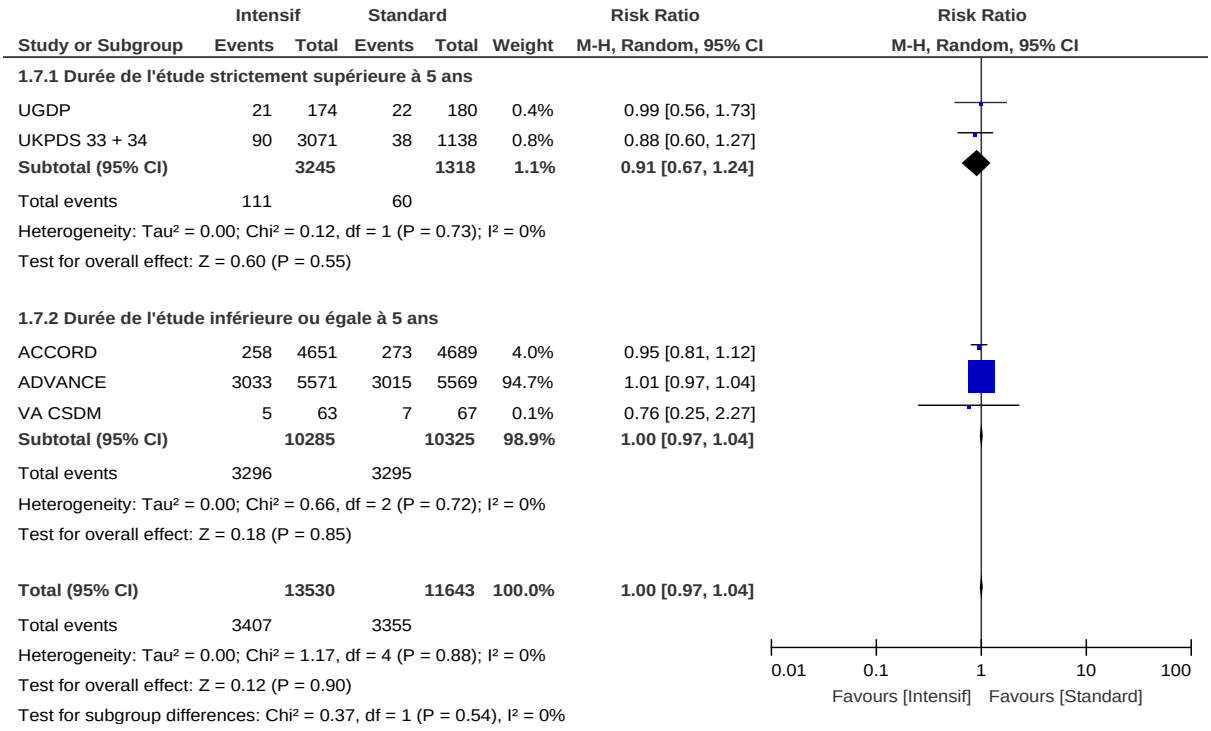
Critères pour la rétinopathie	Critères pour la rétinopathie regroupés
Acuité visuelle < 20/200	Baisse d'acuité visuelle ou cécité
Aveugle d'un œil	
Déficience visuelle	
Détérioration visuelle	
Perte de vision sevère	
Acuité visuelle < 20/200	Baisse d'acuité visuelle sévère ou cécité
Aveugle d'un œil	
Perte de vision sevère	
Photocoagulation ou vitrectomie	Photocoagulation ou vitrectomie
Photocoagulation	Photocoagulation
Vitrectomie	Vitrectomie
Chirurgie de la cataracte	Chirurgie de la cataracte
Progression de 2 niveaux ou plus selon l'ETDRS de la rétinopathie	Progression d'une lésion de rétinopathie diabétique de 2 stades ou plus selon l'ETDRS
Progression de la rétinopathie de 2 niveaux	
Progression de la rétinopathie de 3 niveaux minimum	
Lésions rétiniennes modérées	Rétinopathie non proliférante
Rétinopathie préproliferative	
Lésions rétiniennes sévères	Rétinopathie proliférante
Progression maladie proliférative	
Rétinopathie proliférative	
Apparition d'un œdème maculaire	Apparition ou progression d'un œdème maculaire
Oedème maculaire	
Progression cliniquement significative d'un œdème maculaire	

Critères pour la néphropathie	Critères pour la néphropathie regroupés
Décès lié à une maladie rénale	Décès lié à une maladie rénale
Créatininémie supérieure ou égale à 1,5 mg/dl	Développement d'une maladie rénale
Clairance inférieure à 15ml/min	
Développement d'une maladie rénale : dialyse ou stade rénal termine, rénal transplantation, ou créatininémie supérieure à 291.72µmol/L en l'absence de cause réversible	
Insuffisance rénale	
Stade terminal de la maladie rénale	
Apparition d'une microalbuminurie	Microalbuminurie
De normal à microalbuminurie	
Développement d'une microalbuminurie	
Microalbuminurie	
Néphropathie avec microalbuminurie	
Nouvelle apparition d'une microalbuminurie	
Aggravation à la néphropathie manifeste	Macroalbuminurie ou protéinurie
De normal à macroalbuminurie et de microalbumine à macroalbuminurie	
Développement d'une macroalbuminurie	
Néphropathie avec macroalbuminurie	
Nouvelle apparition d'une macroalbuminurie	
Protéines dans les urines supérieures ou égales à 1g/L	
Protéinurie	
Doublement de la créatininémie	Doublement de la créatininémie

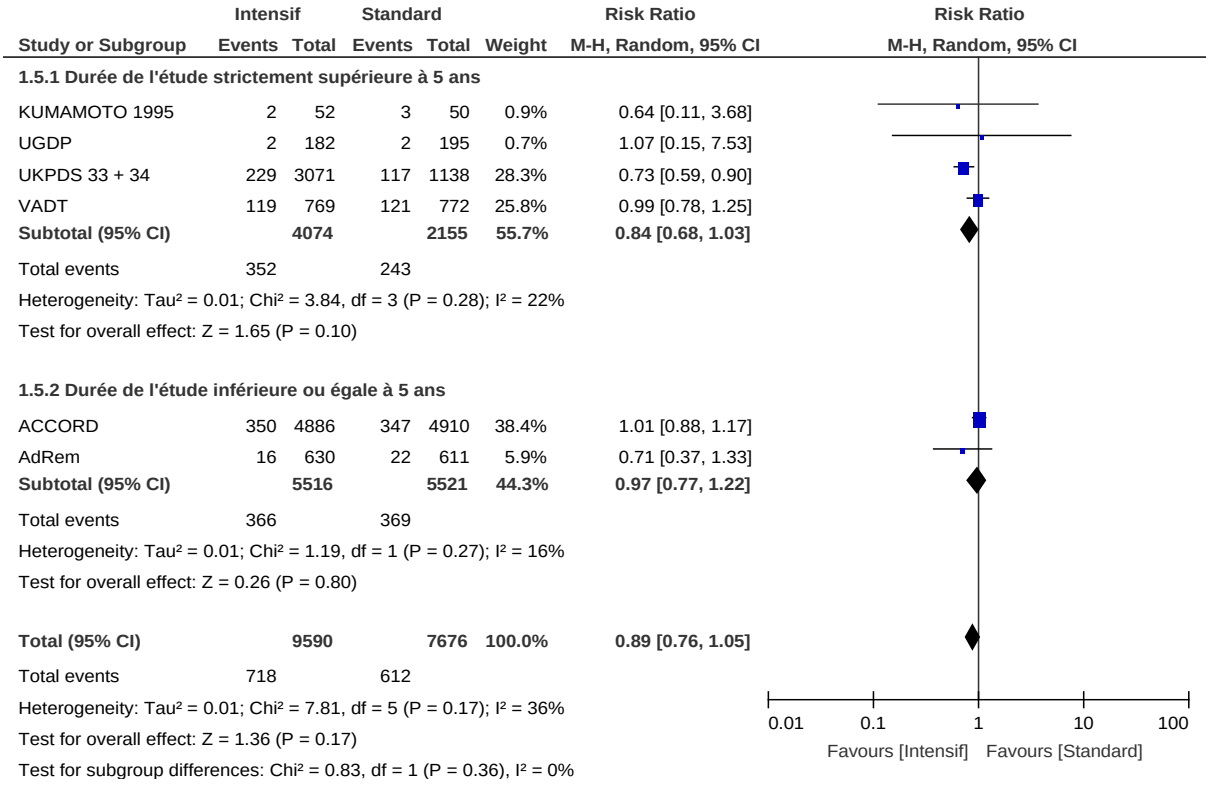
Critères pour la neuropathie	Critères pour la neuropathie regroupés
Découverte ou aggravation d'une neuropathie	Découverte ou aggravation d'une neuropathie
Neuropathie (nouveau score supérieur à 2.0 sur l'échelle MNSI)	
Toutes nouvelles neuropathies	
Nouvelle neuropathie périphérique	Neuropathie péripherique
Apparition neuropathie périphérique	
Nouvelle neuropathie autonomique	Neuropathie végétative
Neuropathie autonomique	
Biothesomètre >25V	Diminution du seuil de perception des vibrations
Nouvelle perte de la sensation vibratoire	

Annexe 2 : Graphiques des différents résultats

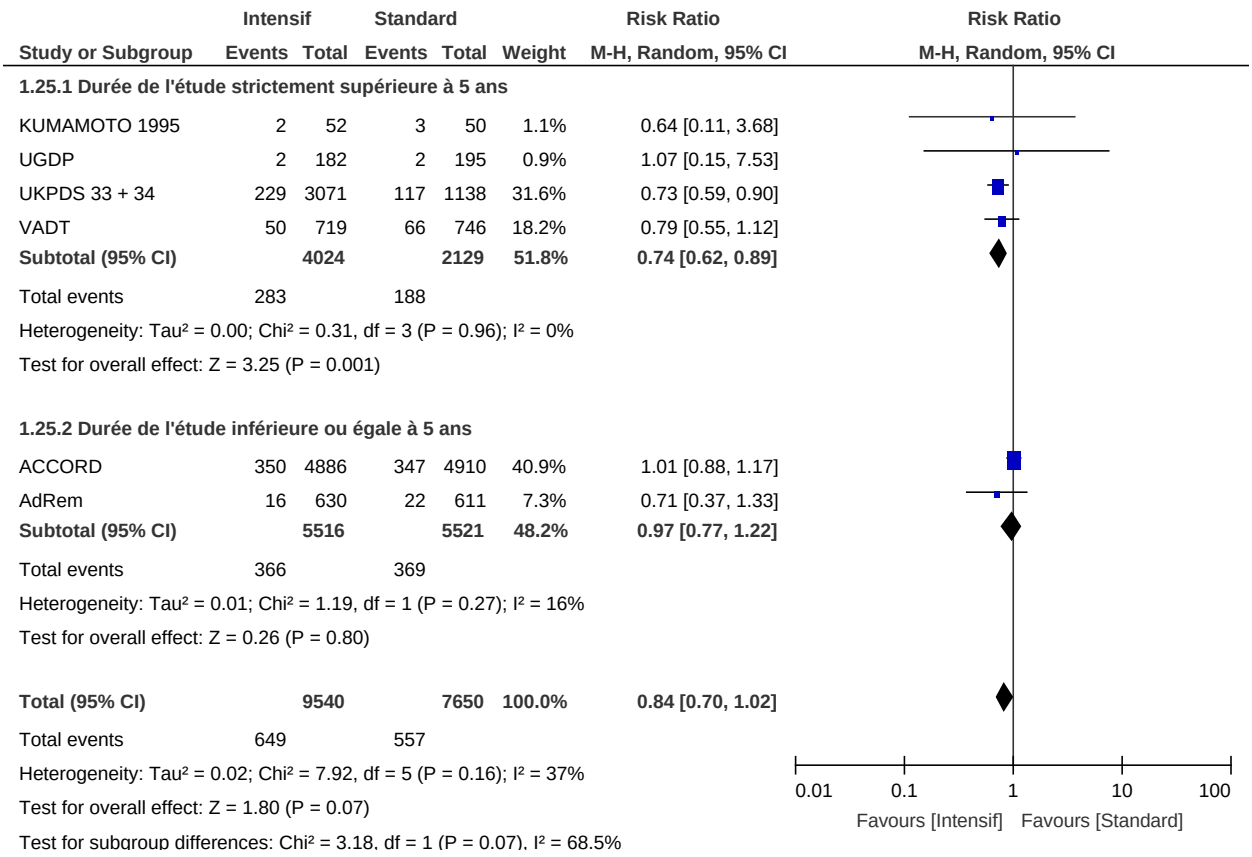
1. RETINOPATHIE



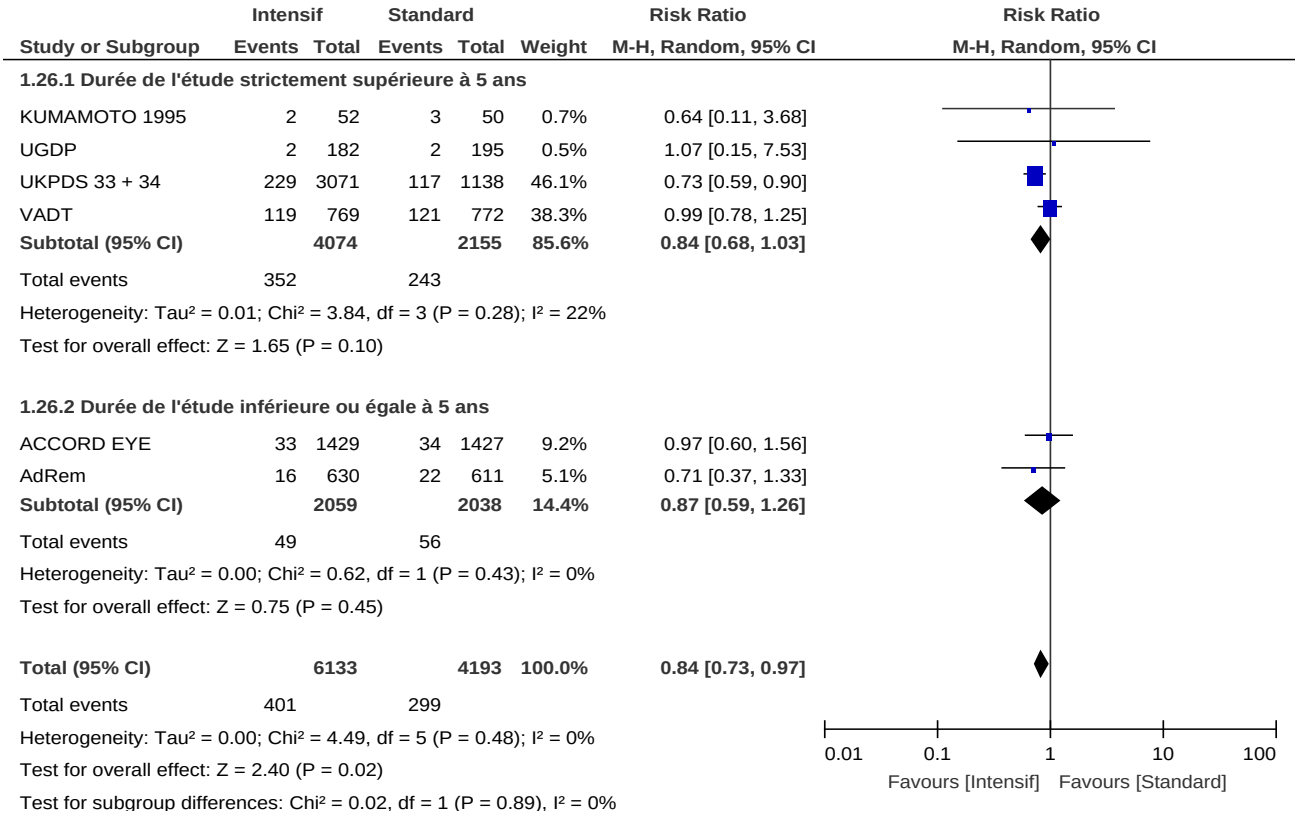
1.1 Baisse d'acuité visuelle ou cécité



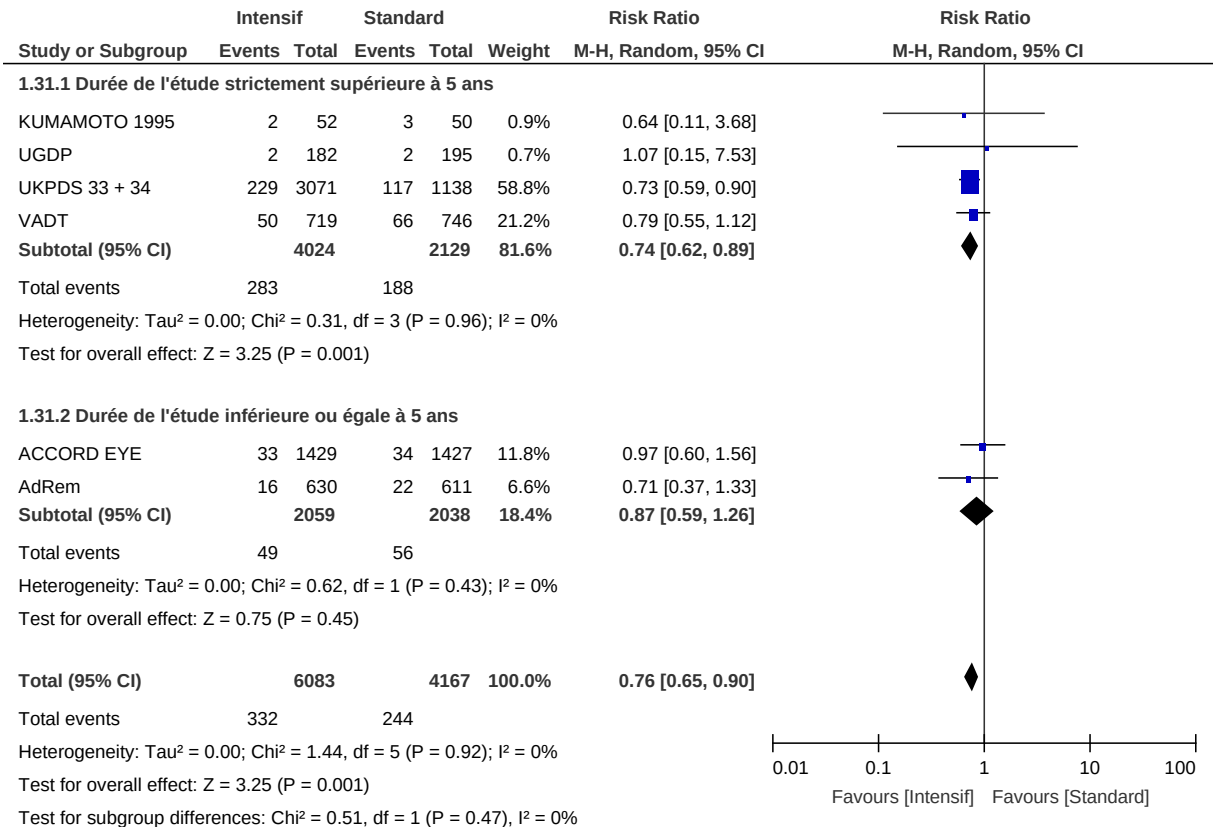
1.2 Photocoagulation ou vitrectomie



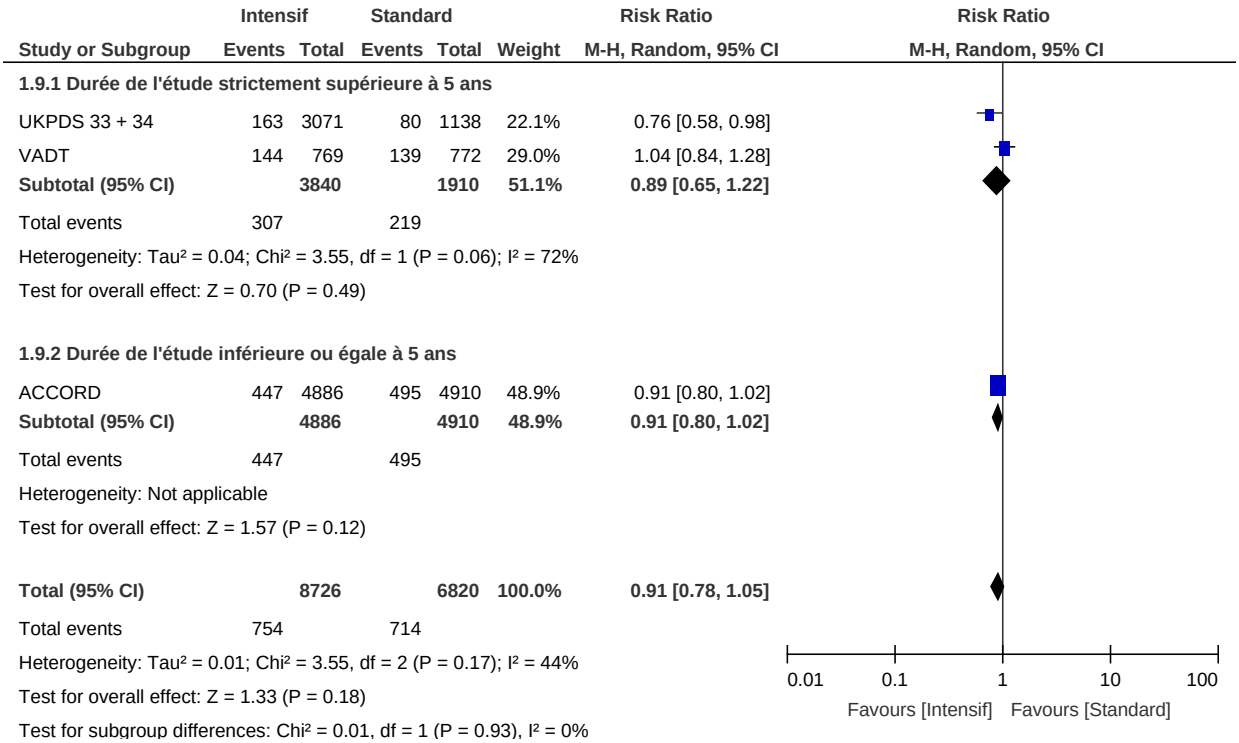
1.3 Photocoagulation ou vitrectomie (avec le critère « nouvelles » de VADT)



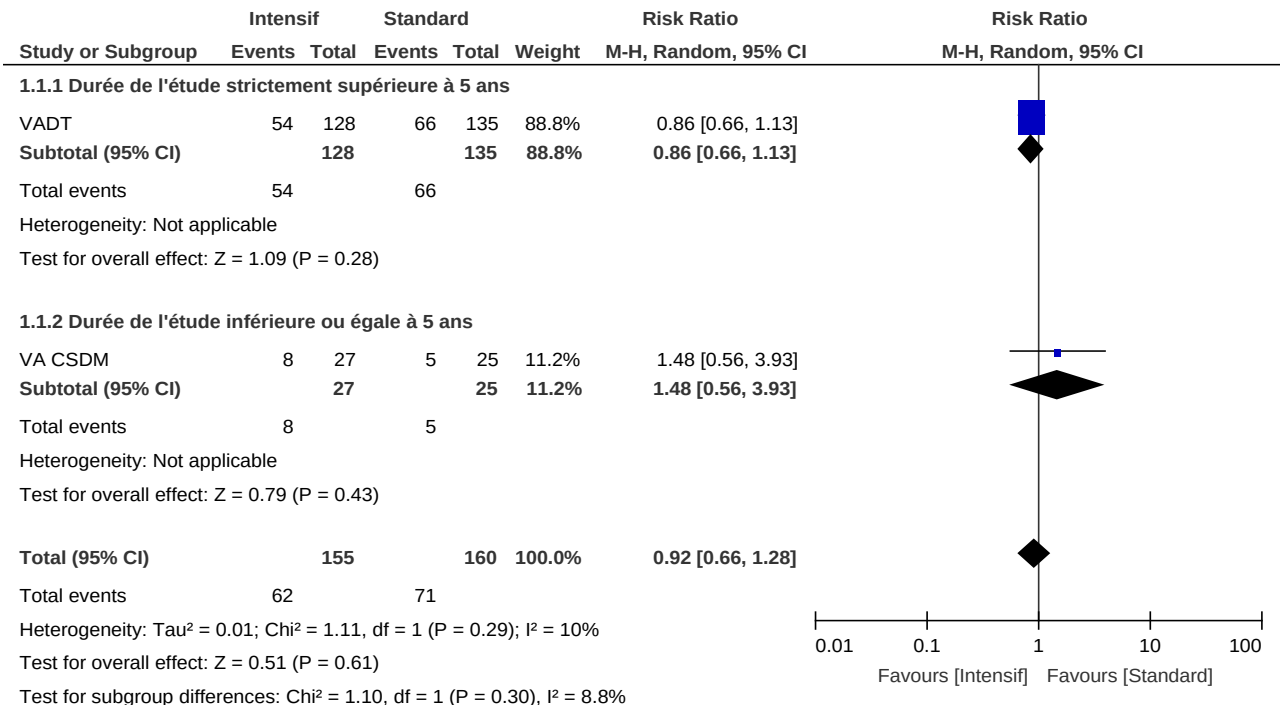
1.4 Photocoagulation



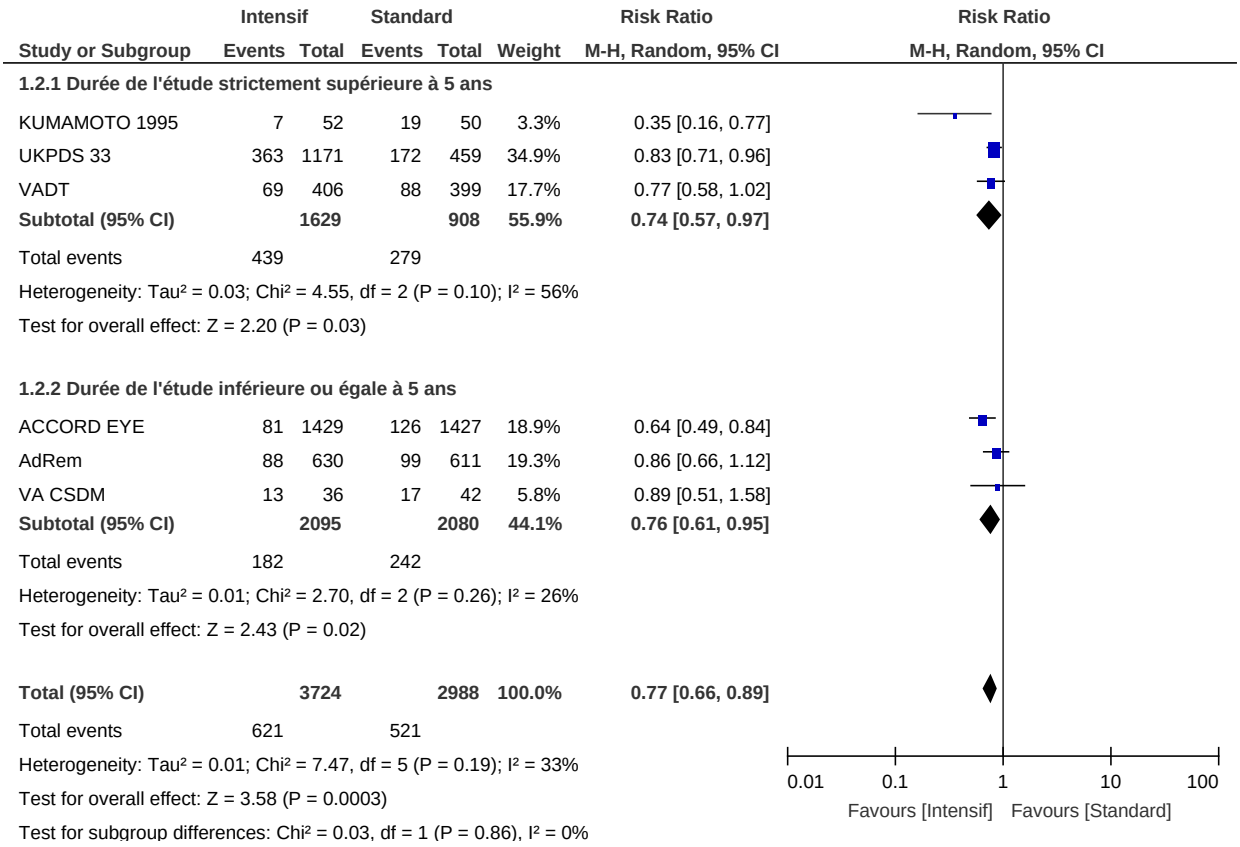
1.5 Photocoagulation (avec le critère « nouvelle » de l'étude VADT)



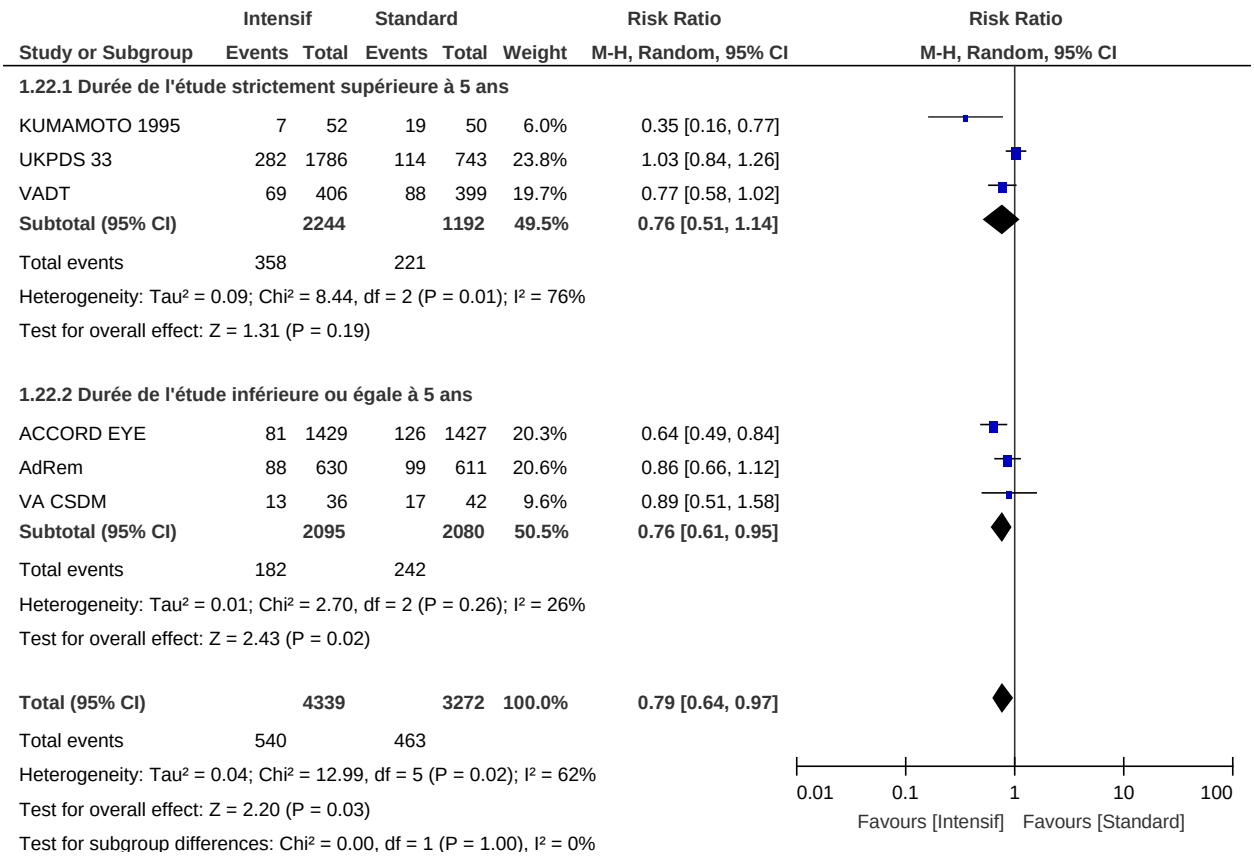
1.6 Chirurgie de la cataracte



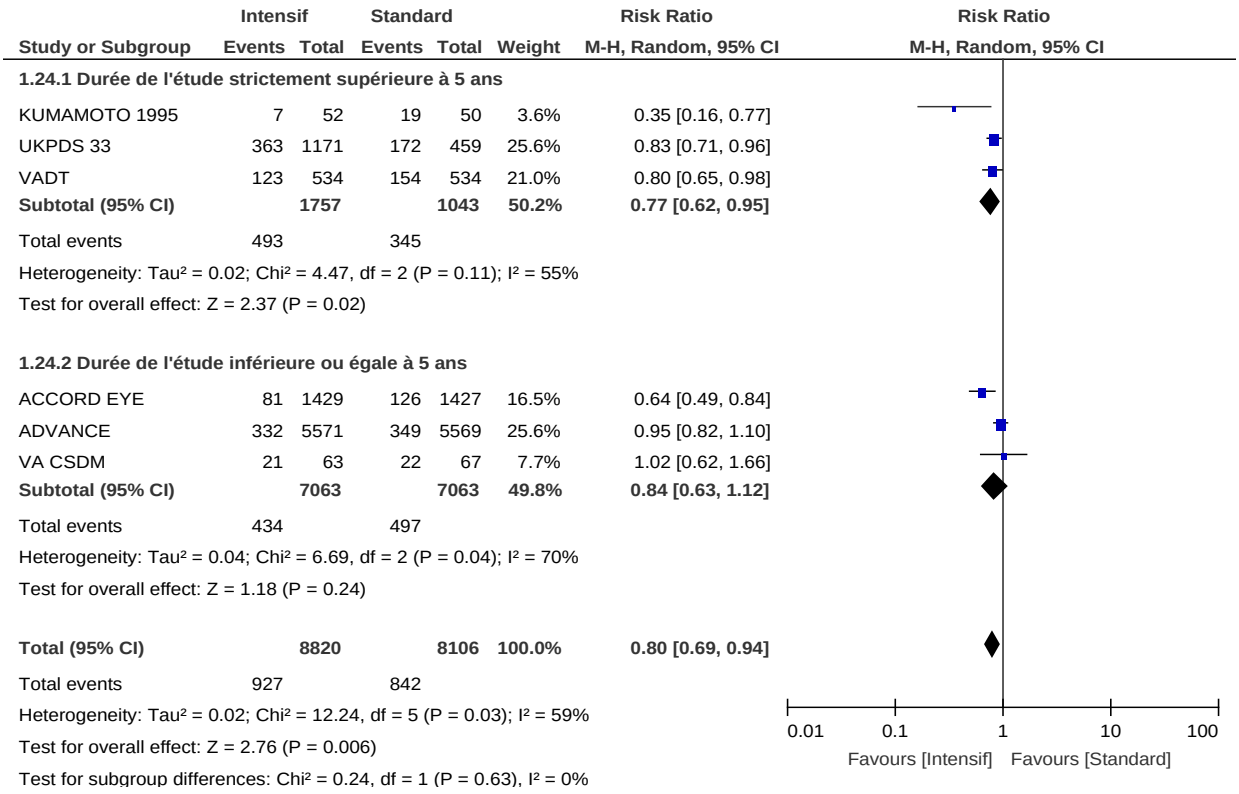
1.7 Apparition d'une lésion de rétinopathie diabétique selon l'ETDRS



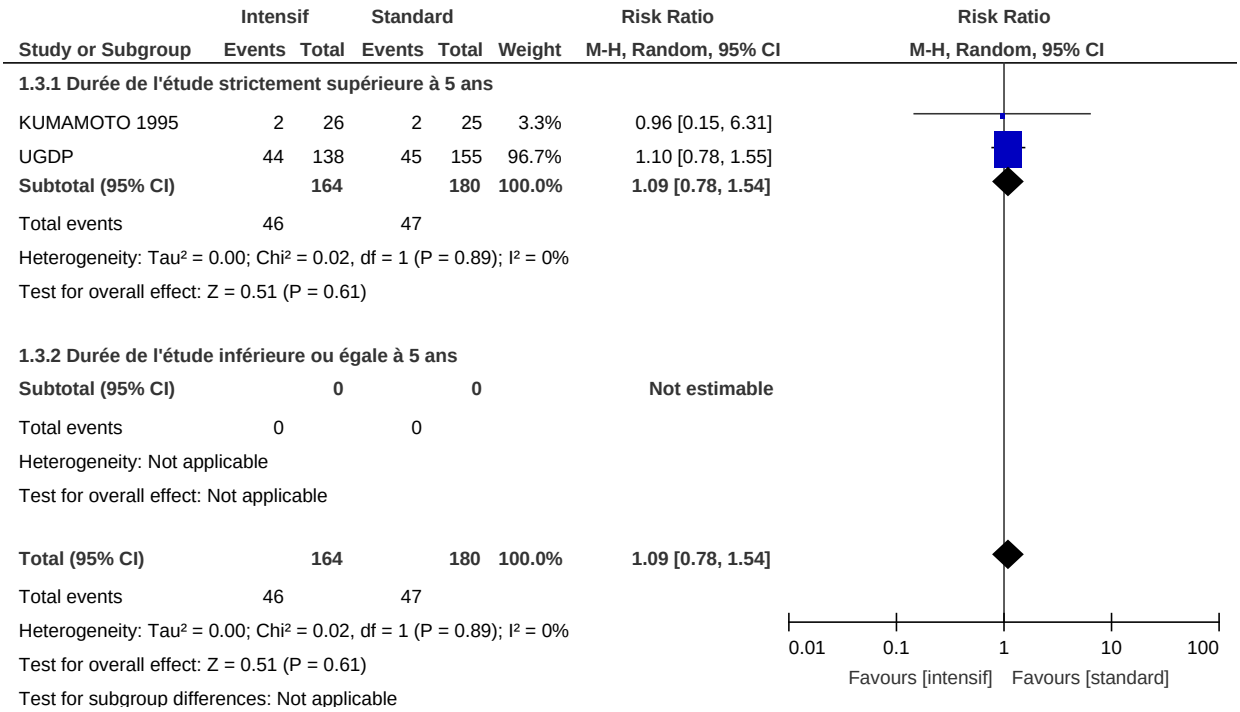
1.8 Progression d'une lésion de rétinopathie diabétique de 2 stades ou plus selon l'ETDRS



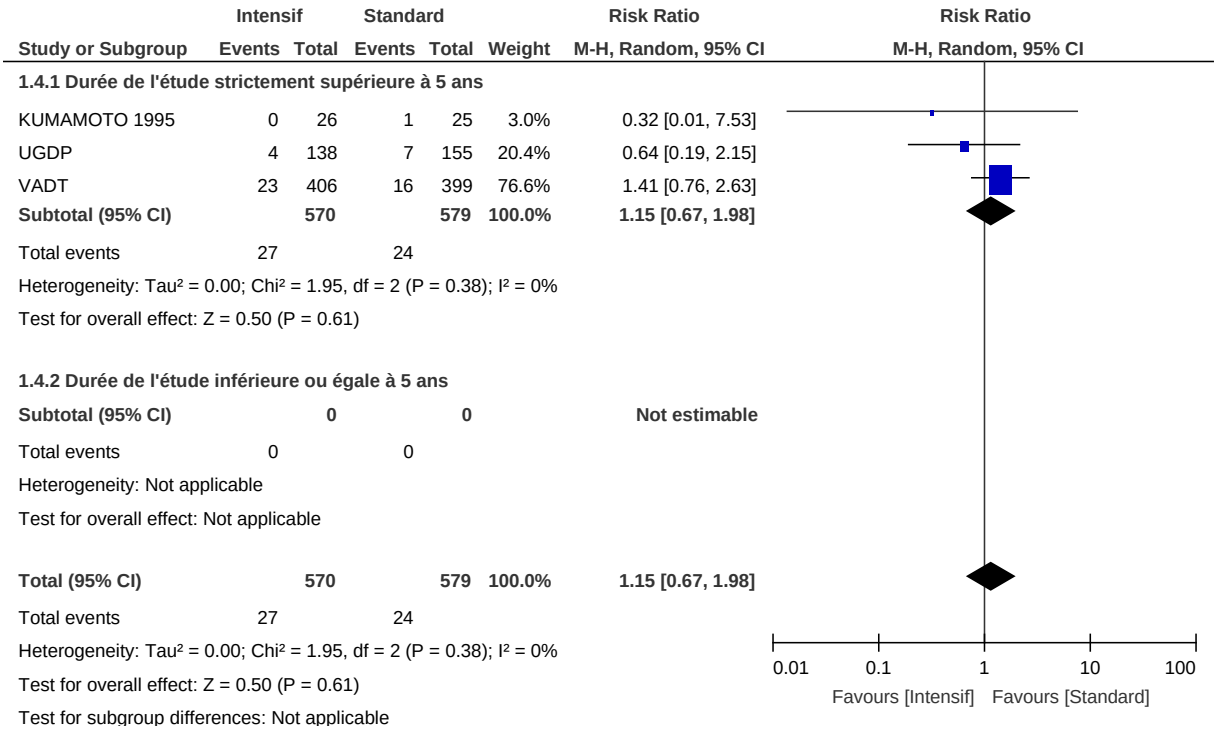
1.9 Progression d'une lésion de rétinopathie diabétique de 2 stades ou plus selon l'ETDRS (avec suivi UKPDS 0-3 ans)



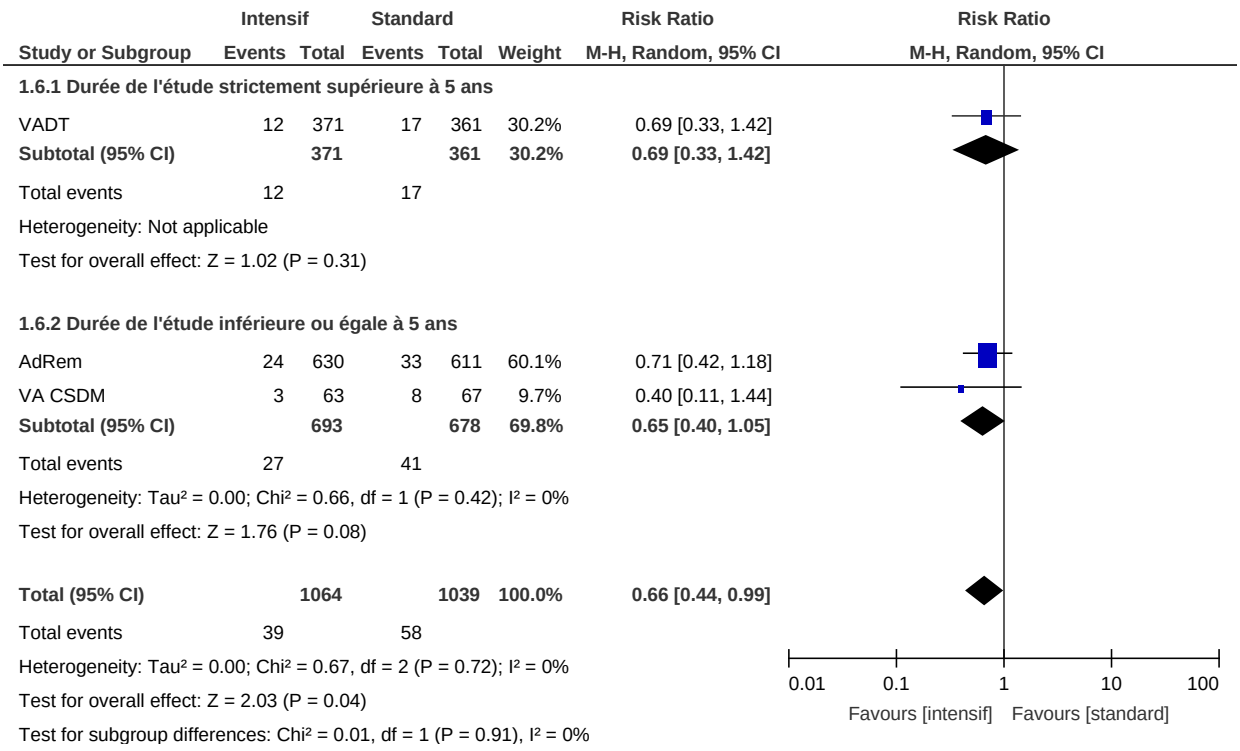
1.10 Apparition ou aggravation de la rétinopathie diabétique de 2 stades ou plus selon l'ETDRS



1.11 Rétinopathie non proliférante

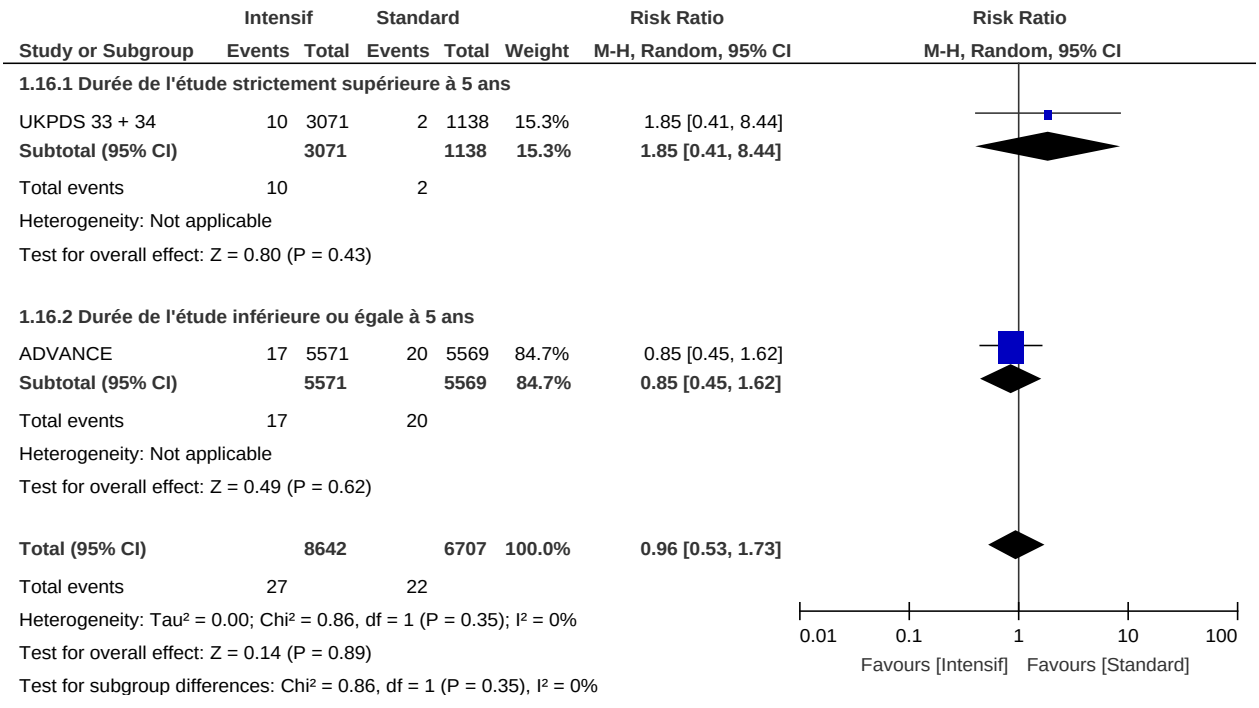


1.12 Rétinopathie proliférante

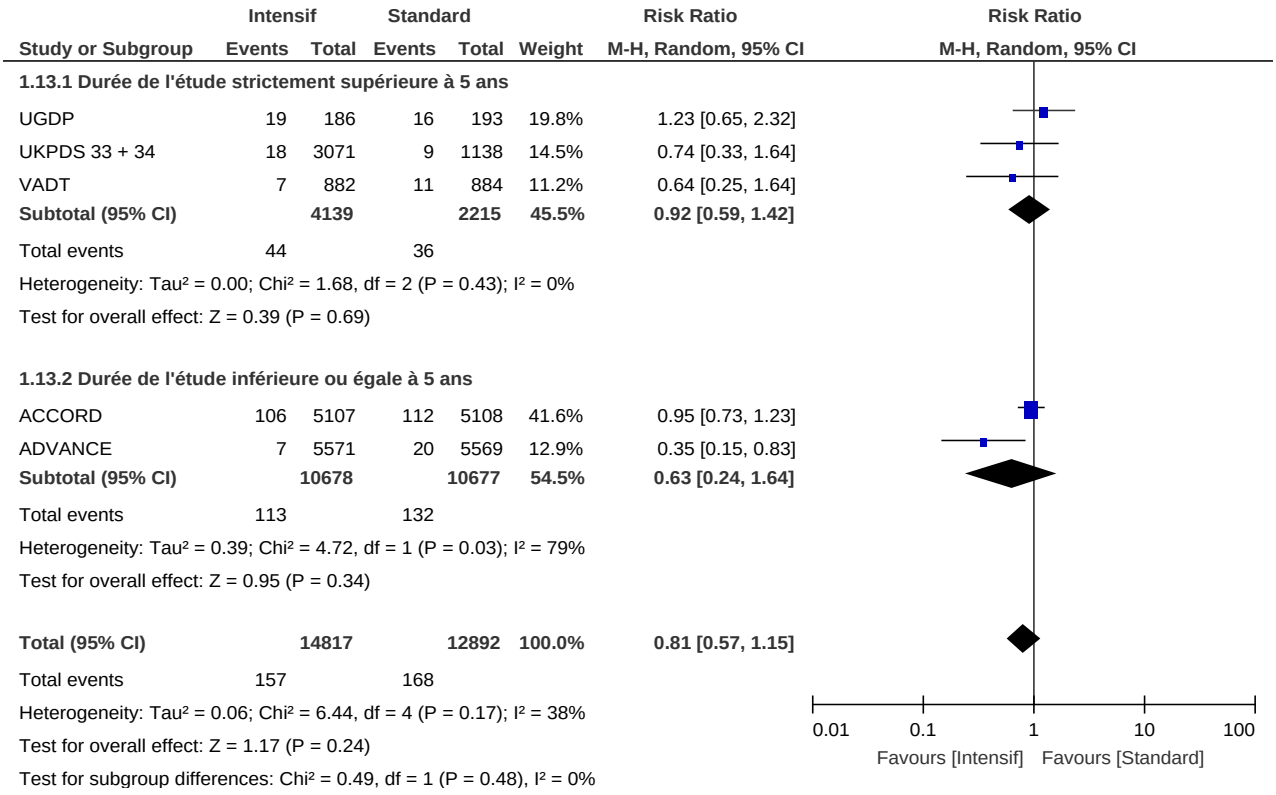


1.13 Apparition ou progression d'un œdème maculaire

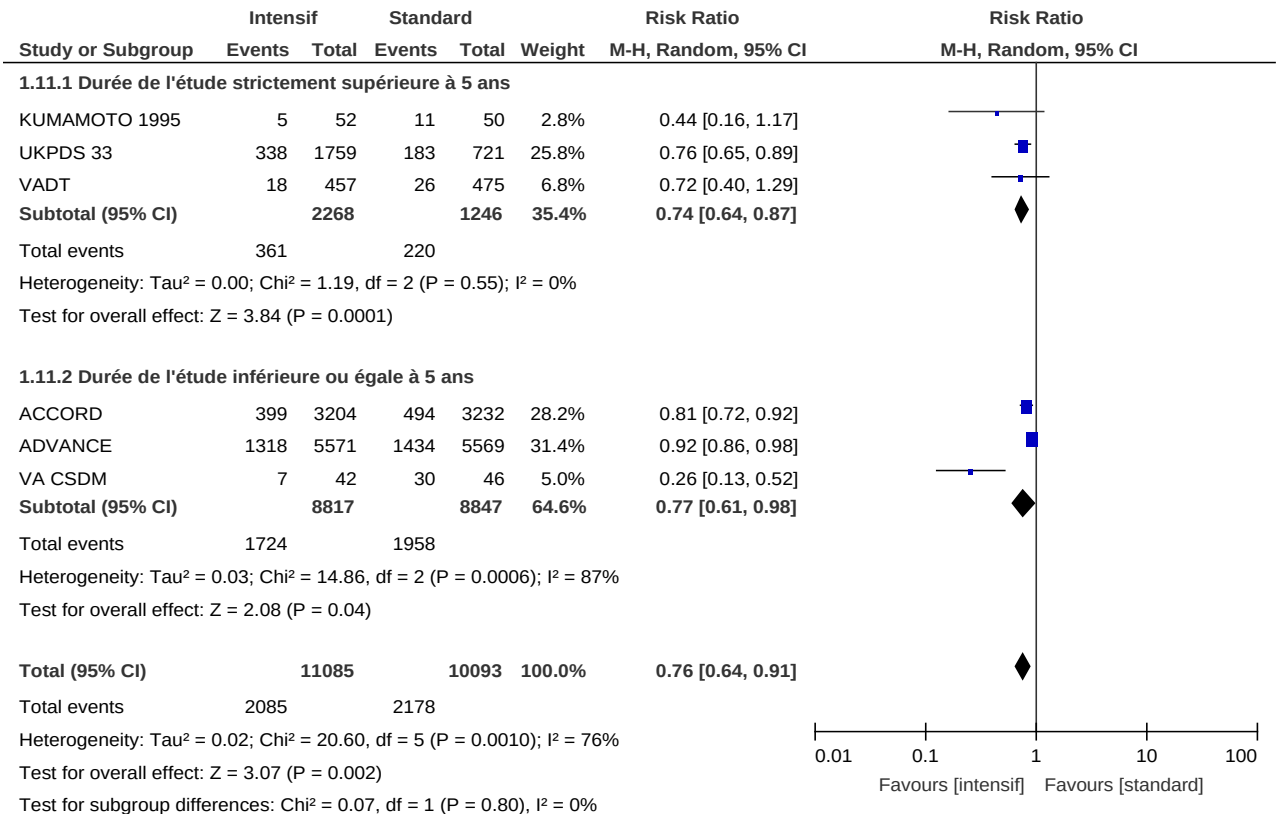
2. NEPHROPATHIE



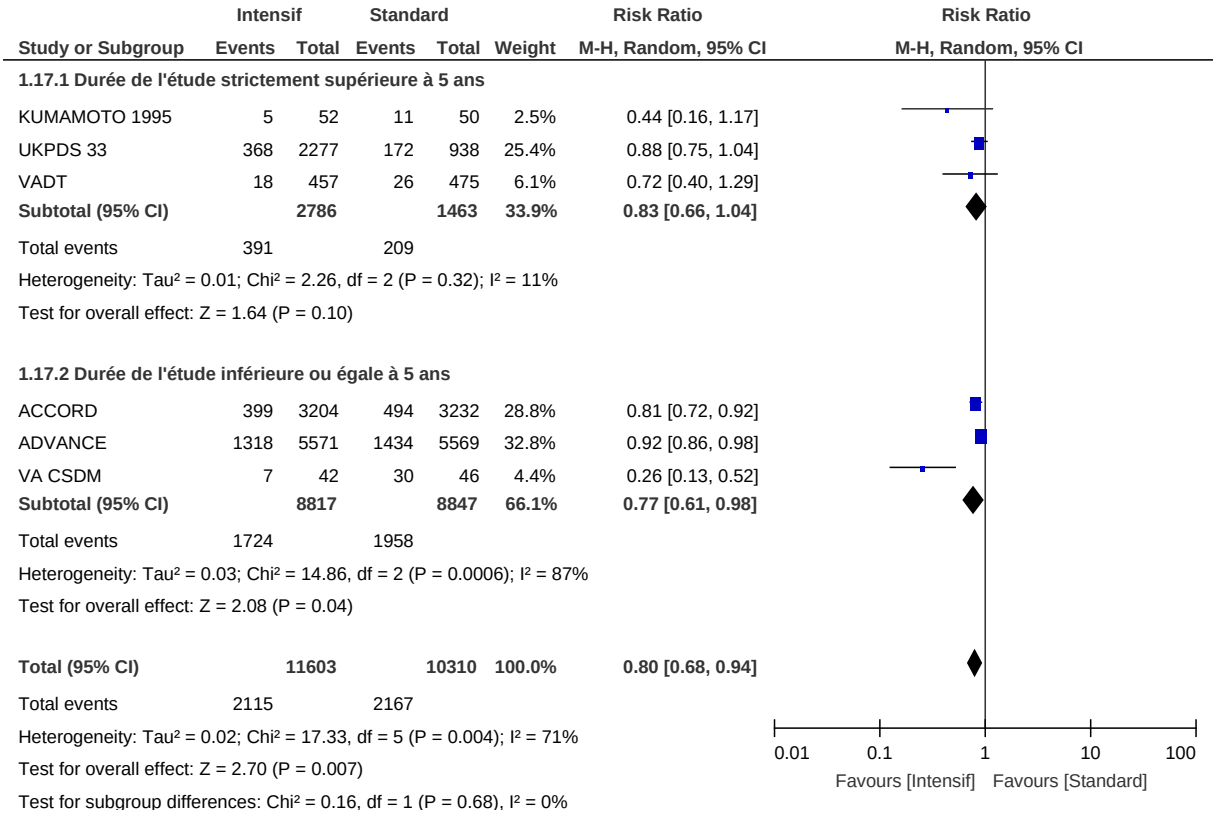
2.1 Décès lié à une maladie rénale



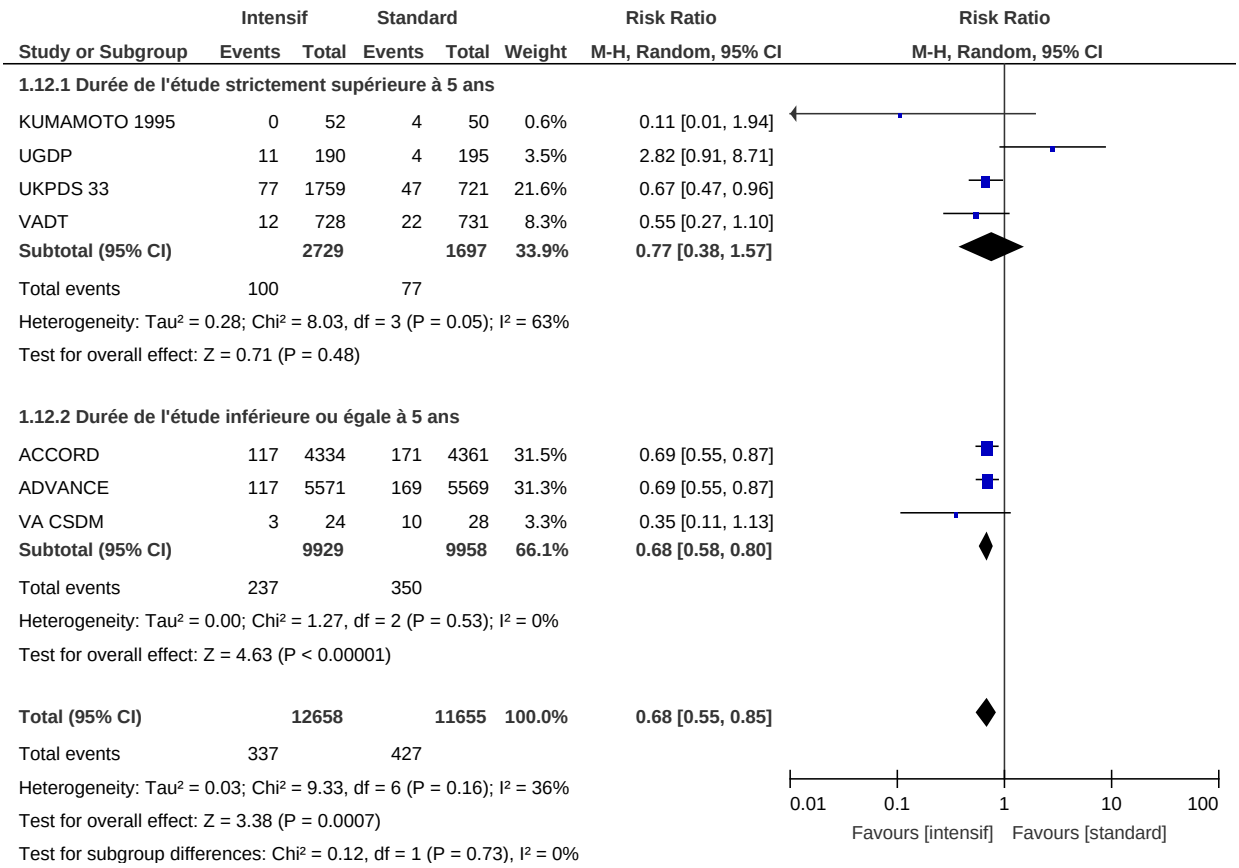
2.2 Développement d'une maladie rénale : insuffisance rénale, stade rénal terminal, dialyse, transplantation rénale



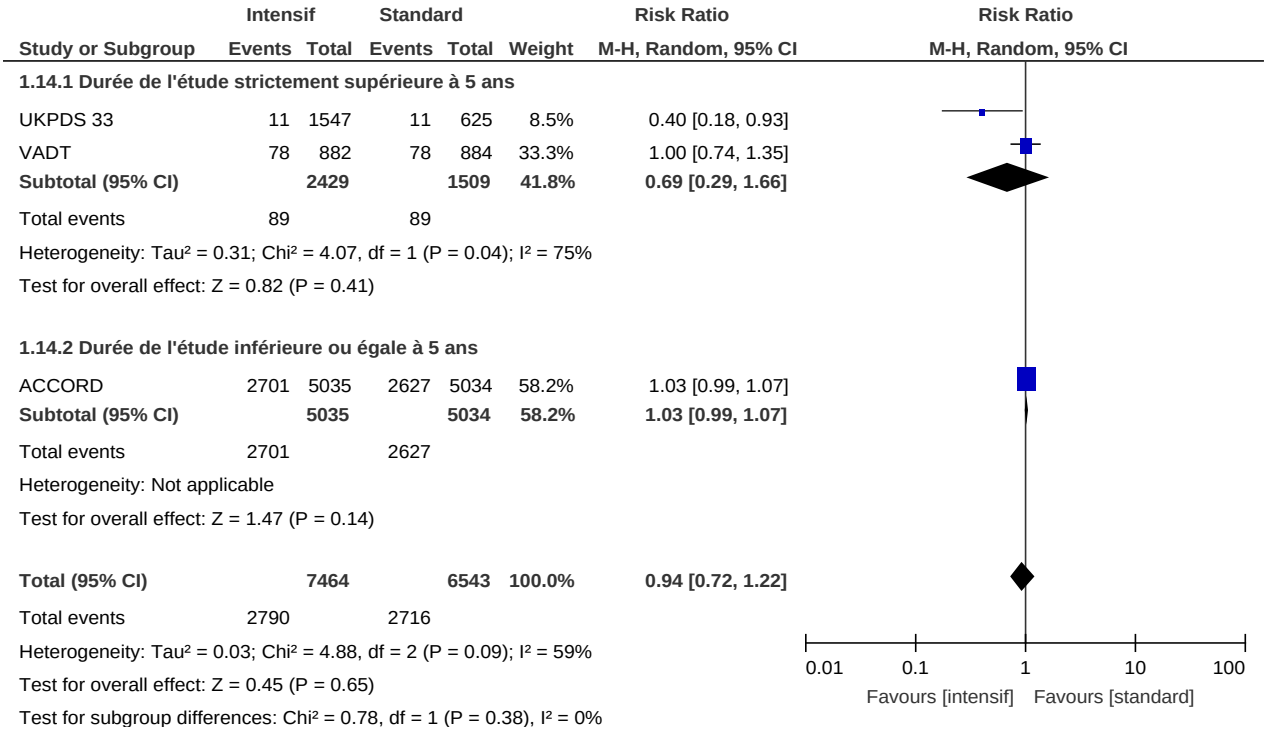
2.3 Microalbuminurie



2.3bis Microalbuminurie UKPDS 0-6 ans

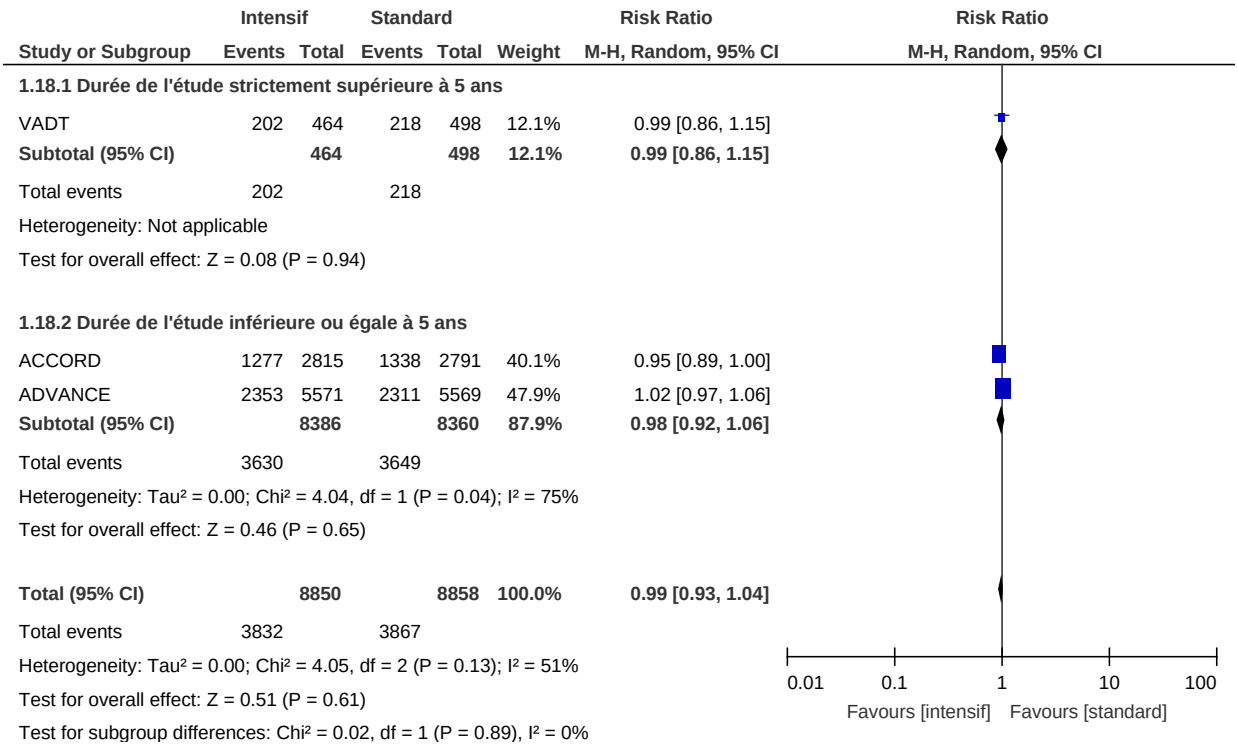


2.4 Macroalbuminurie ou protéinurie

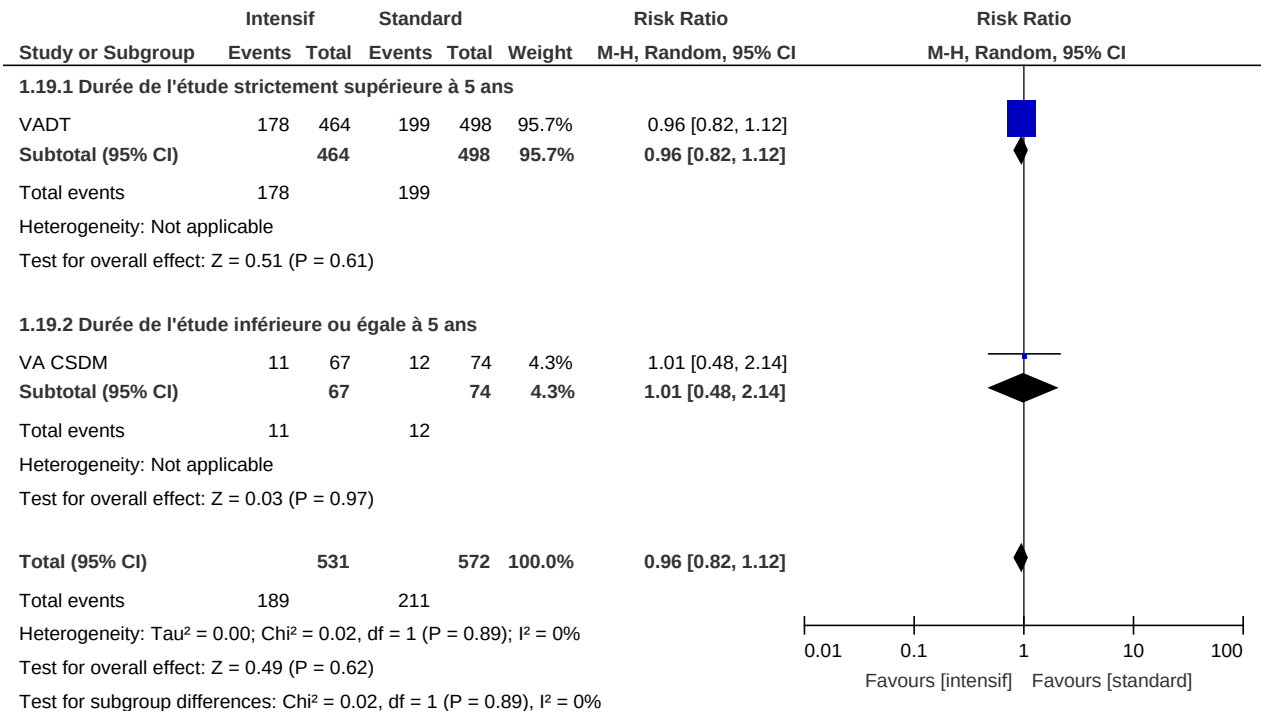


2.5 Doublement de la créatininémie

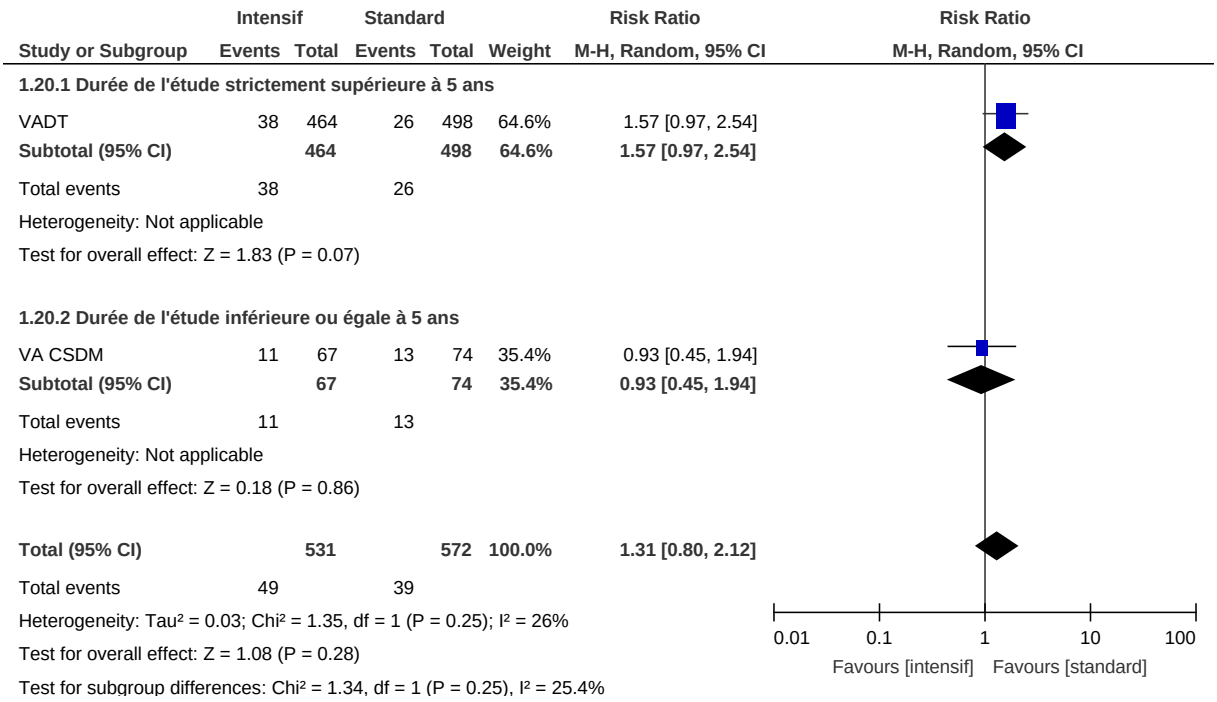
3. NEUROPATHIE



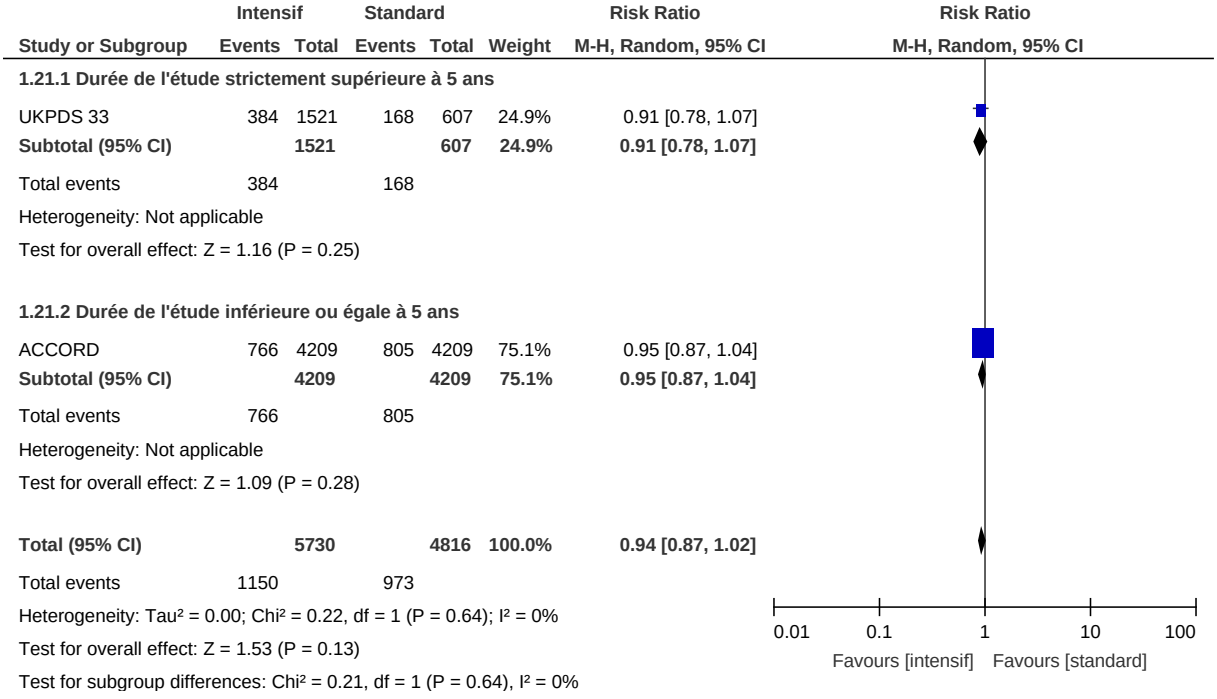
3.1 Découverte ou aggravation d'une neuropathie



3.2 Neuropathie périphérique



3.3 Neuropathie végétative



3.4 Diminution du seuil de perception des vibrations

Annexe 3 : Sources des chiffres

ACCORD EYE

Table 2 Numbers of patients in ACCORD Eye study

	Therapy glycaemia		*Blood pressure*		*Lipids*	
	Intensive	*Standard*	*Intensive*	*Standard*	*Intensive*	*Standard*
N	1429	1427	647	616	806	787
Primary outcome[a]	104	149	67	54	52	80
– *Progression of DR only*	64	111	41	41	37	56
Laser therapy only	13	18	14	4	8	5
Vitrectomy only	7	3	3	2	2	3
–*Progression of DR and laser therapy*	16	12	6	7	2	13
– *Progression of DR and vitrectomy*	0	1	1	0	0	0
Laser therapy and vitrectomy	3	2	2	0	1	2
– *Progression of DR and laser and vitrectomy*	1	2	0	0	2	1

[a]Composite primary outcome of either at least three steps on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) severity scale or development of proliferative diabetic retinopathy necessitating photocoagulation therapy or vitrectomy. NNT to prevent one primary endpoint 27.

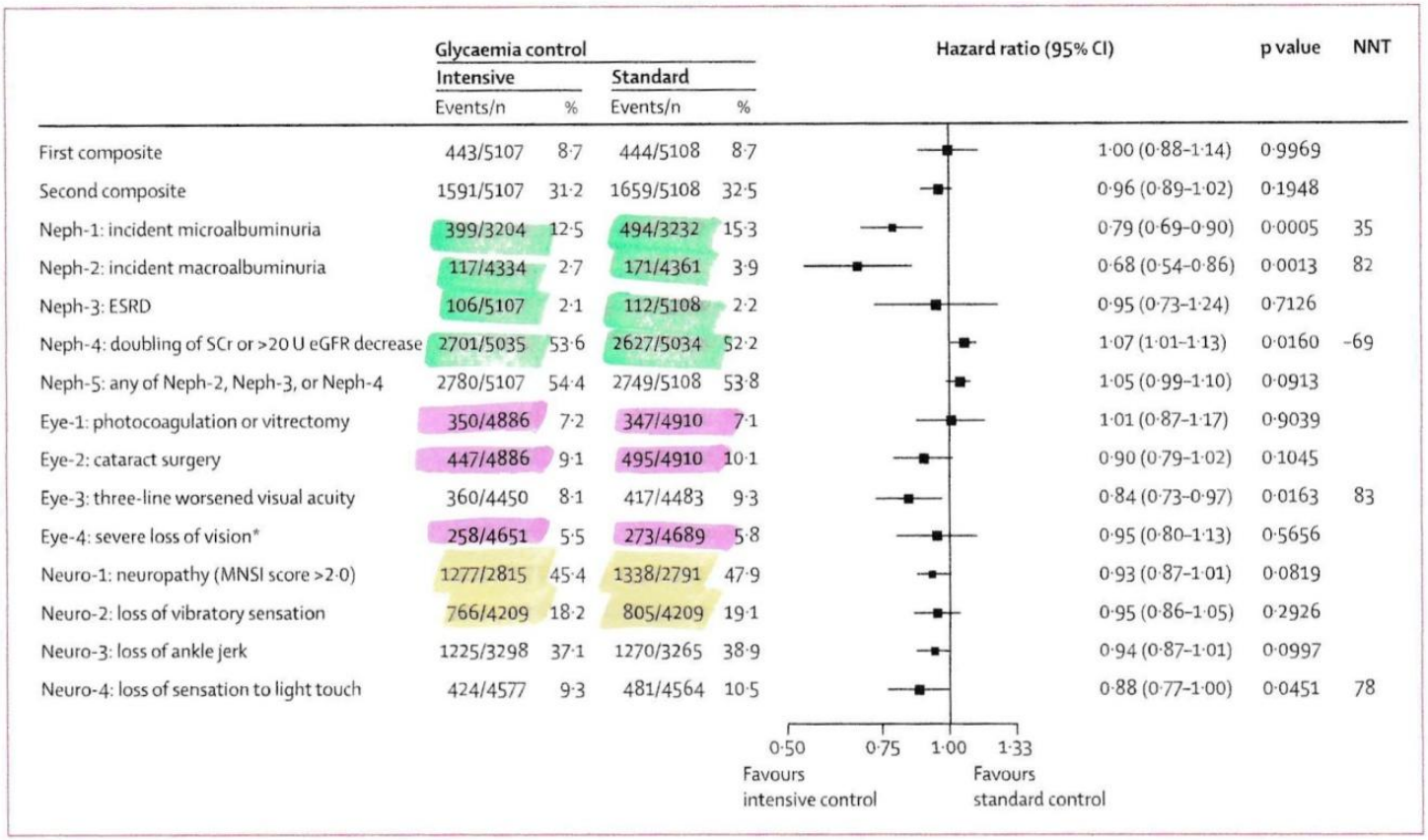


***Figure 4*: Comparison of intensive and standard glycaemic therapy for all microvascular outcomes, until transition**

Intensive therapy was stopped before study end because of increased mortality, and patients were transitioned to standard therapy. Hazard ratios adjusted for baseline clinical cardiovascular disease history and second trial treatment group assignment. NNT=number needed to treat. ESRD=endstage renal disease (defined as requirement of dialysis or serum creatinine concentration of more than 291·72 µmol/L). SCr=serum creatinine. eGFR=estimated glomerular filtration rate. MNSI=Michigan neuropathy screening instrument score. *Defined as Snellen fraction <20/200.

ADREM

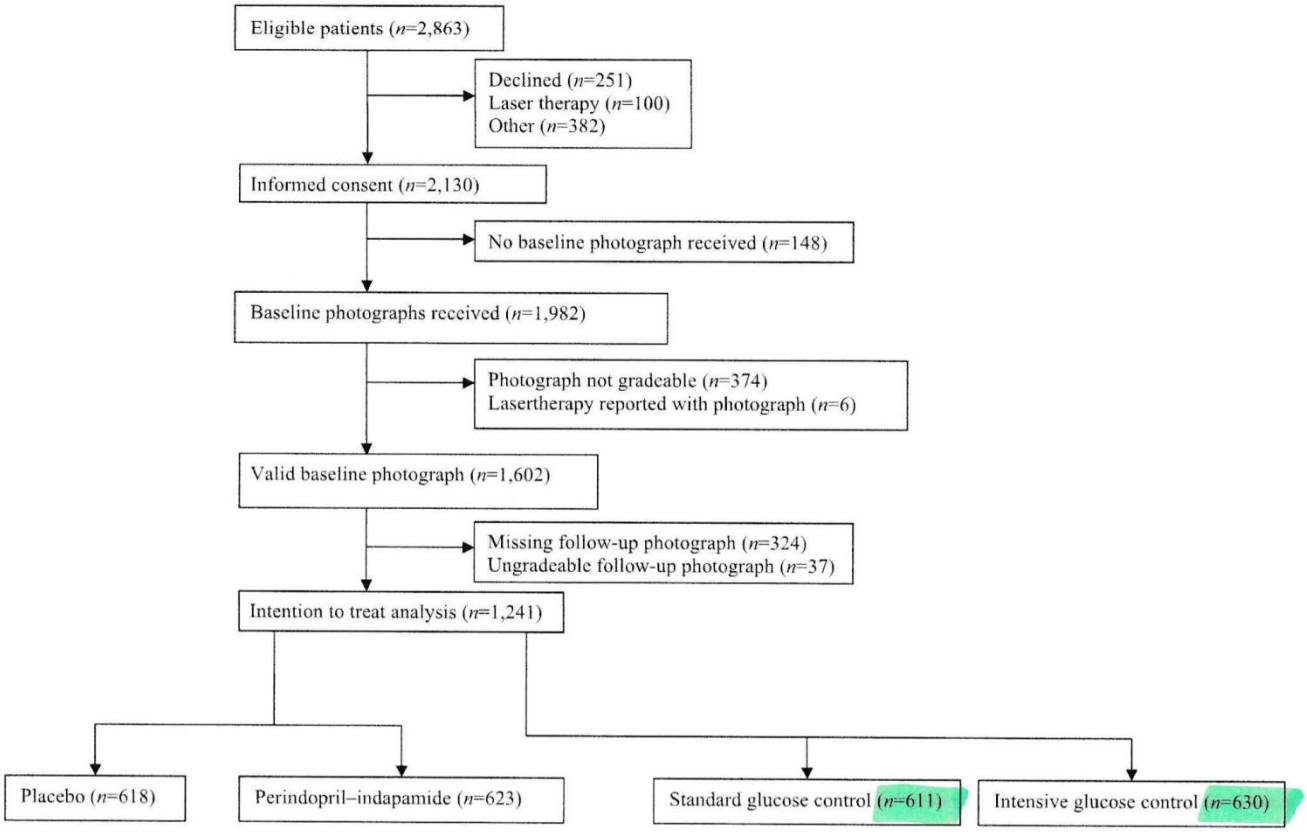


Fig. 1 Flowchart of patients in the AdRem study

Table 2 Odds ratios (95% CI) of incidence and progression of retinopathy for perindopril–indapamide treatment vs placebo and intensive vs standard blood glucose-lowering treatment

Variable	Placebo	Perindopril–indapamide	*p* value	Standard glucose-lowering treatment	Intensive glucose-lowering treatment	*p* value
Progression of ≥2 steps in ETDRS classification						
Cases	103	84		99	88	
OR (95% CI)	1.0	0.78 (0.57–1.06)	0.12	1.0	0.84 (0.61–1.15)	0.27
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	0.78 (0.57–1.06)	0.11	1.0	0.85 (0.62–1.16)	0.30
Progression of ≥1 steps in ETDRS classification						
Cases	135	132		137	130	
OR (95% CI)	1.0	0.96 (0.73–1.26)	0.77	1.0	0.90 (0.69–1.18)	0.44
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	0.96 (0.73–1.26)	0.76	1.0	0.90 (0.69–1.18)	0.45
Progression of ≥3 steps in ETDRS classification, incidence of ≥2 steps (EMEA)						
Cases	92	75		90	77	
OR (95% CI)	1.0	0.78 (0.56–1.09)	0.14	1.0	0.81 (0.58–1.12)	0.20
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	0.78 (0.56–1.08)	0.13	1.0	0.83 (0.60–1.15)	0.26
Progression of ≥3 steps in ETDRS classification						
Cases	41	29		39	31	
OR (95% CI)	1.0	0.68 (0.42–1.11)	0.13	1.0	0.76 (0.47–1.23)	0.26
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	0.69 (0.42–1.12)	0.13	1.0	0.72 (0.44–1.17)	0.18
Laser coagulation therapy						
Cases	18	20		22	16	
HR (95% CI)	1.0	1.11 (0.58–2.12)	0.76	1.0	0.70 (0.36–1.34)	0.28
Adjusted HR[a] (95% CI)	1.0	1.13 (0.59–2.18)	0.71	1.0	0.62 (0.32–1.21)	0.16
Arteriovenous crossing changes (nicking)						
Cases	53	33		49	37	
OR (95% CI)	1.0	0.60 (0.38–0.94)	0.025	1.0	0.72 (0.46–1.11)	0.14
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	0.60 (0.38–0.95)	0.030	1.0	0.66 (0.42–1.04)	0.074
Microaneurysms						
Cases	176	163		176	163	
OR (95% CI)	1.0	0.89 (0.69–1.15)	0.37	1.0	0.86 (0.67–1.10)	0.23
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	0.91 (0.69–1.20)	0.52	1.0	0.73 (0.55–0.96)	0.025
Retinal haemorrhages						
Cases	305	288		300	293	
OR (95% CI)	1.0	0.89 (0.71–1.12)	0.31	1.0	0.89 (0.72–1.13)	0.35
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	0.91 (0.71–1.17)	0.46	1.0	0.78 (0.61–1.01)	0.055
Cotton wool spots (soft exudates)						
Cases	96	84		86	94	
OR (95% CI)	1.0	0.84 (0.61–1.16)	0.29	1.0	1.07 (0.78–1.47)	0.67
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	0.86 (0.62–1.20)	0.38	1.0	0.98 (0.70–1.36)	0.88
Hard exudates						
Cases	81	92		95	78	
OR (95% CI)	1.0	1.14 (0.82–1.58)	0.43	1.0	0.76 (0.55–1.06)	0.10
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	1.20 (0.85–1.69)	0.29	1.0	0.66 (0.47–0.94)	0.019
Macular oedema						
Cases	37	20		33	24	
OR (95% CI)	1.0	0.50 (0.29–0.88)	0.016	1.0	0.69 (0.40–1.18)	0.17
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	0.50 (0.28–0.89)	0.018	1.0	0.59 (0.34–1.03)	0.065
Any retinal vascular lesion						
Cases	329	313		318	324	
OR (95% CI)	1.0	0.90 (0.72–1.12)	0.34	1.0	0.97 (0.78–1.22)	0.81
Adjusted OR[a] (95% CI)	1.0	0.92 (0.72–1.17)	0.48	1.0	0.87 (0.68–1.12)	0.28

[a] Adjusted for presence of retinal haemorrhages at baseline

Table 2—*Joint effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on all clinical outcomes*

	Randomized treatments				
	Intensive glucose and perindopril-indapamide	Standard glucose and perindopril-indapamide	Intensive glucose and placebo	Standard glucose and placebo	$P_{interaction}$
n	2,783	2,786	2,788	2,783	
Primary outcomes					
Combined major microvascular and macrovascular events					
No. events	431	430	440	498	
HR (95% CI)	0.85 (0.75–0.97)	0.85 (0.74–0.96)	0.87 (0.77–0.99)	1.00 (reference)	0.13
Major microvascular events					
No. events	213	226	217	260	
HR (95% CI)	0.81 (0.68–0.97)	0.85 (0.72–1.02)	0.83 (0.69–0.99)	1.00 (reference)	0.32
Major macrovascular events					
No. events	246	234	255	265	
HR (95% CI)	0.92 (0.77–1.10)	0.87 (0.73–1.04)	0.96 (0.81–1.14)	1.00 (reference)	0.44
Other outcomes					
Death from any cause					
No. events	198	210	231	240	
HR (95% CI)	0.82 (0.68–0.99)	0.87 (0.72–1.04)	0.96 (0.80–1.15)	1.00 (reference)	0.90
Death from cardiovascular causes					
No. events	104	107	121	136	
HR (95% CI)	0.76 (0.59–0.98)	0.78 (0.60–1.00)	0.89 (0.70–1.14)	1.00 (reference)	0.62
Major coronary heart events					
No. events	133	132	139	155	
HR (95% CI)	0.92 (0.77–1.10)	0.87 (0.73–1.04)	0.90 (0.71–1.13)	1.00 (reference)	0.47
Major cerebrovascular events					
No. events	111	104	111	107	
HR (95% CI)	1.03 (0.79–1.35)	0.96 (0.73–1.26)	1.03 (0.79–1.35)	1.00 (reference)	0.85
All renal events					
No. events	590	630	686	777	
HR (95% CI)	0.72 (0.65–081)	0.77 (0.69–0.85)	0.88 (0.79–0.97)	1.00 (reference)	0.33
New or worsening nephropathy					
No. events	81	100	96	120	
HR (95% CI)	0.67 (0.50–0.88)	0.82 (0.63–1.07)	0.80 (0.61–1.05)	1.00 (reference)	0.93
New or worsening retinopathy					
No. events	147	142	133	153	
HR (95% CI)	0.96 (0.76–1.20)	0.92 (0.73–1.16)	0.86 (0.69–1.09)	1.00 (reference)	0.27
New onset of microalbuminuria					
No. events	525	542	605	673	
HR (95% CI)	0.75 (0.67–0.84)	0.77 (0.68–0.86)	0.90 (0.80–100)	1.00 (reference)	0.29
New onset of macroalbuminuria					
No. events	44	74	73	95	
HR (95% CI)	0.46 (0.32–0.65)	0.77 (0.56–1.04)	0.77 (0.57–1.04)	1.00 (reference)	0.30

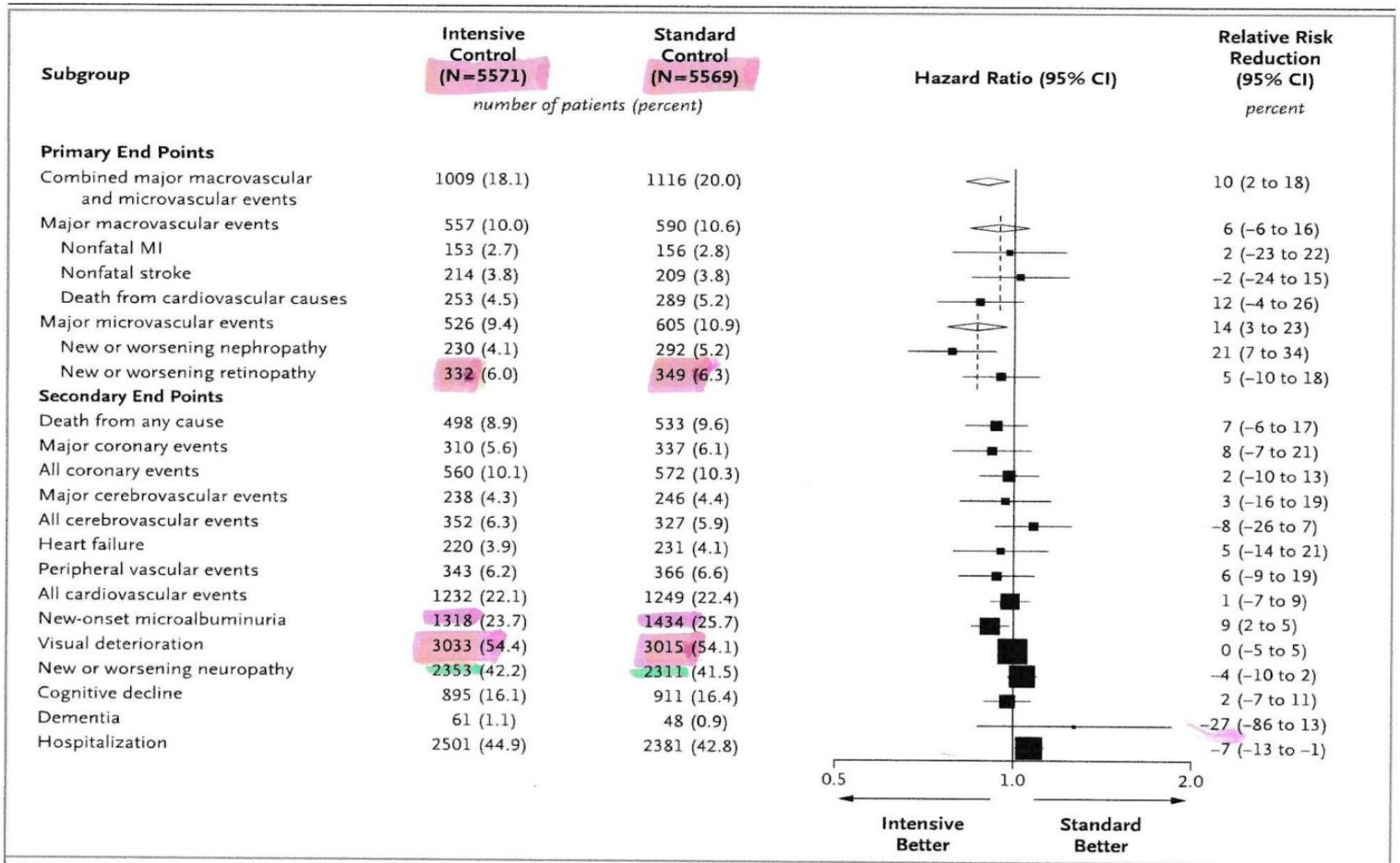


Figure 4. Relative Effects of Glucose-Control Strategy on All Prespecified Primary and Secondary Outcomes.

The diamonds incorporate the point estimates, represented by the vertical dashed lines, and the 95% confidence intervals of the overall effects within categories; for subcategories, black squares represent point estimates (with the area of the square proportional to the number of events), and horizontal lines represent 95% confidence intervals. The hazard ratios and relative risk reductions are given for intensive glucose control as compared with standard glucose control.

Table 2. Primary and Secondary Outcomes during the Randomized Trial and Overall in the Blood-Pressure–Lowering Cohort and the Glucose-Control Cohort.*

Study Cohort and Outcome	In-Trial Period				Overall Follow-up			
	Active Drug (N=5569)	Placebo (N=5571)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Active Drug (N=5569)	Placebo (N=5571)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)				*no. (%)*			
Blood-pressure–lowering cohort								
Death from any cause	408 (7.3)	471 (8.5)	0.86 (0.75–0.98)	0.03	1092 (19.6)	1173 (21.1)	0.91 (0.84–0.99)	0.03
Major macrovascular events	480 (8.6)	520 (9.3)	0.92 (0.81–1.04)	0.16	1050 (18.9)	1116 (20.0)	0.92 (0.85–1.00)	0.06
Death from cardiovascular causes	211 (3.8)	257 (4.6)	0.82 (0.68–0.98)	0.03	466 (8.4)	522 (9.4)	0.88 (0.77–0.99)	0.04
Myocardial infarction	161 (2.9)	168 (3.0)	0.95 (0.77–1.18)	0.65	349 (6.3)	373 (6.7)	0.92 (0.79–1.06)	0.24
Stroke	212 (3.8)	218 (3.9)	0.97 (0.80–1.17)	0.73	474 (8.5)	494 (8.9)	0.94 (0.83–1.07)	0.35
Major clinical microvascular events†	212 (3.8)	189 (3.4)	1.12 (0.92–1.36)	0.26	417 (7.5)	390 (7.0)	1.05 (0.92–1.21)	0.47
End-stage renal disease	13 (0.2)	8 (0.1)	1.61 (0.67–3.89)	0.29	43 (0.8)	39 (0.7)	1.08 (0.70–1.66)	0.74
Death from renal causes	15 (0.3)	13 (0.2)	1.14 (0.54–2.40)	0.72	52 (0.9)	49 (0.9)	1.04 (0.70–1.53)	0.86
Retinal photocoagulation or diabetes-related blindness	193 (3.5)	173 (3.1)	1.11 (0.91–1.37)	0.31	349 (6.3)	320 (5.7)	1.07 (0.92–1.25)	0.35
Major hypoglycemia	113 (2.0)	90 (1.6)	1.26 (0.95–1.65)‡	0.10	414 (7.4)	404 (7.3)	1.03 (0.90–1.17)‡	0.71
	Intensive Control (N=5571)	Standard Control (N=5569)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Intensive Control (N=5571)	Standard Control (N=5569)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. (%)				*no. (%)*			
Glucose-control cohort								
Death from any cause	498 (8.9)	533 (9.6)	0.93 (0.83–1.06)	0.28	1139 (20.4)	1126 (20.2)	1.00 (0.92–1.08)	0.91
Major macrovascular events	557 (10.0)	590 (10.6)	0.94 (0.84–1.06)	0.32	1089 (19.5)	1077 (19.3)	1.00 (0.92–1.08)	0.93
Death from cardiovascular causes	253 (4.5)	289 (5.2)	0.88 (0.74–1.04)	0.12	490 (8.8)	498 (8.9)	0.97 (0.86–1.10)	0.63
Myocardial infarction	190 (3.4)	188 (3.4)	1.01 (0.83–1.24)	0.92	368 (6.6)	354 (6.4)	1.02 (0.89–1.19)	0.75
Stroke	236 (4.2)	245 (4.4)	0.96 (0.81–1.15)	0.68	491 (8.8)	477 (8.6)	1.01 (0.89–1.15)	0.82
Major clinical microvascular events†	212 (3.8)	246 (4.4)	0.86 (0.72–1.03)	0.11	390 (7.0)	417 (7.5)	0.92 (0.80–1.05)	0.23
End-stage renal disease	7 (0.1)	20 (0.4)	0.35 (0.15–0.83)	0.02	29 (0.5)	53 (1.0)	0.54 (0.34–0.85)	0.007
Death from renal causes	17 (0.3)	20 (0.4)	0.85 (0.45–1.62)	0.62	48 (0.9)	53 (1.0)	0.89 (0.60–1.31)	0.56
Retinal photocoagulation or diabetes-related blindness	195 (3.5)	216 (3.9)	0.90 (0.74–1.09)	0.29	332 (6.0)	337 (6.1)	0.97 (0.83–1.13)	0.69
Major hypoglycemia	150 (2.7)	81 (1.5)	1.85 (1.42–2.42)‡	<0.001	445 (8.0)	373 (6.7)	1.19 (1.04–1.36)‡	0.009

* In the blood-pressure–lowering group, the median in-trial period was 4.4 years, and the median overall follow-up period was 9.9 years; in the glucose-control group, the median in-trial period was 5.0 years, and the median overall follow-up period was 9.9 years. The hazard ratio is for the active-therapy (perindopril–indapamide) group as compared with the placebo group for the blood-pressure-lowering cohort and for the intensive-glucose-control group as compared with the standard-glucose-control group for the glucose-control cohort.

† The definition of major clinical microvascular events was based on the ADVANCE-ON trial protocol, which included in that category a requirement for renal-replacement therapy, death from renal disease, and development of severe diabetes-related eye diseases.

‡ This is the relative risk rather than the hazard ratio. The relative risk was estimated with the use of a log-binomial model.

Table 1
Characteristics of patients at the baseline

	Primary-prevention cohort		Secondary-intervention cohort	
	CIT group	MIT group	CIT group	MIT group
Numbers (male/female)	25(12/13)	26(14/12)	25(11/14)	26(12/14)
Age (years)	49 ± 14	47 ± 9	52 ± 15	49 ± 13
Duration of diabetes (years)	6.7 ± 5.3	6.2 ± 5.0	10.3 ± 4.9	10.2 ± 4.2
Body mass index (kg/m^2)	21.2 ± 2.3	21.7 ± 1.8	19.2 ± 2.8	19.3 ± 1.7
Insulin dosage (U/kg of body weight /24 h)	0.39 ± 0.21	0.38 ± 0.19	0.41 ± 0.22	0.42 ± 0.22
Urinary C-peptide excretion (μg/24 h)	26.5 ± 27.1	22.1 ± 23.5	21.7 ± 24.9	18.0 ± 22.4
Hemoglobin A_1c (%)	8.9 ± 1.8	9.2 ± 1.8	9.0 ± 1.9	9.4 ± 1.8
Blood pressure (mmHg)				
Systolic	121 ± 14	119 ± 9	123 ± 9	121 ± 11
Diastolic	70 ± 7	69 ± 6	70 ± 7	70 ± 8
Serum cholesterol (mg/dl)	199 ± 38	198 ± 39	202 ± 43	204 ± 41
Serum triglycerides (mg/dl)	95 ± 37	99 ± 58	97 ± 39	102 ± 56
Serum HDL cholesterol (mg/dl)	53 ± 14	50 ± 14	55 ± 23	52 ± 19
No retinopathy	25	26	0	0
Simple retinopathy	0	0	25	26
Urinary albumin excretion (mg/24 h)	13 ± 12	14 ± 13	41 ± 77	45 ± 78
Urinary NAG excretion (U/24 h)	7.1 ± 1.9	7.1 ± 1.8	7.4 ± 2.9	7.3 ± 2.9
Nerve conduction velocity (m/s)				
Median nerve (motor)	52.5 ± 4.5	51.9 ± 4.7	49.9 ± 5.5	49.7 ± 5.7

CIT, conventional insulin injection therapy; MIT, multiple insulin injection therapy.
Values are expressed as mean ± S.D.

3.2. Retinopathy

Primary-prevention cohort. The cumulative percentage of patients with the development of retinopathy after 6 years in the MIT group was significantly lower when compared with those in the CIT group (7.7 vs. 32.0%, $P = 0.039$, Fig. 2A). During the 6-year period, the development of retinopathy appeared in 2 patients in the MIT group and 8 patients in the CIT group. No patient of either group required photocoagulation therapy.

Secondary-intervention cohort. The cumulative percentage of patients with the progression of retinopathy was 19.2% in the MIT group and 44.0% in the CIT group after 6 years ($P = 0.049$, Fig. 2B). During the 6-year period, the progression of retinopathy was found in 5 patients in the MIT group and 11 patients in the CIT group. Two patients in the MIT group and 2 patients in the CIT group were diagnosed as having preproliferative retinopathy, and 1 patient in the CIT group showed proliferative retinopathy during this study. All of them required photocoagulation therapy.

3.3. Nephropathy

Primary-prevention cohort. The cumulative percentage of patients with the development of nephropathy after 6 years was significantly lower in the MIT group than in the CIT group (7.7 vs. 28.0%, $P = 0.032$, Fig. 3A). During the 6-year period, 5 patients in the CIT group and 2 patients in the MIT group developed microalbuminuria, and 2 patients in the CIT group developed albuminuria.

Secondary-intervention cohort. The cumulative percentage of patients with the progression of nephropathy was significantly lower in the MIT group than in the CIT group (11.5 vs. 32.0%; $P = 0.044$), as shown in Fig. 3B. During the 6-year period, 6 patients in the CIT group and 3 patients in the MIT group developed microalbuminuria, and 2 patients in the CIT group developed albuminuria.

TABLE 16
Events identified at follow-up eye examinations

Specified event	PLBO	ISTD	IVAR
A. Percent of patients with a specified event identified at a follow-up eye examination among patients who did not have the indicated event at baseline (number of patients with specified event given in parentheses)			
Visual acuity ≤ 20/200 (either eye)	11.7 (21)	12.2 (22)*	12.1 (21)
Glaucoma*	12.0 (20)	8.0 (14)	7.7 (13)
Mild retinal abnormalities†	32.6 (48)	29.0 (45)	31.9 (44)
Severe retinal abnormalities‡	2.0 (3)	4.5 (7)	2.9 (4)
Photocoagulation	1.1 (2)	1.0 (2)	1.1 (2)
B. Denominators			
Visual acuity ≤ 20/200 (either eye)	180	180	174
Glaucoma*	167	175	169
Mild retinal abnormalities†	147	155	138
Severe retinal abnormalities‡	147	155	138
Photocoagulation	188	195	182

C. P values from Fisher exact tests comparing the observed distribution of patients with the specified event

	ISTD vs. PLBO	IVAR vs. PLBO
Visual acuity ≤ 20/200 (either eye)	1.00	1.00
Glaucoma*	0.30	0.26
Mild retinal abnormalities†	0.58	0.99
Severe retinal abnormalities‡	0.38	0.93
Photocoagulation	1.00	1.00

* Question on glaucoma and date of first diagnosis was added to the follow-up eye examination in 1967; those patients who did not have an eye examination completed after the initiation of this revision could not be included in the analysis.
† Mild retinal abnormalities defined as hard exudates, soft exudates and/or hemorrhages or microaneurysms.
‡ Severe retinal abnormalities defined as venous abnormalities, arteriolar abnormalities, new vessels, preretinal hemorrhage, and intraretinal microvascular abnormalities.

TABLE 17
Events identified at follow-up kidney examinations

Specified event	PLBO	ISTD	IVAR
A. Percentage of patients with a specified event identified at a follow-up kidney examination among patients who did not have the indicated event at baseline (number of patients with a specified event given in parentheses)			
Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl	18.5 (34)	8.3 (16)	10.2 (19)
Urine protein ≥ 1 g/L	4.2 (8)	2.1 (4)	5.8 (11)
Urine protein 2+ or greater at two consecutive quarterly follow-up examinations	11.8 (22)	7.9 (15)	8.0 (15)
B. Denominators			
Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl	184	193	186
Urine protein ≥ 1 g/L	189	195	190
Urine protein 2+ or greater at two consecutive quarterly follow-up examinations	186	191	187

C. P values from Fisher exact test comparing the observed distributions of patients with the specified event

	ISTD vs. PLBO	IVAR vs. PLBO
Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl	0.005	0.033
Urine protein ≥ 1 g/L	0.35	0.65
Urine protein 2+ or greater at two consecutive quarterly follow-up examinations	0.26	0.29

UKPDS

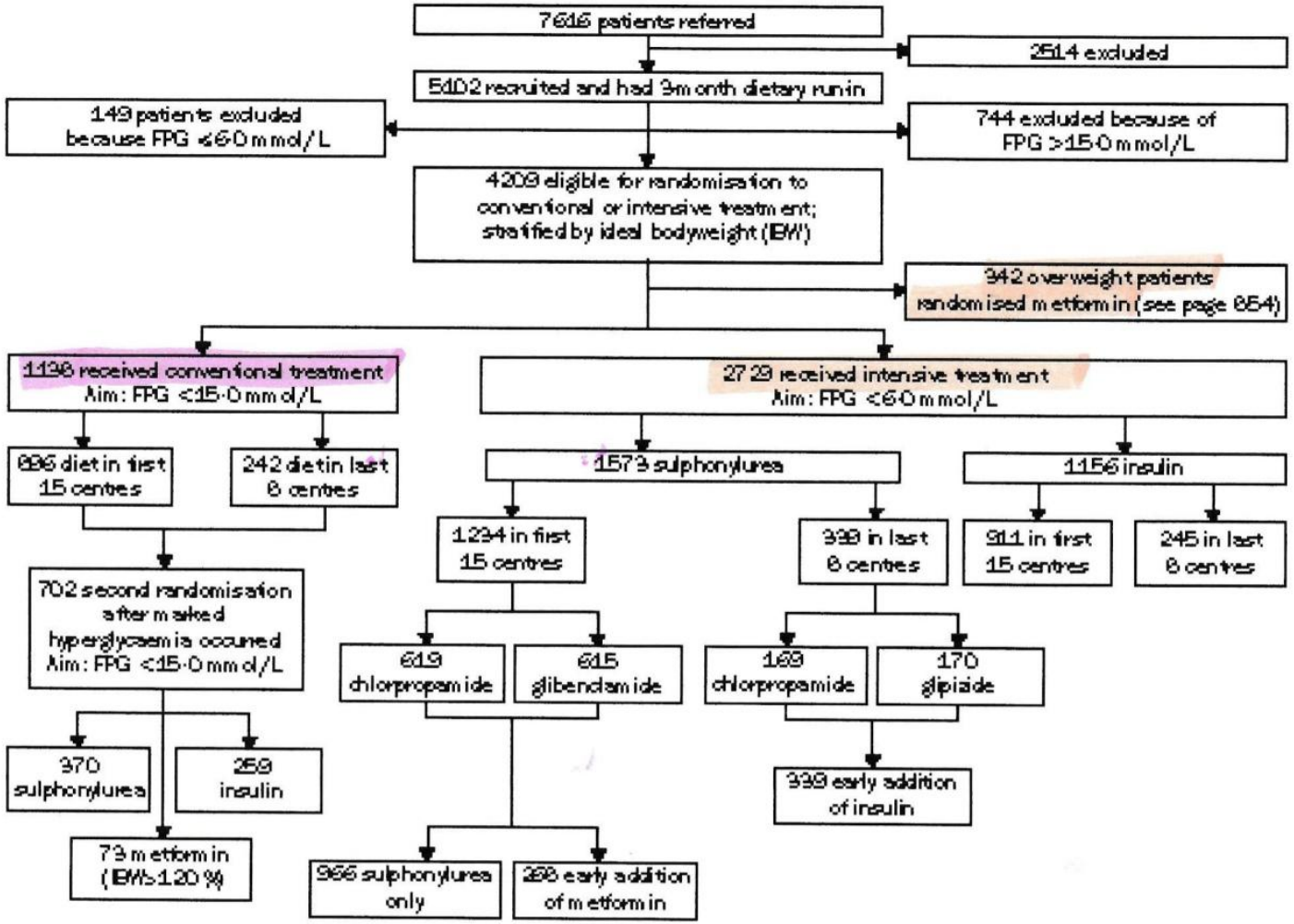
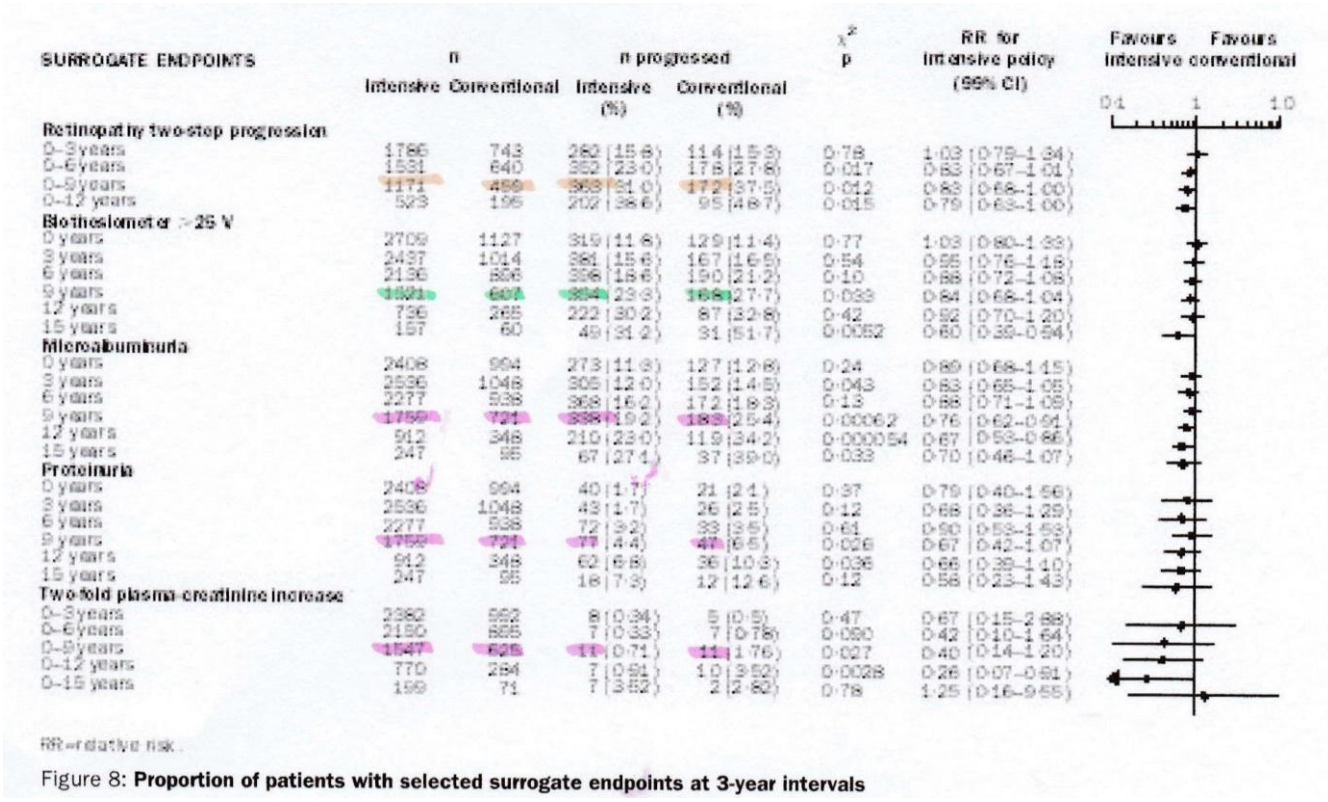


Figure 1: **Trial profile**



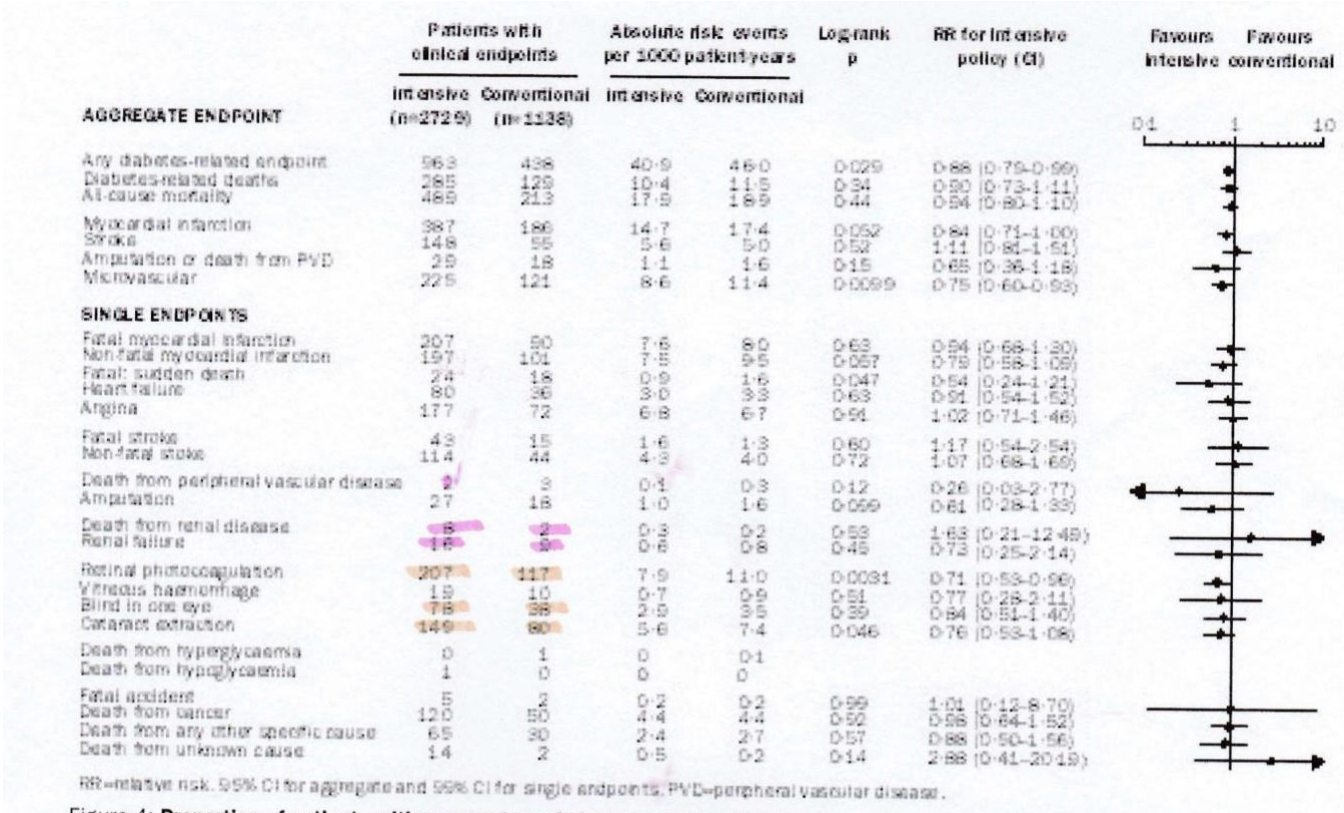
SURROGATE ENDPOINTS	n		n progressed		χ^2 p	RR for intensive policy (99% CI)
	Intensive	Conventional	Intensive (%)	Conventional (%)		
Retinopathy two-step progression						
0–3 years	1786	743	282 (15·8)	114 (15·3)	0·78	1·03 (0·79–1·34)
0–6 years	1531	640	352 (23·0)	176 (27·8)	0·017	0·83 (0·67–1·01)
0–9 years	1171	459	368 (31·0)	172 (37·5)	0·012	0·83 (0·68–1·00)
0–12 years	523	196	202 (38·6)	95 (48·7)	0·015	0·79 (0·63–1·00)
Biothesiometer ≥ 25 V						
0 years	2709	1127	319 (11·8)	129 (11·4)	0·77	1·03 (0·80–1·33)
3 years	2437	1014	381 (15·6)	167 (16·5)	0·54	0·95 (0·76–1·18)
6 years	2136	806	396 (18·6)	190 (21·2)	0·10	0·88 (0·72–1·08)
9 years	1691	607	394 (23·3)	168 (27·7)	0·033	0·84 (0·68–1·04)
12 years	756	265	222 (30·2)	87 (32·8)	0·42	0·92 (0·70–1·20)
15 years	197	60	49 (31·2)	31 (51·7)	0·0052	0·60 (0·39–0·94)
Microalbuminuria						
0 years	2408	994	273 (11·3)	127 (12·8)	0·24	0·89 (0·68–1·15)
3 years	2536	1048	305 (12·0)	152 (14·5)	0·043	0·83 (0·65–1·05)
6 years	2277	938	368 (16·2)	172 (18·3)	0·13	0·88 (0·71–1·09)
9 years	1759	721	338 (19·2)	183 (25·4)	0·00062	0·76 (0·62–0·94)
12 years	912	348	210 (23·0)	119 (34·2)	0·0000054	0·67 (0·53–0·86)
15 years	247	95	67 (27·1)	37 (39·0)	0·033	0·70 (0·46–1·07)
Proteinuria						
0 years	2408	994	40 (1·7)	21 (2·1)	0·37	0·79 (0·40–1·56)
3 years	2536	1048	43 (1·7)	26 (2·5)	0·12	0·68 (0·38–1·23)
6 years	2277	938	72 (3·2)	33 (3·5)	0·61	0·90 (0·53–1·53)
9 years	1759	721	77 (4·4)	47 (6·5)	0·026	0·67 (0·42–1·07)
12 years	912	348	62 (6·8)	36 (10·3)	0·036	0·66 (0·38–1·10)
15 years	247	95	18 (7·3)	12 (12·6)	0·12	0·56 (0·23–1·43)
Two-fold plasma-creatinine increase						
0–3 years	2382	562	8 (0·34)	5 (0·5)	0·47	0·67 (0·15–2·88)
0–6 years	2190	885	7 (0·33)	7 (0·78)	0·050	0·42 (0·10–1·64)
0–9 years	1547	625	11 (0·71)	11 (1·76)	0·027	0·40 (0·14–1·20)
0–12 years	770	284	7 (0·91)	10 (3·52)	0·0028	0·26 (0·07–0·91)
0–15 years	199	71	7 (3·52)	2 (2·82)	0·78	1·25 (0·16–9·55)

Favours intensive | Favours conventional

0·1 | 1 | 10

RR=relative risk.

Figure 8: **Proportion of patients with selected surrogate endpoints at 3-year intervals**



	Patients with clinical endpoints		Absolute risk events per 1000 patient-years		Log-rank p	RR for intensive policy (CI)
AGGREGATE ENDPOINT	Intensive (n=2729)	Conventional (n=1138)	Intensive	Conventional		
Any diabetes-related endpoint	563	438	40·9	46·0	0·029	0·88 (0·79–0·99)
Diabetes-related deaths	285	129	10·4	11·5	0·34	0·90 (0·73–1·11)
All-cause mortality	489	213	17·9	18·9	0·44	0·94 (0·80–1·10)
Myocardial infarction	387	186	14·7	17·4	0·052	0·84 (0·71–1·00)
Stroke	148	55	5·6	5·0	0·52	1·11 (0·81–1·51)
Amputation or death from PVD	29	18	1·1	1·6	0·15	0·65 (0·36–1·18)
Microvascular	225	121	8·6	11·4	0·0089	0·75 (0·60–0·93)
SINGLE ENDPOINTS						
Fatal myocardial infarction	207	90	7·6	8·0	0·63	0·94 (0·68–1·30)
Non-fatal myocardial infarction	197	101	7·5	9·5	0·057	0·79 (0·58–1·09)
Fatal: sudden death	24	18	0·9	1·6	0·047	0·54 (0·24–1·21)
Heart failure	80	36	3·0	3·3	0·63	0·91 (0·54–1·52)
Angina	177	72	6·8	6·7	0·94	1·02 (0·71–1·46)
Fatal stroke	43	15	1·6	1·3	0·60	1·17 (0·54–2·54)
Non-fatal stroke	114	44	4·3	4·0	0·72	1·07 (0·68–1·69)
Death from peripheral vascular disease	2	3	0·1	0·3	0·12	0·26 (0·03–2·77)
Amputation	27	18	1·0	1·6	0·059	0·61 (0·28–1·33)
Death from renal disease	5	2	0·3	0·2	0·53	1·63 (0·21–12·49)
Renal failure	16	9	0·6	0·8	0·45	0·73 (0·25–2·14)
Retinal photocoagulation	207	117	7·9	11·0	0·0031	0·71 (0·53–0·96)
Vitreous haemorrhage	19	10	0·7	0·9	0·61	0·77 (0·28–2·11)
Blind in one eye	78	38	2·9	3·5	0·39	0·84 (0·51–1·40)
Cataract extraction	149	80	5·6	7·4	0·046	0·76 (0·53–1·08)
Death from hyperglycaemia	0	1	0	0·1		
Death from hypoglycaemia	1	0	0	0		
Fatal accident	5	2	0·2	0·2	0·99	1·01 (0·12–8·70)
Death from cancer	120	50	4·4	4·4	0·52	0·98 (0·64–1·52)
Death from any other specific cause	65	30	2·4	2·7	0·57	0·88 (0·50–1·56)
Death from unknown cause	14	2	0·5	0·2	0·14	2·88 (0·41–20·19)

RR=relative risk. 95% CI for aggregate and 99% CI for single endpoints. PVD=peripheral vascular disease.

Figure 4: **Proportion of patients with aggregate and single endpoints by intensive and conventional treatment and relative risks**

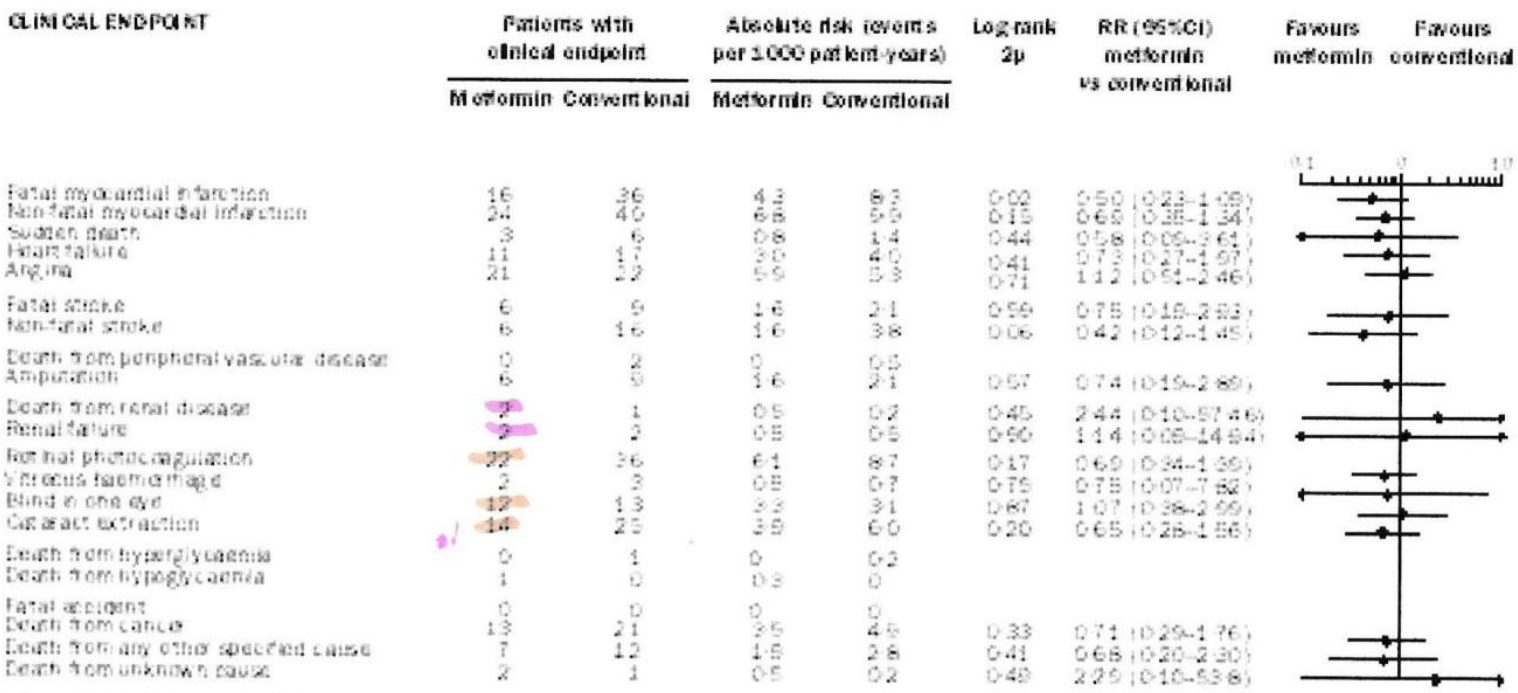


Figure 8: **Incidence of single endpoints in diet *vs* metformin study**
Relative risk (RR) is for comparison with conventional control.

Table 3—*All patients*

	Standard	Intensive	*P* value
Baseline to 12 months			
No change/improved	53 (80.3)	43 (68.2)	0.12
Worsened	13 (19.7)	20 (31.8)	
12 to 24 months			
No change/improved	50 (82.0)	55 (90.2)	0.19
Worsened	11 (18.0)	6 (9.8)	
Baseline to 24 months			
No change/improved	45 (67.2)	42 (66.7)	0.95
Worsened	22 (32.8)	21 (33.3)	

Data are *n* (%)

The number of patients with proliferative diabetic retinopathy was small, precluding any clinically or statistically meaningful evaluation. Over the course of follow-up, two new cases developed, one in each treatment arm. Of the four patients in the standard group who had proliferative retinopathy at baseline, three remained stable while one worsened. The one patient with proliferative retinopathy in the intensive group dropped out of the study and was not available for follow-up. There were nine patients with macular edema at entry, four in the standard group and five in the intensive. By 12 months, this number was seven (four in the standard group). At 24 months, there were eleven patients with macular edema, eight in the standard group. Thus, there was a nonsignificant trend toward an increasing number of patients with macular edema in the standard group and a decreasing number in the intensive group over time.

Visual acuity. There was little change in visual acuity in either treatment group. Seven patients (9.0%) in the standard group and five (6.7%) in the intensive group developed either unilateral or bilateral visual impairment during the course of 24 months of follow-up.

Table 8—*Patients with baseline retinopathy*

	Standard	Intensive	*P* value
Baseline to 12 months			
No change/improved	31 (79.5)	24 (64.9)	0.15
Worsened	8 (20.5)	13 (35.1)	
12 to 24 months			
No change/improved	27 (75.0)	30 (88.2)	0.16
Worsened	9 (25.0)	13 (11.8)	
Baseline to 24 months			
No change/improved	25 (59.5)	23 (63.9)	0.69
Worsened	17 (40.5)	13 (36.1)	

Data are *n* (%).

Table 6—*Patients without baseline retinopathy*

	Standard	Intensive	*P* value
Baseline to 12 months			
No change/improved	22 (81.5)	19 (73.1)	0.46
Worsened	5 (18.5)	7 (26.9)	
12 to 24 months			
No change/improved	23 (92.0)	25 (92.6)	0.94
Worsened	2 (8.0)	2 (7.4)	
Baseline to 24 months			
No change/improved	20 (80.0)	19 (70.4)	0.42
Worsened	5 (20.0)	8 (29.6)	

Data are *n* (%)

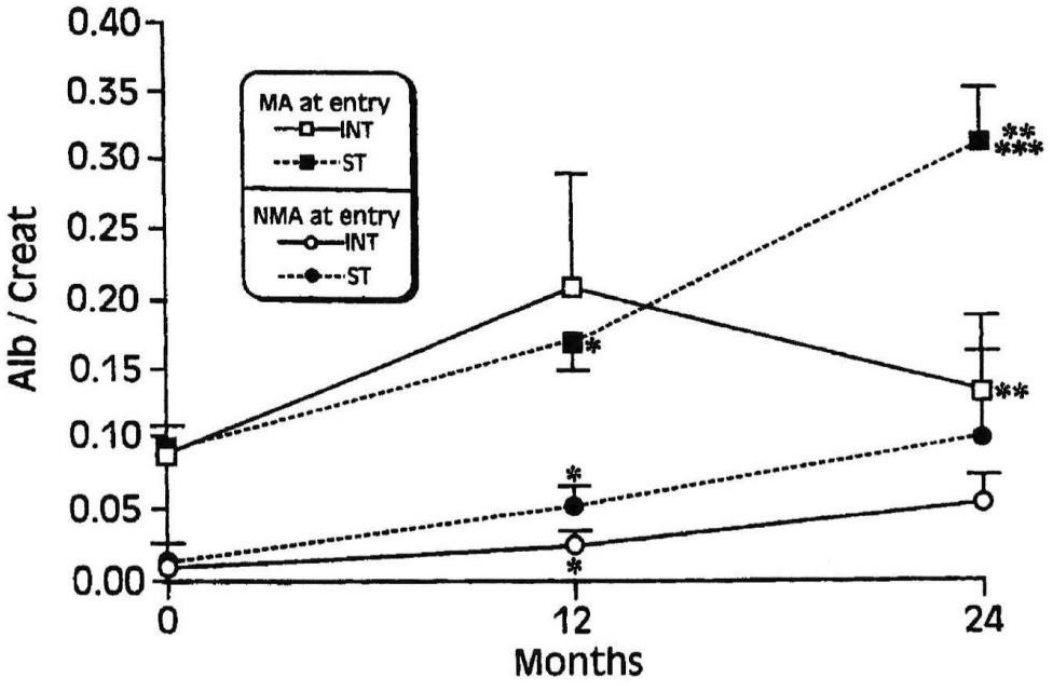


Figure 1—*Effect of glycemic control on microalbuminuria (MA) with the entire cohort divided into 4 subgroups: microalbuminuria at entry, no microalbuminuria (NMA) at entry, INT, and ST. The number of patients at each interval differed slightly based on the availability of both basal and sequential specimens at that interval. At 12 months: NMA/INT,* n = *44; ST,* n = *46; MA/INT,* n = *26; ST,* n = *28; NMA/INT,* n = *42; and ST,* n = *46. At 24 months: MA/INT,* n = *42; ST,* n = *46; MA/INT,* n = *24; and ST,* n = *28. Reasons for exclusion of specimens for analysis included hematuria and inadequate collection.* *P = *0.02 by paired* t *test;* **P = *0.048 by unpaired* t *test;* ***P = *0.006 by paired* t *test. (Paired* t *test represents comparison with entry value.) Alb/Creat, albumin:creatinine ratio.*

apparition d'une micro-albuminurie
42-35
(=7)

In the group entering without microalbuminuria, 35 patients (83%) in the INT subgroup remained without microalbuminuria at 24 months. However, in the ST subgroup, 30 patients (65%) had deteriorated to microalbuminuria or worse. This difference was significant ($P = 0.05$).

For the group entering with microalbuminuria, 7 patients (29%) from the INT subgroup and 10 patients from the ST subgroup were without microalbuminuria at 24 months (NS). Three patients (12%) in the INT subgroup and 10 patients (36%) in the ST subgroup had progressed to overt nephropathy (ratio >0.3) ($P = 0.04$).

Neuropathy. The diagnosis of peripheral neuropathy was made based on a comprehensive, standardized history and physical examination. The presence of any of a variety of combinations of neurologic signs/symptoms was judged as indicating the presence of neuropathy. Baseline prevalence of peripheral neuropathy was 53% in the STD, and 48% in the INT. By 24 months, the prevalence had increased to 69% in the STD (p = 0.005 versus baseline), and 64% in the INT (p = 0.008 versus baseline). There was no statistically significant difference *between treatment arms*, either at baseline or at 24 months (**Figure 1**).

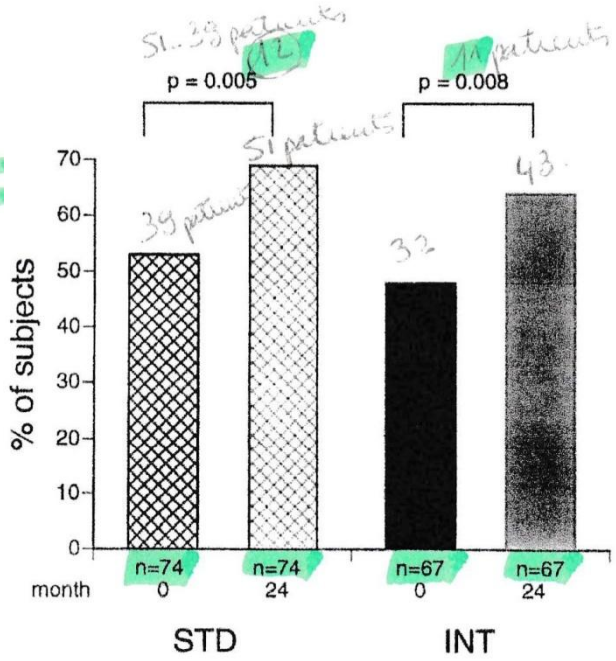


FIGURE 1 *Effect of intensive glycemic control on prevalence of peripheral neuropathy. There were no significant differences between treatment arms, either at baseline or at 24 months (STD, standard treatment arm. INT, intensive treatment arm).*

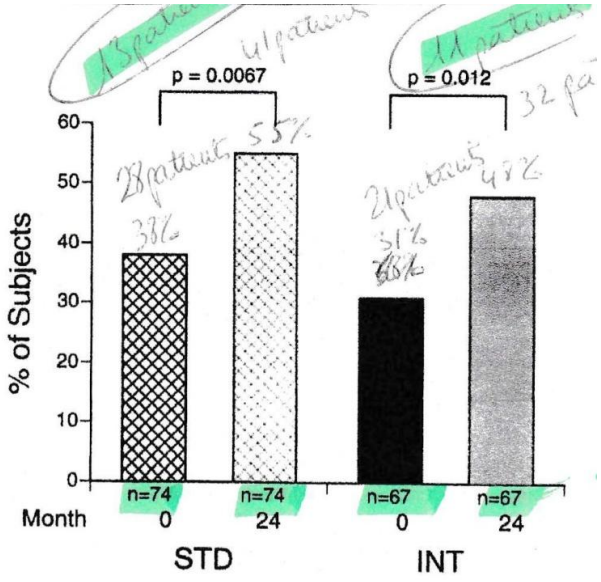


FIGURE 3 *Effect of intensive glycemic control on prevalence of autonomic neuropathy. There were no significant differences between treatment arms, either at baseline or at 24 months (STD, standard treatment arm; INT, intensive treatment arm).*

Thirty-eight percent of patients in the STD had either an abnormal Valsalva ratio and/or abnormal RR variation value at baseline. By 24 months in the STD, the prevalence of either an abnormal Valsalva ratio or RR variation rose to 55% (p = 0.0067 versus baseline). In the INT, 31% had an abnormal Valsalva ratio or RR variation, a prevalence which rose to 48% at 24 months, p = 0.012 versus baseline and no different from STD (**Figure 3**).

Table 3. Microvascular Outcomes.*

Outcome	Standard Therapy (N=899)	Intensive Therapy (N=892)	P Value†
	no./total no. (%)		
Ophthalmologic disorder			
Cataract surgery			
Any	139/772 (18.0)	144/769 (18.7)	0.71
New	73/719 (10.2)	83/718 (11.6)	0.39
Photocoagulation			
Any	121/772 (15.7)	119/769 (15.5)	0.91
New	66/746 (8.8)	50/719 (7.0)	0.18
Vitrectomy			
Any	34/772 (4.4)	36/769 (4.7)	0.79
New	24/804 (3.0)	26/785 (3.3)	0.71
Retinopathy‡			
Progression to proliferative disease	16/399 (4.0)	23/406 (5.7)	0.27
Progression to clinically significant macular edema	17/361 (4.7)	12/371 (3.2)	0.31
Increase of 2 steps in severity of disease	88/399 (22.1)	69/406 (17.0)	0.07
New onset	66/135 (48.9)	54/128 (42.2)	0.27
Nephropathy			
Serum creatinine			
Doubling of level	78/884 (8.8)	78/882 (8.8)	0.99
>3 mg/dl (265 μmol/liter)	16/884 (1.8)	18/882 (2.0)	0.72
Glomerular filtration rate <15 ml/min	11/884 (1.2)	7/882 (0.8)	0.35
Change in albumin level			
From normal to microalbuminuria	26/475 (5.5)	18/457 (3.9)	0.28
From normal to macroalbuminuria	4/475 (0.8)	0/457 (0)	0.12
From microalbuminuria to macroalbuminuria	18/256 (7.0)	12/271 (4.4)	0.26
From normal to microalbuminuria or macroalbuminuria	30/475 (6.3)	18/457 (3.9)	0.11
From normal to microalbuminuria to macroalbuminuria	22/731 (3.0)	12/728 (1.6)	0.12
Any increase in albuminuria	48/731 (6.6)	30/728 (4.1)	0.05
New neuropathy			
Any	218/498 (43.8)	202/464 (43.5)	0.94
Mononeuropathy	20/498 (4.0)	22/464 (4.7)	0.58
Peripheral	199/498 (40.0)	178/464 (38.4)	0.61
Autonomic	26/498 (5.2)	38/464 (8.2)	0.07

* All microvascular outcomes were new events except for eye procedures. The denominators are the numbers of patients in each category who underwent evaluation at baseline.
† P values have not been adjusted for multiple comparisons.
‡ The 23-point Early Treatment Diabetic Retinopathy Study grading scale was used to define progression.

Annexe 4 : Classification de la rétinopathie diabétique selon l'ETDRS (1991), l'Alfediam (1996) et la classification internationale (2003)

ETDRS 1991 (34) Photographie stéréoscopique			Alfediam 1996 (34,38) Biomicroscopie avec dilatation pupillaire		Classification internationale *American Academy of Ophthalmology* 2003 (39) (traduction libre) ophtalmoscopie avec dilatation pupillaire	
10	Pas de RD					Pas de RD apparente
20	MA seulement	MA seulement			RDNP minime	MA seulement
35	RDNP minime	-H rétiniennes -Possibles NC, AMIR, VB	RDNP minime	Petit nombre de MA, d'H rétiniennes ponctiformes		
43	RDNP modérée	-H/MA ≥ standard photographie 1 dans 4 à 5 champs -Ou H/MA ≥ standard photographie 2A dans 1 champ -ou AMIR< standard photographie 8A dans 1 à 3 champs	RDNP modérée	- MA et/ou H rétiniennes en « flammèche » ou ponctuées -et/ou NC et/ou AMIR peu nombreuses et/ou anomalies veineuses dans moins de 2 quadrants -et/ou H rétiniennes en tâches dans moins de 4 quadrants	RDNP modérée	Plus que de simples MA mais moins que la RDNP sévère
47	RDNP Modéré-ment sévère	-Caractéristiques AMIR et H/MA niveau 43 -Ou AMIR < standard photographie 8A dans 4 à 5 champs -Ou H/MA ≥ standard photographie 2A dans 2 à 3 champs -Ou VB dans 1 champ				
53	RDNP sévère	-H/MA ≥ standard photographie 2A dans 4 à 5 champs -Ou AMIR ≥ standard photographie 8A dans 1 champ -Ou VB dans deux champs	RDNP sévère	-H rétiniennes étendues dans 4 quadrants -et/ou anomalies veineuses en chapelet dans 2 quadrants -et/ou AMIR nombreuses dans 1 quadrant	RDNP sévère	-Plus de 20 hémorragies rétiniennes dans chacun des 4 quadrants -et/ou veines en chapelet dans 2 quadrants -et /ou AMIR dans un quadrant Pas de signes de RDP
61	RDP débutante	-Fibrose isolée -NVPR <1/2 DA	RDP§ débutante	NVPR de petite taille (< 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants	RD prolifération	Un ou plus des signes suivants -néovascularisation,

ETDRS 1991 (34) Photographie stéréoscopique			Alfediam 1996 (34,38) Biomicroscopie avec dilatation pupillaire		Classification internationale *American Academy of Ophthalmology* 2003 (39) (traduction libre) ophtalmoscopie avec dilatation pupillaire
65	RDP modérée	-NVPR ≥ 1/2 DA -NVPP < 1/4-1/3 DA < (standard photographie 10 A)	RDP modérée	-NVPR de grande taille > 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants - ou NVPP de petite taille (< 1/4-1/3 surface papillaire)	-H vitréenne/périrétinienne
71-75	RDP À haut risque	-NVPP ≥ 1/4-1/3 DA ≥ (standard photographie 10 A) -NVPR ou NVPP associées à H intra-vitréenne/prérétinienne	RDP sévère‖	NVPR de grande taille (> 1/4-1/3 surface papillaire)	
81-85	RDP compliquée	-FO non visible, macula non décollée -FO non visible, macula décollée	RDP compliquée‖	-H intravitréenne, pré-rétinienne -Décollement de rétine par traction et/ou rhegmatogène -Rubéose, glaucome néovasculaire	
90	Non gradable				

AMIR : anomalies microvasculaires intrarétiniennes, FO : fond d'œil, H : hémorragies, MA : micro anévrismes, NC : nodule cotonneux, NVPP : néovaisseaux prépapillaires, NVPR : néovaisseaux pré rétiniens, RD : rétinopathie, RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante, RDP : rétinopathie diabétique proliférante, VB « *veinous beading* »

§ aux stades de RDP, peuvent exister tous les signes de RDNP

‖Les formes à « haut risque de cécité » sont les stades de RDP sévère et compliquée

Résumé et mots clés

Introduction

Le diabète de type 2 est une maladie fréquente qui entraine de multiples complications[1]. Le traitement repose actuellement sur le contrôle glycémique qui diminue les risques microvasculaires[2]. Cette dernière conclusion n'a pas été retrouvée dans un certain nombre de méta-analyses. Nous avons choisi de faire une nouvelle méta-analyse des ECRs en regroupant les critères de jugement de façon transparente et en évitant de créer des critères « composites ».

Méthode

Les études incluses sont les ECRs inclus dans la méta-analyse d'Hemmingsen et al.[3]. Différents critères retrouvés dans les études pour la rétinopathie, néphropathie et neuropathie ont été sélectionnés.

Résultats

7 ECRs aux résultats discordants ont été inclus. Concernant la rétinopathie, la méta-analyse réalisée ne retrouve pas de résultats significatifs pour la baisse d'acuité visuelle, la chirurgie de la cataracte, ni pour la rétinopathie proliférante ou non. Par contre, il existe une diminution significative de la photocoagulation, de la progression de la rétinopathie et de l'œdème maculaire dans le cadre d'un traitement intensif. Sur le plan de la néphropathie, il n'est pas retrouvé de résultats significatifs concernant les décès d'origine rénale, les maladies rénales, ni le doublement de la créatininémie. Cependant, une diminution de la microalbuminurie et de la macroalbuminurie dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une prise en charge stricte est constaté. Pour ce qui est de la neuropathie, aucun résultat significatif n'est retrouvé.

Discussion

Les différences retrouvées avec les autres méta-analyses s'expliquent par les choix différents dans les chiffres pris et le nombre d'études incluses qui diffère. Néanmoins, le contrôle glycémique a bien un effet sur certaines complications microvasculaires du DT2. Cependant, les critères qui ont un retentissement clinique dans la vie du patient ne sont pas améliorés significativement par un contrôle glycémique intensif

De plus, d'autres thérapeutiques ne ciblant pas l'équilibre glycémique permettent de diminuer le risque de rétinopathie et des complications rénales, comme les IEC[30, 31] par exemple.

Conclusion

Il est retrouvé un effet significatif d'un contrôle glycémique strict sur la photocoagulation, la progression de la rétinopathie, l'apparition ou la progression de l'œdème maculaire ainsi que sur la microalbuminurie et macroalbuminurie.

Mots clés : contrôle glycémique intensif, diabète de type 2, complications microvasculaires, rétinopathie, néphropathie, neuropathie, méta-analyse

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Résumé et mots clés

Introduction

Le diabète de type 2 est une maladie fréquente qui entraine de multiples complications[1]. Le traitement repose actuellement sur le contrôle glycémique qui diminue les risques microvasculaires[2]. Cette dernière conclusion n'a pas été retrouvée dans un certain nombre de méta-analyses. Nous avons choisi de faire une nouvelle méta-analyse des ECRs en regroupant les critères de jugement de façon transparente et en évitant de créer des critères « composites ».

Méthode

Les études incluses sont les ECRs inclus dans la méta-analyse d'Hemmingsen et al.[3]. Différents critères retrouvés dans les études pour la rétinopathie, néphropathie et neuropathie ont été sélectionnés.

Résultats

7 ECRs aux résultats discordants ont été inclus. Concernant la rétinopathie, la méta-analyse réalisée ne retrouve pas de résultats significatifs pour la baisse d'acuité visuelle, la chirurgie de la cataracte, ni pour la rétinopathie proliférante ou non. Par contre, il existe une diminution significative de la photocoagulation, de la progression de la rétinopathie et de l'œdème maculaire dans le cadre d'un traitement intensif. Sur le plan de la néphropathie, il n'est pas retrouvé de résultats significatifs concernant les décès d'origine rénale, les maladies rénales, ni le doublement de la créatininémie. Cependant, une diminution de la microalbuminurie et de la macroalbuminurie dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une prise en charge stricte est constaté. Pour ce qui est de la neuropathie, aucun résultat significatif n'est retrouvé.

Discussion

Les différences retrouvées avec les autres méta-analyses s'expliquent par les choix différents dans les chiffres pris et le nombre d'études incluses qui diffère. Néanmoins, le contrôle glycémique a bien un effet sur certaines complications microvasculaires du DT2. Cependant, les critères qui ont un retentissement clinique dans la vie du patient ne sont pas améliorés significativement par un contrôle glycémique intensif

De plus, d'autres thérapeutiques ne ciblant pas l'équilibre glycémique permettent de diminuer le risque de rétinopathie et des complications rénales, comme les IEC[30, 31] par exemple.

Conclusion

Il est retrouvé un effet significatif d'un contrôle glycémique strict sur la photocoagulation, la progression de la rétinopathie, l'apparition ou la progression de l'œdème maculaire ainsi que sur la microalbuminurie et macroalbuminurie.

Mots clés : contrôle glycémique intensif, diabète de type 2, complications microvasculaires, rétinopathie, néphropathie, neuropathie, méta-analyse