EXERCICE N° 46 : **Faire dire à tout prix**

**Les résultats favorables à un traitement évalué sont souvent mis en avant dans les publications médicales. Quand les résultats escomptés ne sont pas au rendez-vous, les investigateurs sont parfois tentés de modifier le protocole ou de multiplier les analyses afin de dénicher un résultat favorable. Pour vous exercer à la lecture critique, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits d'un essai randomisé évaluant des traitements du diabète de type 2 : l'essai Ukpds, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.**

**EXTRAITS**
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

## *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*

### *Introduction*

*Started in 1977, the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) was designed to establish whether, in patients with type 2 diabetes, intensive blood-glucose control reduced the risk of macrovascular or microvascular complications, and whether any particular therapy was advantageous.*

*(…) The only previous large-scale randomised trial in type 2 diabetes, the University Group Diabetes Program (UGDP), followed 1000 patients assigned different therapies for about 5.5 years (range 3-8 years) and found no evidence that improved glucose control, by any therapy, reduced the risk of cardiovascular endpoints. That study did, however, report increased risk of cardiovascular mortality in patients allocated the sulphonylurea, tolbutamide, and this unexpected finding introduced new hypotheses. (…) An increase in atherosclerosis with insulin treatment has also been suggested, since plasma insulin concentrations are supraphysiological.*

*We report the final results of our study of intensive blood-glucose control policy, with sulphonylurea or insulin therapy, compared with conventional treatment policy with diet, on the risk of microvascular and macrovascular clinical complications. We also investigated whether there was any particular benefit or risk with sulphonylurea or insulin therapy.*

**TRADUCTION**
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

## *Contrôle intensif de la glycémie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline comparé à un traitement conventionnel, et risque de complications chez les patients atteints de diabète de type 2 (UKPDS 33)*

### *Introduction*

*Commencée en 1977, l'étude prospective britannique sur le diabète (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)) était conçue pour établir si, chez les patients présentant un diabète de type 2, un contrôle intensif de la glycémie réduisait le risque de complications macrovasculaires ou microvasculaires, et si un traitement particulier était bénéfique.*
*(…) Le seul grand essai randomisé antérieur dans le diabète de type 2, l'University Group Diabetes Program (UGDP), a suivi 1 000 patients sous divers traitements, pendant environ 5,5 ans (3 à 8 ans) et n'a pas apporté la preuve que l'amélioration du contrôle glycémique, quel que soit le traitement, réduise le risque d'événement cardiovasculaire. Néanmoins, cet essai a montré un risque accru de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients traités par un sulfamide, le tolbutamide, et ce résultat inattendu a conduit à faire de nouvelles hypothèses. (…) Il a aussi été suggéré que le traitement par insuline augmente l'athérosclérose, car les concentrations plasmatiques en insuline sont supraphysiologiques.*
*Nous rapportons les résultats définitifs de notre étude du contrôle intensif de la glycémie avec traitement par sulfamides hypoglycémiants ou par l'insuline, comparé à une prise en charge thérapeutique conventionnelle par régime, en termes de risque de complications cliniques microvasculaires et macrovasculaires. Nous avons aussi recherché s'il y avait un bénéfice ou un risque particulier avec les sulfamides ou le traitement par insuline.*



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 46 : **Faire dire à tout prix**

***Methods***

*Patients*

*(…)*

*7616 patients were referred and 5102 were recruited (58 % male). (…)*

*Randomisation*

*The flow of patients in the study is shown in figure 1. (…) The trial was open once patients were randomised. No placebo treatments were given.*

*Conventional treatment policy*

*The aim in this group was to maintain FPG below 15 mmol/L without symptoms of hyperglycaemia. (…)*

*Intensive treatment policy*

*The aim of intensive treatment was FPG less than 6 mmol/L and, in insulin-treated patients, pre-meal glucose concentrations of 4–7 mmol/L. (…)*

*Clinical endpoints*

*21 clinical endpoints were predefined in the study protocol in 1981 and are listed later (…). The clinical decision for photocoagulation or cataract extraction was made by ophthalmologists independent of the trial.*

*Aggregate endpoints were defined by the Data-Monitoring and Ethics Committee in 1981 as time to the first occurrence of: any diabetes-related endpoint (sudden death, death from hyperglycaemia or hypoglycaemia, fatal or non-fatal myocardial infarction, angina, heart failure, stroke, renal failure, amputation [of at least one digit], vitreous haemorrhage, retinal photocoagulation, blindness in one eye, or cataract extraction); diabetes-related death (death from myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, renal disease, hyperglycaemia or hypoglycaemia, and sudden death); all-cause mortality. These aggregates were used to assess the difference between conventional and intensive treatment.*

*To investigate differences among chlorpropamide, insulin, and glibenclamide, four additional clinical-endpoint aggregates were used: myocardial infarction (fatal and non-fatal) and sudden death; stroke (fatal and non-fatal); amputation or death due to peripheral vascular disease; and microvascular complications (retinopathy requiring photocoagulation, vitreous haemorrhage, and or fatal or non-fatal renal failure).*

*(…)*

***Méthodes***

*Patients*

*(…)*

*7 616 patients ont été adressés et 5 102 ont été recrutés (58 % de sexe masculin) (…)*

*Randomisation*

*Le flux des patients dans l'étude est exposé dans la figure 1.*

*(…) Après la randomisation, l'essai a été conduit en ouvert. Aucun traitement placebo n'a été donné.*

*Prise en charge thérapeutique conventionnelle*

*L'objectif dans ce groupe était de maintenir la glycémie à jeun en dessous de 15 mmol/l, sans symptôme d'hyperglycémie. (…)*

*Prise en charge thérapeutique intensive*

*L'objectif du traitement intensif était une glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l et, chez les patients traités par l'insuline, des concentrations de glucose préprandiales de 4 à 7 mmol/l.*

*Critères cliniques d'évaluation*

*21 critères cliniques d'évaluation ont été prédéfinis dans le protocole de l'étude en 1981 et sont énumérés ci-après (…). La décision de réaliser une photocoagulation ou une chirurgie de la cataracte était prise par des ophtalmologistes indépendants de l'essai.*

*Des critères combinés d'évaluation ont été définis en 1981 par le Comité d'éthique et de surveillance des données, tels que les délais de survenue avant : le premier événement clinique lié au diabète (mort subite, mort liée à une hyperglycémie ou une hypoglycémie, infarctus du myocarde fatal ou non fatal, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale, amputation (d'au moins un orteil), hémorragie vitréenne, photocoagulation rétinienne, cécité d'un œil, ou chirurgie pour cataracte) ; la mort liée au diabète (mort par infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie périphérique, maladie rénale, hyperglycémie ou hypoglycémie, et mort subite) ; la mort toutes causes confondues. Ces critères combinés ont été utilisés pour évaluer la différence entre traitement conventionnel et traitement intensif.*

*Pour évaluer les différences entre chlorpropamide, insuline et glibenclamide, quatre critères cliniques combinés supplémentaires ont été utilisés : l'infarctus du myocarde (fatal et non fatal) et les morts subites ; l'accident vasculaire cérébral (fatal et non fatal) ; l'amputation ou la mort due à une artériopathie périphérique ; et les complications microvasculaires (rétinopathie nécessitant une photocoagulation, hémorragie du corps vitré, et insuffisance rénale fatale ou non).*

*(…)*



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 46 : **Faire dire à tout prix**

*Statistical analysis*
*When the UKPDS started in the late 1970s, it was thought that improved blood-glucose control might reduce the incidence of diabetes-related endpoints by 40%. This seemed reasonable since the risk of cardiovascular events in patients with diabetes is at least twice that of people with normal glucose tolerance and microvascular complications do not occur in the normoglycaemic population. The first three aggregate endpoints were defined and, for death and major cardiovascular events (the stopping criteria), the original power calculation to find a 40% difference between the intensive and conventional groups was a sample size of 3600 with 81% power at the 1% level of significance.*

*However, by 1987 no risk reduction was seen in any of these aggregates and it became obvious a 40% advantage was unlikely to be obtained. The publication of other intervention studies of chronic diseases in the mid 1980s suggested that a more realistic goal would be a difference of 15%. Accordingly, the study was extended to include randomisation of 3867 patients with a median time from randomisation of 11 years to the end of the study in 1997. In 1992, at the 1% level of significance, the power for any diabetes-related endpoint and for diabetes related death was calculated as 81% and 23%, respectively.*
*(…)*

*The 3867 patients from all 23 centres were included in the analyses of conventional and intensive treatment.*
*The analysis among chlorpropamide, glibenclamide, or insulin in the intensive group used only 3041 patients from the first 15 centres where patients had remained for longer periods on monotherapy until marked hyperglycaemia occurred.*

*(…) For the clinical endpoint aggregates, 95% CI* [confidence intervals] *are quoted. For single endpoints and surrogate variables 99% CI are given to make allowance for potential type I errors. (…)*

*Safety*
*The Data-monitoring and Ethics Committee reviewed the endpoint analyses every 6 months to decide whether to stop or modify the study according to predetermined guidelines. (…) The stopping criteria were not attained.*

*Analyses statistiques*
*Lorsque l'UKPDS a commencé, à la fin des années 1970, on pensait que l'amélioration du contrôle glycémique pourrait réduire l'incidence des évènements liés au diabète d'environ 40 %. Ceci semblait raisonnable puisque le risque d'accidents cardiovasculaires chez les patients diabétiques est au moins le double de celui des personnes ayant une tolérance au glucose normale, et que les complications microvasculaires ne surviennent pas dans la population normoglycémique. Les trois premiers critères combinés d'évaluation ont été définis, et pour les décès et accidents cardiovasculaires majeurs (le critère d'arrêt), le calcul initial de la puissance établissait qu'un échantillon de 3 600 aurait une puissance de 81 % à un niveau de significativité de 1 % pour trouver une différence de 40 % entre les groupes intensif et conventionnel.*
*Cependant, en 1987, aucune réduction du risque n'a été observée pour aucun de ces critères combinés, et il est devenu évident qu'il serait peu probable d'obtenir un bénéfice de 40 %. La publication d'autres essais d'intervention sur des maladies chroniques dans le milieu des années 1980 a fait penser qu'il serait plus réaliste de viser une différence de 15 %. En conséquence, l'étude a été étendue afin de randomiser 3 867 patients avec un délai médian de 11 ans entre la randomisation et la fin de l'étude en 1997. En 1992, avec un niveau de significativité de 1 %, la puissance pour les critères "événement clinique lié au diabète" et "mortalité liée au diabète" était de 81 % et de 23 % respectivement.*
*(…)*
*Les 3 867 patients des 23 centres ont été inclus dans les analyses des traitements intensif et conventionnel.*
*L'analyse entre chlorpropamide, glibenclamide, ou insuline dans le groupe intensif n'a porté que sur 3 041 patients des 15 premiers centres où les patients sont restés pendant une plus longue période en monothérapie jusqu'à ce que survienne une hyperglycémie importante.*
*(…) Pour les critères d'évaluation combinés, nous donnons les IC 95* [intervalles de confiance à 95 %]. *Pour les critères d'évaluation simples et les variables intermédiaires, les IC 99* [intervalles de confiance à 99 %] *sont utilisés pour tenir compte d'éventuelles erreurs de type I. (…)*

*Sécurité*
*Une analyse des évènements cliniques a été soumise au Comité de surveillance et d'éthique tous les 6 mois pour décider d'arrêter ou de modifier l'essai, en se référant à des directives préétablies. (…) Le critère d'arrêt n'a pas été atteint.*



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

**Results**

*Background and biochemical data*

*(…)*

*At the end of the trial, the vital status of 76 (2.0%) patients who had emigrated was not known; (…). A further 91 (2.4%) patients (65 in the intensive group) could not be contacted in the last year of the study for assessment of clinical endpoints. (…)*

*Aggregate and single endpoints*

*The number of patients who developed aggregate or single clinical endpoints in the intensive and conventional groups are shown in figure 4; similarly, figure 5 shows the comparison between the three intensive groups and conventional treatment. (…)*

*Patients assigned intensive treatment had a significant 25% risk reduction in microvascular endpoints (p=0.0099) compared with conventional treatment most of which was due to fewer cases of retinal photocoagulation (figure 4): the reduction in risk was of borderline significance for myocardial infarction (p=0.052) and cataract extraction (p=0.046).*

*There was no significant difference between the three intensive treatments on microvascular endpoints or the risk reduction for retinal photocoagulation (figure 5).*

*(…)*

**Discussion**

*(…) The intensive treatment group had a substantial, 25% reduction in the risk of microvascular endpoints, most of which was due to fewer patients requiring photocoagulation. There was evidence, albeit inconclusive, of a 16% risk reduction (p=0.052) for myocardial infarction, which included non-fatal and fatal myocardial infarction and sudden death, but diabetes-related mortality and all-cause mortality did not differ between the intensive and conventional groups. The study did not have sufficient power to exclude a beneficial effect on fatal outcomes. (…)*

*Exogenous insulin has also been suggested as potentially harmful treatment because in-vitro studies with raised insulin concentrations induced atheroma and epidemiological studies showed an association between high plasma insulin concentrations and myocardial infarction. We did not find an increase in myocardial infarctions in patients assigned insulin therapy (…) »*

**1-** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)" *Lancet* 1998 ; **352** : 837-853.

**Résultats**

*Contexte et données biochimiques*

*(…)*

*À la fin de l'essai, le statut vital de 76 patients (2,0 %) qui avaient émigré n'était pas connu ; (…). 91 autres patients (2,4 %) (65 dans le groupe intensif) n'ont pas pu être contactés durant la dernière année de l'étude pour l'évaluation des évènements cliniques.*

*(…)*

*Critères combinés et critères simples d'évaluation*

*Le nombre de patients des groupes intensif et conventionnel chez lesquels est survenu un événement clinique des critères combinés ou simples est rapporté dans la figure 4 ; de même, la figure 5 montre la comparaison entre les trois groupes intensifs et le traitement conventionnel. (…)*

*Les patients affectés au traitement intensif ont eu une réduction significative de 25 % du risque d'évènement microvasculaire (p = 0,0099), en comparaison au traitement conventionnel, surtout par réduction des cas de photocoagulation rétinienne (figure 4) ; la réduction du risque était à la limite de la significativité pour l'infarctus du myocarde (p = 0,052) et la chirurgie de la cataracte (p = 0,046).*

*Il n'y a pas eu de différence significative entre les trois traitements intensifs en termes d'évènements microvasculaires ou de réduction du risque de photocoagulation rétinienne (figure 5).*

*(…)*

**Discussion**

*(…) Le groupe de traitement intensif a eu une réduction substantielle de 25 % du risque d'évènements microvasculaires, principalement due à une diminution du nombre de patients nécessitant une photocoagulation. Il a été observé, bien que cela ne soit pas probant, une réduction de 16 % du risque d'infarctus du myocarde (p = 0,052), incluant l'infarctus du myocarde fatal et non fatal et la mort subite, mais la mortalité liée au diabète et la mortalité toutes causes confondues n'ont pas différé entre les groupes intensif et conventionnel. L'étude n'avait pas une puissance suffisante pour exclure un effet bénéfique sur les issues fatales.*

*(…)*

*Il a aussi été évoqué que l'insuline exogène constituait un traitement potentiellement nocif, car des études in vitro avec des concentrations d'insuline augmentées ont induit un athérome, et des études épidémiologiques ont montré une association entre concentrations plasmatiques d'insuline élevées et infarctus du myocarde. Nous n'avons pas constaté d'augmentation des infarctus du myocarde chez les patients traités par insuline, (...) »*

**Traduction©Prescrire**



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 46 : **Faire dire à tout prix**

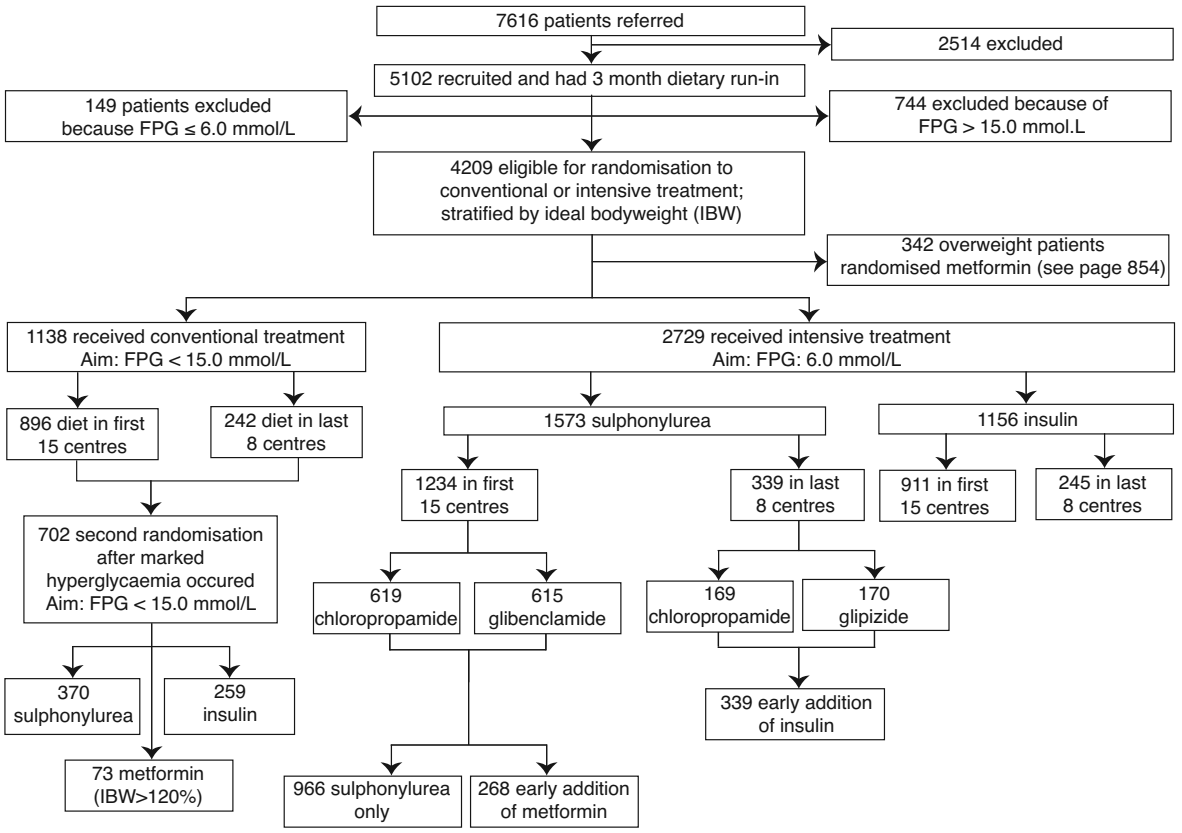


Figure 1: **Trial profile**

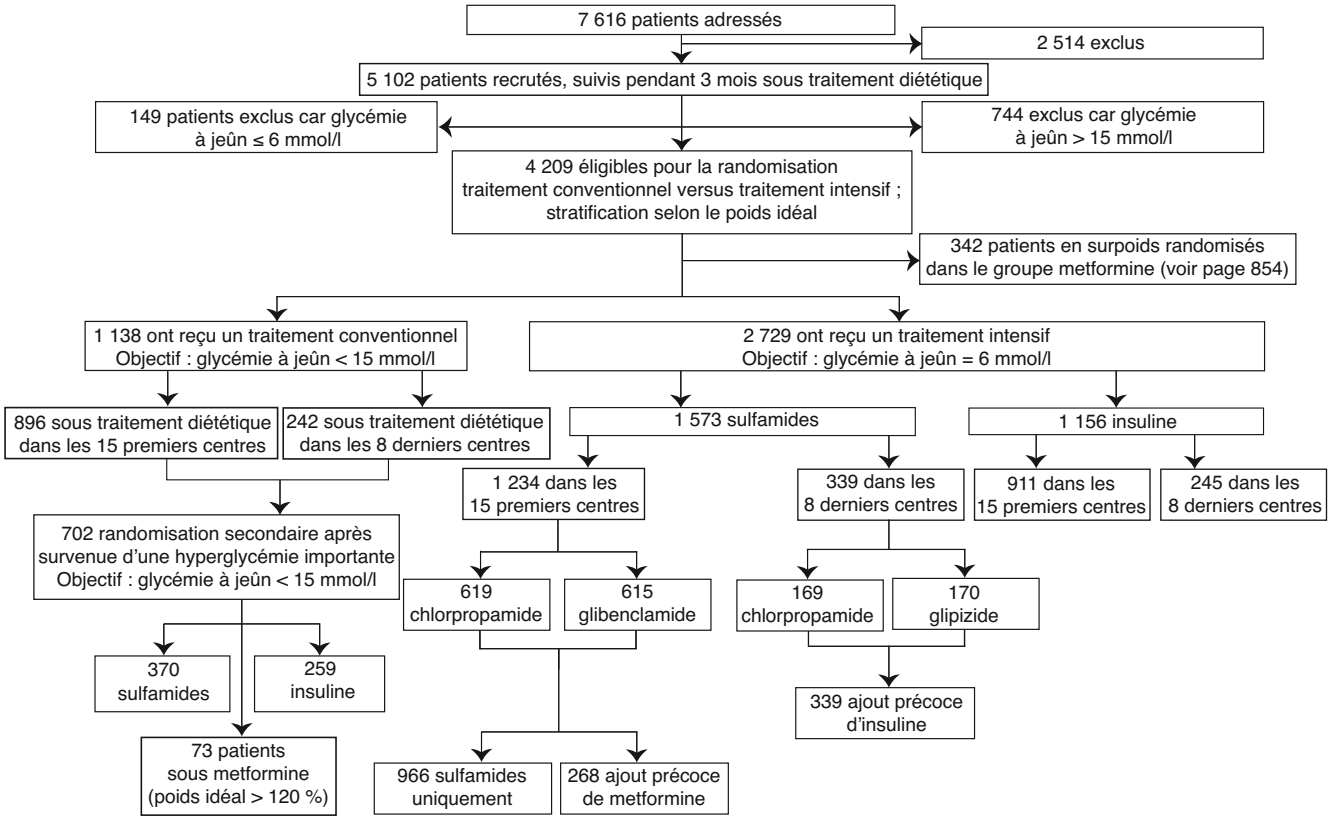


Figure 1: **Profil de l'essai**



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 46 : **Faire dire à tout prix**

| | Patients with clinical endpoints | | Absolute risk: events per 1000 patient-years | | Log-rank p | RR for intensive policy (CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **AGGREGATE ENDPOINTS** | Intensive (n=2729) | Conventional (n=1138) | Intensive | Conventional | | |
| Any diabetes-related endpoint | 963 | 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 | 0.0099 | 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 | 0.91 | 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 (0.68-169) |
| 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 | 0.099 | 0.61 (0.28-1.33) |
| Death from renal disease | 8 | 2 | 0.3 | 0.2 | 0.53 | 1.63 (0.21-12.49) |
| Renal failure | 16 | 9 | 0.6 | 08 | 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 | 0.51 | 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 | 0046 | 0.76 (0.53-1.08) |
| Death from hyperglycaemia | 0 | 0 | 0 | 0.1 | | |
| Death from hypoglycaemia | 1 | 0 | 0 | 0.0 | | |
| Fatal accident | 5 | 2 | 0.2 | 0.2 | 0.99 | 1.01 (0.21-8.70) |
| Death from cancer | 120 | 50 | 4.4 | 4.4 | 0.92 | 0.88 (0.64-1.52) |
| Death from any other specific cause | 65 | 30 | 2.4 | 2.4 | 0.57 | 0.88 (0.50-1.56) |
| Death from unknown cause | 14 | 2 | 0.5 | 0.5 | 0.14 | 2.88 (041-20.19) |

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

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



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 46 : **Faire dire à tout prix**

| | Patients avec évènements cliniques | | Risque absolu : évènements pour 1 000 patients-années | | Log-rank p | RR pour la prise en charge intensive (IC) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **CRITÈRES COMBINÉS** | **Intensif (n = 2 729)** | **Conventionnel (n = 1 138)** | **Intensif** | **Conventionnel** | | |
| Tout évènement lié au diabète | 963 | 438 | 40,9 | 46,0 | 0,029 | 0,88 (0,79-0,99) |
| Décès liés au diabète | 285 | 129 | 10,4 | 11,5 | 0,34 | 0,90 (0,73-1,11) |
| Mortalité toutes causes confondues | 489 | 213 | 17,9 | 18,9 | 0,44 | 0,94 (0,80-1,10) |
| Infarctus du myocarde | 387 | 186 | 14,7 | 17,4 | 0,052 | 0,84 (0,71-1,00) |
| Accident vasculaire cérébral | 148 | 55 | 5,6 | 5,0 | 0,52 | 1,11 (0,81-1,51) |
| Amputation ou mort par AP | 29 | 18 | 1,1 | 1,6 | 0,15 | 0,65 (0,36-1,18) |
| Microvasculaire | 225 | 121 | 8,6 | 11,4 | 0,0099 | 0,75 (0,60-0,93) |
| **CRITÈRES SIMPLES** | | | | | | |
| Infarctus du myocarde fatal | 207 | 90 | 7,6 | 8,0 | 0,63 | 0,94 (0,68-1,30) |
| Infarctus du myocarde non fatal | 197 | 101 | 7,5 | 9,5 | 0,057 | 0,79 (0,58-1,09) |
| Mort subite | 24 | 18 | 0,9 | 1,6 | 0,047 | 0,54 (0,24-1,21) |
| Insuffisance cardiaque | 80 | 36 | 3,0 | 3,3 | 0,63 | 0,91 (0,54-1,52) |
| Angor | 177 | 72 | 6,8 | 6,7 | 0,91 | 1,02 (0,71-1,46) |
| AVC fatal | 43 | 15 | 1,6 | 1,3 | 0,60 | 1,17 (0,54-2,54) |
| AVC non fatal | 114 | 44 | 4,3 | 4,0 | 0,72 | 1,07 (0,68-169) |
| Décès par artériopathie périphérique | 2 | 3 | 0,1 | 0,3 | 0,12 | 0,26 (0,03-2,77) |
| Amputation | 27 | 18 | 1,0 | 1,6 | 0,099 | 0,61 (0,28-1,33) |
| Décès par maladie rénale | 8 | 2 | 0,3 | 0,2 | 0,53 | 1,63 (0,21-12,49) |
| Insuffisance rénale | 16 | 9 | 0,6 | 08 | 0,45 | 0,73 (0,25-2,14) |
| Photocoagulation rétinienne | 207 | 117 | 7,9 | 11,0 | 0,0031 | 0,71 (0,53-0,96) |
| Hémorragie du vitré | 19 | 10 | 0,7 | 0,9 | 0,51 | 0,77 (0,28-2,11) |
| Cécité d'un œil | 78 | 38 | 2,9 | 3,5 | 0,39 | 0,84 (0,51-1,40) |
| Chirurgie de la cataracte | 149 | 80 | 5,6 | 7,4 | 0046 | 0,76 (0,53-1,08) |
| Décès par hyperglycémie | 0 | 0 | 0 | 0,1 | | |
| Décès par hypoglycémie | 1 | 0 | 0 | 0,0 | | |
| Accident mortel | 5 | 2 | 0,2 | 0,2 | 0,99 | 1,01 (0,21-8,70) |
| Décès par cancer | 120 | 50 | 4,4 | 4,4 | 0,92 | 0,88 (0,64-1,52) |
| Décès par autre cause spécifiée | 65 | 30 | 2,4 | 2,4 | 0,57 | 0,88 (0,50-1,56) |
| Décès d'origine inconnue | 14 | 2 | 0,5 | 0,5 | 0,14 | 2,88 (041-20,19) |

RR = risque relatif, IC95 pour les critères combinés et IC99 pour les critères simples. AP = artériopathie périphérique, AVC = accident vasculaire cérébral.

Figure 4 [extraits]: **Proportion de patients avec événements cliniques selon le traitement, intensif ou conventionnel, et risques relatifs**



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 46 : **Faire dire à tout prix**

| AGGREGATE ENDPOINTS | Difference between allocated intensive therapies | Patients with clinical endpoints | | Absolute risk: events per 1000 patient-years | | Log-rank p | RR for intensive policy (CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Intensive (n=2145) | Conventional (n=896) | Intensive | Conventional | | |
| **Any diabetes-related endpoint** | p=0.36 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 249 | 376 | 44.4 | 47.0 | 0.36 | 0.93 (0.79-1.99) |
| Glibenclamide (n=615) | | 221 | 376 | 38.7 | 47.0 | 0.018 | 0.82 (0.69-0.97) |
| Insulin (n=911) | | 349 | 376 | 41.3 | 47.0 | 0.064 | 0.87 (0.75-1.01) |
| **Diabetes-related deaths** | p=0.97 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 73 | 113 | 11.0 | 11.8 | 0.56 | 0.92 (0.68-1.23) |
| Glibenclamide (n=615) | | 73 | 113 | 11.0 | 11.8 | 0.59 | 0.82 (0.69-1.24) |
| Insulin (n=911) | | 106 | 113 | 10.7 | 11.8 | 0.44 | 0.87 (0.69-1.18) |
| **All-cause mortality** | p=0.62 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 136 | 190 | 20.5 | 19.9 | 0.87 | 1.02 (0.82-1.27) |
| Glibenclamide (n=615) | | 121 | 190 | 18.2 | 19.9 | 0.43 | 0.91 (0.73-1.15) |
| Insulin (n=911) | | 184 | 190 | 18.6 | 19.9 | 0.48 | 0.93 (0.76-1.14) |
| **Myocardial infarction** | p=0.66 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 100 | 162 | 15.8 | 17.9 | 0.28 | 0.87 (0.68-1.12) |
| Glibenclamide (n=615) | | 90 | 162 | 14.1 | 17.9 | 0.056 | 0.78 (0.60-1.01) |
| Insulin (n=911) | | 149 | 162 | 15.8 | 17.9 | 0.24 | 0.87 (0.70-1.09) |
| **Stroke** | p=0.72 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 33 | 47 | 5.1 | 5.0 | 0.96 | 1.01 (0.65-1.58) |
| Glibenclamide (n=615) | | 45 | 47 | 7.0 | 5.0 | 0.12 | 1.38 (0.92-2.08) |
| Insulin (n=911) | | 42 | 47 | 4.4 | 5.0 | 0.48 | 0.86 (0.57-1.31) |
| **Amputation or death from PVD** | p=0.10 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 5 | 15 | 0.8 | 1.6 | 0.13 | 0.47 (0.17-1.28) |
| Glibenclamide (n=615) | | 5 | 15 | 0.8 | 1.6 | 0.14 | 0.48 (0.17-1.31) |
| Insulin (n=911) | | 17 | 15 | 1.8 | 1.6 | 0.82 | 1.08 (0.54-2.17) |
| **Microvascular** | p=0.30 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 63 | 104 | 10.0 | 11.6 | 0.33 | 0.86 (0.63-1.17) |
| Glibenclamide (n=615) | | 49 | 104 | 7.7 | 11.6 | 0.017 | 0.66 (0.47-0.93) |
| Insulin (n=911) | | 77 | 104 | 8.2 | 11.6 | 0.015 | 0.70 (0.52-0.93) |
| **SINGLE ENDPOINTS** | | | | | | | |
| **Fatal myocardial infarction** | p=0.63 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 56 | 80 | 8.5 | 8.4 | 0.97 | 0.99 (0.64-1.56) |
| Glibenclamide (n=615) | | 46 | 80 | 6.9 | 8.4 | 0.29 | 0.82 (0.51-1.33) |
| Insulin (n=911) | | 79 | 80 | 8.0 | 8.4 | 0.74 | 0.95 (0.63-1.43) |
| **Non-fatal myocardial infarction** | p=0.73 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 53 | 87 | 8.4 | 9.7 | 0.42 | 0.87 (0.56-1.36) |
| Glibenclamide (n=615) | | 46 | 87 | 7.2 | 9.7 | 0.10 | 0.74 (0.46-1.19) |
| Insulin (n=911) | | 79 | 87 | 7.9 | 9.7 | 0.19 | 0.81 (0.54-1.22) |
| **Fatal sudden death** | p=0.92 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 6 | 15 | 0.9 | 1.6 | 0.24 | 0.57 (0.16-1.97) |
| Glibenclamide (n=615) | | 7 | 15 | 1.1 | 1.6 | 0.37 | 0.67 (0.21-2.16) |
| Insulin (n=911) | | 9 | 15 | 0.9 | 1.6 | 0.18 | 0.58 (0.19-1.79) |
| **Heart failure** | p=0.28 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 20 | 31 | 3.1 | 3.3 | 0.77 | 0.92 (0.44-1.93) |
| Glibenclamide (n=615) | | 26 | 31 | 4.0 | 3.3 | 0.48 | 1.20 (0.61-2.39) |
| Insulin (n=911) | | 25 | 31 | 2.6 | 3.3 | 0.34 | 0.78 (0.39-1.55) |
| **Angina** | p=0.034 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 58 | 58 | 9.3 | 6.3 | 0.040 | 1.46 (0.91-2.36) |
| Glibenclamide (n=615) | | 34 | 58 | 5.3 | 6.3 | 0.43 | 0.84 (0.48-1.47) |
| Insulin (n=911) | | 71 | 58 | 7.6 | 6.3 | 0.31 | 1.20 (0.76-1.89) |
| **Fatal stroke** | p=0.98 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 9 | 12 | 1.4 | 1.3 | 0.90 | 1.06 (0.34-3.30) |
| Glibenclamide (n=615) | | 16 | 12 | 2.4 | 1.3 | 0.087 | 1.90 (0.71-5.09) |
| Insulin (n=911) | | 14 | 12 | 1.4 | 1.3 | 0.75 | 1.13 (0.41-3.12) |
| **Non fatal stroke** | p=0.098 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 26 | 38 | 4.0 | 4.1 | 0.98 | 0.99 (0.52-1.91) |
| Glibenclamide (n=615) | | 34 | 38 | 5.3 | 4.1 | 0.27 | 1.30 (0.71-2.38) |
| Insulin (n=911) | | 30 | 38 | 3.1 | 4.1 | 0.26 | 0.76 (0.41-1.43) |

Figure 5 [extraits]: **Proportion of patients with aggregate and single endpoints by individual intensive treatment and conventional treatment and relative risks**
Key as figure 4.



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 46 : **Faire dire à tout prix**

| | Différence entre les traitements intensifs | Patients avec évènements cliniques | | Risque absolu : évènements pour 1 000 patients-années | | Log-rank p | RR pour la prise en charge intensive (IC) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Intensif (n = 2 145) | Conventionnel (n = 896) | Intensif | Conventionnel | | |
| **CRITÈRES COMBINÉS** | | | | | | | |
| **Tout évènement lié au diabète** | p = 0,36 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 249 | 376 | 44,4 | 47,0 | 0,36 | 0,93 (0,79-1,99) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 221 | 376 | 38,7 | 47,0 | 0,018 | 0,82 (0,69-0,97) |
| Insuline (n = 911) | | 349 | 376 | 41,3 | 47,0 | 0,064 | 0,87 (0,75-1,01) |
| **Décès liés au diabète** | p = 0,97 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 73 | 113 | 11,0 | 11,8 | 0,56 | 0,92 (0,68-1,23) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 73 | 113 | 11,0 | 11,8 | 0,59 | 0,82 (0,69-1,24) |
| Insuline (n = 911) | | 106 | 113 | 10,7 | 11,8 | 0,44 | 0,87 (0,69-1,18) |
| **Mortalité toutes causes confondues** | p = 0,62 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 136 | 190 | 20,5 | 19,9 | 0,87 | 1,02 (0,82-1,27) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 121 | 190 | 18,2 | 19,9 | 0,43 | 0,91 (0,73-1,15) |
| Insuline (n = 911) | | 184 | 190 | 18,6 | 19,9 | 0,48 | 0,93 (0,76-1,14) |
| ***Infarctus du myocarde*** | p = 0,66 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 100 | 162 | 15,8 | 17,9 | 0,28 | 0,87 (0,68-1,12) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 90 | 162 | 14,1 | 17,9 | 0,056 | 0,78 (0,60-1,01) |
| Insuline (n = 911) | | 149 | 162 | 15,8 | 17,9 | 0,24 | 0,87 (0,70-1,09) |
| **Accident vasculaire cérébral** | p = 0,72 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 33 | 47 | 5,1 | 5,0 | 0,96 | 1,01 (0,65-1,58) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 45 | 47 | 7,0 | 5,0 | 0,12 | 1,38 (0,92-2,08) |
| Insuline (n = 911) | | 42 | 47 | 4,4 | 5,0 | 0,48 | 0,86 (0,57-1,31) |
| **Amputation ou mort par AP** | p = 0,10 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 5 | 15 | 0,8 | 1,6 | 0,13 | 0,47 (0,17-1,28) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 5 | 15 | 0,8 | 1,6 | 0,14 | 0,48 (0,17-1,31) |
| Insuline (n = 911) | | 17 | 15 | 1,8 | 1,6 | 0,82 | 1,08 (0,54-2,17) |
| **Microvasculaire** | p = 0,30 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 63 | 104 | 10,0 | 11,6 | 0,33 | 0,86 (0,63-1,17) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 49 | 104 | 7,7 | 11,6 | 0,017 | 0,66 (0,47-0,93) |
| Insuline (n = 911) | | 77 | 104 | 8,2 | 11,6 | 0,015 | 0,70 (0,52-0,93) |
| **CRITÈRES SIMPLES** | | | | | | | |
| **Infarctus du myocarde fatal** | p = 0,63 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 56 | 80 | 8,5 | 8,4 | 0,97 | 0,99 (0,64-1,56) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 46 | 80 | 6,9 | 8,4 | 0,29 | 0,82 (0,51-1,33) |
| Insuline (n = 911) | | 79 | 80 | 8,0 | 8,4 | 0,74 | 0,95 (0,63-1,43) |
| **Infarctus du myocarde non fatal** | p = 0,73 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 53 | 87 | 8,4 | 9,7 | 0,42 | 0,87 (0,56-1,36) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 46 | 87 | 7,2 | 9,7 | 0,10 | 0,74 (0,46-1,19) |
| Insuline (n = 911) | | 79 | 87 | 7,9 | 9,7 | 0,19 | 0,81 (0,54-1,22) |
| **Mort subite** | p = 0,92 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 6 | 15 | 0,9 | 1,6 | 0,24 | 0,57 (0,16-1,97) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 7 | 15 | 1,1 | 1,6 | 0,37 | 0,67 (0,21-2,16) |
| Insuline (n = 911) | | 9 | 15 | 0,9 | 1,6 | 0,18 | 0,58 (0,19-1,79) |
| **Insuffisance cardiaque** | p = 0,28 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 20 | 31 | 3,1 | 3,3 | 0,77 | 0,92 (0,44-1,93) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 26 | 31 | 4,0 | 3,3 | 0,48 | 1,20 (0,61-2,39) |
| Insuline (n = 911) | | 25 | 31 | 2,6 | 3,3 | 0,34 | 0,78 (0,39-1,55) |
| **Angor** | p = 0,034 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 58 | 58 | 9,3 | 6,3 | 0,040 | 1,46 (0,91-2,36) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 34 | 58 | 5,3 | 6,3 | 0,43 | 0,84 (0,48-1,47) |
| Insuline (n = 911) | | 71 | 58 | 7,6 | 6,3 | 0,31 | 1,20 (0,76-1,89) |
| **AVC fatal** | p = 0,98 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 9 | 12 | 1,4 | 1,3 | 0,90 | 1,06 (0,34-3,30) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 16 | 12 | 2,4 | 1,3 | 0,087 | 1,90 (0,71-5,09) |
| Insuline (n = 911) | | 14 | 12 | 1,4 | 1,3 | 0,75 | 1,13 (0,41-3,12) |
| **AVC non fatal** | p = 0,098 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 26 | 38 | 4,0 | 4,1 | 0,98 | 0,99 (0,52-1,91) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 34 | 38 | 5,3 | 4,1 | 0,27 | 1,30 (0,71-2,38) |
| Insuline (n = 911) | | 30 | 38 | 3,1 | 4,1 | 0,26 | 0,76 (0,41-1,43) |

Figure 5 [extraits]: **Proportion de patients avec événements cliniques pour chaque traitement intensif et pour le traitement conventionnel et risques relatifs**
Légendes identiques à la figure 4.



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

| | Difference between allocated intensive therapies | Patients with clinical endpoints | | Absolute risk: events per 1000 patient-years | | Log-rank p | RR for intensive policy (CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Intensive (n=2145) | Conventional (n=896) | Intensive | Conventional | | |
| **Death from peripheral vascular disease** | p=0.26 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 0 | 3 | 0 | 0.3 | | |
| Glibenclamide (n=615) | | 0 | 3 | 0 | 0.3 | | |
| Insulin (n=911) | | 2 | 3 | 0.2 | 0.3 | 0.60 | 0.62 (0.06-6.56) |
| **Amputation** | p=0.21 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 5 | 15 | 0.8 | 1.6 | 0.13 | 0.47 (0.12-1.77) |
| Glibenclamide (n=615) | | 5 | 15 | 0.8 | 1.6 | 0.14 | 0.48 (0.13-1.80) |
| Insulin (n=911) | | 15 | 15 | 1.5 | 1.6 | 0.90 | 0.95 (0.37-2.45) |
| **Death from renal disease** | p=0.17 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 2 | 2 | 0.3 | 0.2 | 0.72 | 1.43 (0.11-18.7) |
| Glibenclamide (n=615) | | 4 | 2 | 0.6 | 0.2 | 0.21 | 2.84 (0.30-26.41) |
| Insulin (n=911) | | 1 | 2 | 0.1 | 0.2 | 0.53 | 0.47 (0.02-11.07) |
| **Renal failure** | p=0.60 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 6 | 8 | 0.9 | 0.8 | 0.88 | 1.09 (0.27-4.37) |
| Glibenclamide (n=615) | | 4 | 8 | 0.6 | 0.8 | 0.59 | 0.72 (0.15-3.50) |
| Insulin (n=911) | | 5 | 8 | 0.5 | 0.8 | 0.38 | 0.61 (0.14-2.64) |
| **Retinal photocoagulation** | p=0.54 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 55 | 101 | 8.7 | 11.2 | 0.11 | 0.77 (0.50-1.18) |
| Glibenclamide (n=615) | | 45 | 101 | 7.1 | 11.2 | 0.0086 | 0.63 (0.40-1.00) |
| Insulin (n=911) | | 72 | 101 | 7.6 | 11.2 | 0.0083 | 0.67 (0.45-0.99) |
| **Vitreous haemorrhage** | p=0.28 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 8 | 10 | 1.2 | 1.1 | 0.79 | 1.14 (0.34-3.86) |
| Glibenclamide (n=615) | | 5 | 10 | 0.8 | 1.1 | 0.56 | 0.73 (0.18-2.98) |
| Insulin (n=911) | | 5 | 10 | 0.5 | 1.1 | 0.17 | 0.48 (0.12-1.96) |
| **Blind in one eye** | p=0.60 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 21 | 36 | 3.3 | 3.9 | 0.52 | 0.84 (0.41-1.70) |
| Glibenclamide (n=615) | | 15 | 36 | 2.3 | 3.9 | 0.099 | 0.61 (0.27-1.34) |
| Insulin (n=911) | | 29 | 36 | 3.0 | 3.9 | 0.25 | 0.75 (0.39-1.43) |
| **Cataract extraction** | p=0.28 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 33 | 70 | 5.2 | 7.7 | 0.051 | 0.67 (0.39-1.15) |
| Glibenclamide (n=615) | | 44 | 70 | 6.9 | 7.7 | 0.63 | 0.91 (0.55-1.50) |
| Insulin (n=911) | | 50 | 70 | 5.2 | 7.7 | 0.037 | 0.68 (0.42-1.10) |
| **Death from hyperglycaemia** | n/a | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 0 | 1 | 0 | 0.1 | | |
| Glibenclamide (n=615) | | 0 | 1 | 0 | 0.1 | | |
| Insulin (n=911) | | 0 | 1 | 0 | 0.1 | | |
| **Death from hypoglycaemia** | p=0.51 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| Glibenclamide (n=615) | | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| Insulin (n=911) | | 1 | 0 | 0.1 | 0 | | |
| **Fatal accident** | p=0.20 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 0 | 2 | 0 | 0.2 | | |
| Glibenclamide (n=615) | | 1 | 2 | 0.2 | 0.2 | 0.79 | 0.72 (0.22-16.88) |
| Insulin (n=911) | | 4 | 2 | 0.4 | 0.2 | 0.46 | 1.89 (0.20-17.58) |
| **Death from cancer** | p=0.64 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 36 | 46 | 5.4 | 4.8 | 0.61 | 1.12 (0.63-1.99) |
| Glibenclamide (n=615) | | 29 | 46 | 4.4 | 4.8 | 0.68 | 0.91 (0.49-1.67) |
| Insulin (n=911) | | 45 | 46 | 4.6 | 4.8 | 0.78 | 0.94 (0.55-1.62) |
| **Death from any other specific cause** | p=0.52 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 21 | 27 | 3.2 | 2.8 | 0.74 | 1.10 (0.52-2.33) |
| Glibenclamide (n=615) | | 14 | 27 | 2.1 | 2.8 | 0.37 | 0.75 (0.32-1.74) |
| Insulin (n=911) | | 27 | 27 | 2.7 | 2.8 | 0.86 | 0.86 (0.47-1.92) |
| **Death from unknown cause** | p=0.15 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n=619) | | 6 | 2 | 0.9 | 0.2 | 0.053 | 4.26 (0.52-34.92) |
| Glibenclamide (n=615) | | 4 | 2 | 0.6 | 0.2 | 0.20 | 2.91 (0.31-27.05) |
| Insulin (n=911) | | 2 | 2 | 0.2 | 0.2 | 0.98 | 0.98 (0.07-12.83) |

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

Figure 5 [extraits]: **Continued**



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 46 : **Faire dire à tout prix**

| | Différence entre les traitements intensifs | Patients avec évènements cliniques | | Risque absolu : évènements pour 1 000 patients-années | | Log-rank p | RR pour la prise en charge intensive (IC) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Intensif (n = 2 145) | Conventionnel (n = 896) | Intensif | Conventionnel | | |
| **Décès par artériopathie périphérique** | | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 0 | 3 | 0 | 0,3 | | |
| Glibenclamide (n = 615) | | 0 | 3 | 0 | 0,3 | | |
| Insuline (n = 911) | | 2 | 3 | 0,2 | 0,3 | 0,60 | 0,62 (0,06-6,56) |
| **Amputation** | p = 0,21 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 5 | 15 | 0,8 | 1,6 | 0,13 | 0,47 (0,12-1,77) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 5 | 15 | 0,8 | 1,6 | 0,14 | 0,48 (0,13-1,80) |
| Insuline (n = 911) | | 15 | 15 | 1,5 | 1,6 | 0,90 | 0,95 (0,37-2,45) |
| **Décès par maladie rénale** | p = 0,17 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 2 | 2 | 0,3 | 0,2 | 0,72 | 1,43 (0,11-18,7) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 4 | 2 | 0,6 | 0,2 | 0,21 | 2,84 (0,30-26,41) |
| Insuline (n = 911) | | 1 | 2 | 0,1 | 0,2 | 0,53 | 0,47 (0,02-11,07) |
| **Insuffisance rénale** | p = 0,60 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 6 | 8 | 0,9 | 0,8 | 0,88 | 1,09 (0,27-4,37) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 4 | 8 | 0,6 | 0,8 | 0,59 | 0,72 (0,15-3,50) |
| Insuline (n = 911) | | 5 | 8 | 0,5 | 0,8 | 0,38 | 0,61 (0,14-2,64) |
| **Photocoagulation rétinienne** | p = 0,54 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 55 | 101 | 8,7 | 11,2 | 0,11 | 0,77 (0,50-1,18) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 45 | 101 | 7,1 | 11,2 | 0,0086 | 0,63 (0,40-1,00) |
| Insuline (n = 911) | | 72 | 101 | 7,6 | 11,2 | 0,0083 | 0,67 (0,45-0,99) |
| **Hémorragie du vitré** | p = 0,28 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 8 | 10 | 1,2 | 1,1 | 0,79 | 1,14 (0,34-3,86) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 5 | 10 | 0,8 | 1,1 | 0,56 | 0,73 (0,18-2,98) |
| Insuline (n = 911) | | 5 | 10 | 0,5 | 1,1 | 0,17 | 0,48 (0,12-1,96) |
| **Cécité d'un œil** | p = 0,60 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 21 | 36 | 3,3 | 3,9 | 0,52 | 0,84 (0,41-1,70) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 15 | 36 | 2,3 | 3,9 | 0,099 | 0,61 (0,27-1,34) |
| Insuline (n = 911) | | 29 | 36 | 3,0 | 3,9 | 0,25 | 0,75 (0,39-1,43) |
| **Chirurgie de la cataracte** | p = 0,28 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 33 | 70 | 5,2 | 7,7 | 0,051 | 0,67 (0,39-1,15) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 44 | 70 | 6,9 | 7,7 | 0,63 | 0,91 (0,55-1,50) |
| Insuline (n = 911) | | 50 | 70 | 5,2 | 7,7 | 0,037 | 0,68 (0,42-1,10) |
| **Décès par hyperglycémie** | n/a | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 0 | 1 | 0 | 0,1 | | |
| Glibenclamide (n = 615) | | 0 | 1 | 0 | 0,1 | | |
| Insuline (n = 911) | | 0 | 1 | 0 | 0,1 | | |
| **Décès par hypoglycémie** | p = 0,51 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| Glibenclamide (n = 615) | | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| Insuline (n = 911) | | 1 | 0 | 0,1 | 0 | | |
| **Accident mortel** | p = 0,20 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 0 | 2 | 0 | 0,2 | | |
| Glibenclamide (n = 615) | | 1 | 2 | 0,2 | 0,2 | 0,79 | 0,72 (0,22-16,88) |
| Insuline (n = 911) | | 4 | 2 | 0,4 | 0,2 | 0,46 | 1,89 (0,20-17,58) |
| **Décès par cancer** | p = 0,64 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 36 | 46 | 5,4 | 4,8 | 0,61 | 1,12 (0,63-1,99) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 29 | 46 | 4,4 | 4,8 | 0,68 | 0,91 (0,49-1,67) |
| Insuline (n = 911) | | 45 | 46 | 4,6 | 4,8 | 0,78 | 0,94 (0,55-1,62) |
| **Décès par autre cause spécifiée** | p = 0,52 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 21 | 27 | 3,2 | 2,8 | 0,74 | 1,10 (0,52-2,33) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 14 | 27 | 2,1 | 2,8 | 0,37 | 0,75 (0,32-1,74) |
| Insuline (n = 911) | | 27 | 27 | 2,7 | 2,8 | 0,86 | 0,86 (0,47-1,92) |
| **Décès d'origine inconnue** | p = 0,15 | | | | | | |
| Chlorpropamide (n = 619) | | 6 | 2 | 0,9 | 0,2 | 0,053 | 4,26 (0,52-34,92) |
| Glibenclamide (n = 615) | | 4 | 2 | 0,6 | 0,2 | 0,20 | 2,91 (0,31-27,05) |
| Insuline (n = 911) | | 2 | 2 | 0,2 | 0,2 | 0,98 | 0,98 (0,07-12,83) |

RR = risque relatif, IC95 pour les critères combinés et IC99 pour les critères simples. AP = artériopathie périphérique.

Figure 5 [extraits]: **Suite**



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

## Questions

### Question n° 1

Combien de patients ont été inclus dans la comparaison traitement conventionnel versus traitement intensif de l'essai Ukpds ?

### Question n° 2

Dans cet essai, quel a ou quels ont été le(s) critère(s) d'évaluation principal (principaux) défini(s) par le protocole ? Commentez la pertinence clinique de chacun.

### Question n° 3

Pour les trois critères combinés principaux, quel est le seuil de significativité statistique choisi au début de l'essai ? Pour ces critères, quel est le seuil de significativité statistique retenu dans cette publication ?

### Question n° 4

Pour quels critères d'évaluation a-t-on observé une différence statistiquement significative entre les groupes traitement intensif et traitement conventionnel, selon les seuils choisis par les auteurs ?

### Question n° 5

D'après la figure 5, et selon les seuils de significativité statistique utilisés par les auteurs, sur quels critères d'évaluation y a-t-il un effet bénéfique apparent du traitement intensif par le *chlorpropamide* ? Par le *glibenclamide* ? Par l'*insuline* ?

### Question n° 6

Les résultats de cet essai conduisent-ils à écarter l'hypothèse que le traitement intensif du diabète de type 2 par *insuline* augmente la morbimortalité par accident cardiovasculaire ?



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

## Propositions de réponses de la Rédaction

### Question n° 1

**Proposition de réponse.** D'après le "diagramme de flux" (figure 1), 3 867 patients ont été inclus dans la comparaison traitement conventionnel versus traitement intensif.

**Commentaires de la Rédaction.** Le diagramme de flux ("flow diagram" ou "flow chart" en anglais) représente la répartition des effectifs, aux diverses étapes d'un essai : recrutement, allocation dans chaque groupe, suivi, analyse.
Il renseigne notamment sur le nombre de patients exclus de l'essai avant la randomisation, car ne correspondant pas aux critères d'inclusion. Cela est utile pour apprécier si les résultats de l'essai s'appliquent à une proportion plus ou moins importante de l'ensemble des patients atteints de l'affection que l'on souhaite traiter. Dans cet essai, 3 407 patients ont été exclus, soit 45 % de l'ensemble des patients dont l'inclusion a été envisagée.
Dans le diagramme de flux de cet essai, il manque le nombre de patients pour lesquels les critères d'évaluation n'ont pas été recueillis. Cette information figure au paragraphe "Résultats" : 2 % des patients n'ont pu être contactés pour déterminer s'ils étaient toujours vivants, et au total 4,4 % des patients n'ont pas eu de détermination des évènements cliniques liés au diabète.

### Question n° 2

**Proposition de réponse.** D'après les paragraphes "Critères cliniques d'évaluation" et "Analyse statistique", les critères principaux d'évaluation paraissent être les 3 critères suivants : "évènements cliniques liés au diabète", "mortalité liée au diabète" et "mortalité toutes causes confondues".
Le critère "évènements cliniques liés au diabète" est peu pertinent pour les patients et les soignants, car il combine des évènements de gravités très diverses, allant de la chirurgie de la cataracte au décès. Le critère "mortalité liée au diabète" est plus pertinent du point de vue des soignants. Mais il l'est moins que le critère "mortalité toutes causes confondues", probablement le plus pertinent pour les patients.

**Commentaires de la Rédaction.** En toute rigueur, un essai est conçu pour répondre à une seule question. À cette question correspond un seul critère d'évaluation principal, défini à l'avance par le protocole. Des critères d'évaluation secondaire sont souvent prévus, mais le constat d'un effet sur un critère secondaire est moins probant, notamment parce que la multiplication des critères augmente la probabilité de constater une différence qui n'est due qu'au seul hasard.
Dans cet essai, y a-t-il un seul critère d'évaluation principal ou plusieurs ? Le paragraphe "Critères cliniques d'évaluation" fait état de 21 évènements cliniques servant de critères d'évaluation et de 3 critères dits "combinés" principaux. D'après le paragraphe "Analyse statistique", ces 3 critères "combinés" sont les critères principaux d'évaluation. Ils ont été définis en 1981, après le début de l'essai. D'après ce même paragraphe, le calcul du nombre de patients à inclure pour avoir une puissance statistique suffisante a d'abord été fait en combinant les critères "mortalité toutes causes confondues" et "évènements cardiovasculaires majeurs". Ce critère (critère d'arrêt) était-



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

il initialement défini comme critère principal d'évaluation ? L'article n'apporte pas de réponse claire à cette question.
La conception initiale de cet essai, dans les années 1970, a apparemment laissé un certain flou concernant le choix du critère principal d'évaluation. Ce qui permet opportunément de mettre en avant les résultats obtenus sur le critère "évènements cliniques liés au diabète".
Ce critère "évènements cliniques liés au diabète" est un critère combiné éventuellement intéressant au plan conceptuel pour démontrer un lien causal entre traitement de l'hyperglycémie et survenue des complications du diabète. Mais combiner des évènements de gravité très différente dans le même critère n'apporte pas de réponse claire aux questions que les patients se posent.

## Question n° 3

**Proposition de réponse.** Au début de l'essai, le nombre de patients à inclure a été calculé pour avoir une puissance statistique suffisante avec un seuil de significativité statistique de 1 % ($p < 0,01$) pour les critères principaux d'évaluation. D'après les intervalles de confiance utilisés pour rapporter les résultats dans ce compte rendu, le seuil de significativité statistique retenu pour les trois critères principaux d'évaluation est de 5 % ($p < 0,05$).

**Commentaires de la Rédaction.** Le recours à plusieurs critères principaux d'évaluation et la réalisation d'analyses intermédiaires multiplie les analyses statistiques. Cela augmente la probabilité de conclure à tort à l'existence d'une différence d'efficacité des traitements alors que la différence constatée n'est due qu'au simple hasard (erreur dite "de type I").
Ici, avec trois critères principaux d'évaluation et un seuil de significativité statistique choisi à 5 % pour chacun, le risque de faire cette erreur est proche de 15 %. La réalisation d'analyses intermédiaires (tous les 6 mois pendant plus de 10 ans) augmente encore davantage ce risque.
Il existe diverses méthodes pour éviter cette inflation du risque d'erreur malgré le recours à des analyses multiples : utiliser des seuils de significativité statistique plus bas pour chaque critère (pour 3 comparaisons : 1,7 % pour obtenir un risque alpha global de 5 %) ; hiérarchiser a priori les comparaisons réalisées ; ou ne s'autoriser à conclure que si le seuil de significativité statistique est atteint pour chaque critère. Aucune de ces méthodes n'a été utilisée dans cet essai. Cela fait suspecter une volonté de fournir à tout prix un résultat favorable aux traitements évalués.

## Question n° 4

**Proposition de réponse.** Aux seuils choisis par les auteurs, une différence statistiquement significative entre les groupes traitement intensif et traitement conventionnel a été observée pour un seul des trois critères principaux : le critère "évènements cliniques liés au diabète" ; et deux critères secondaires "complications microvasculaires" et "photocoagulation rétinienne".

**Commentaires de la Rédaction.** Il est précisé dans la légende de la figure 4 et dans le paragraphe "Analyse statistique" qu'un intervalle de confiance à 95 % est utilisé pour les différences concernant les critères combinés, mais qu'un intervalle de confiance de 99 % est utilisé pour les autres critères d'évaluation. Autrement dit, le seuil de significativité statistique choisi est de 5 % ($p < 0,05$) pour les critères combinés (dont les 3 critères d'évaluation principaux) et de 1 % ($p < 0,01$) pour les autres critères. Si le



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

seuil de 1 % avait été utilisé pour les trois critères d'évaluation principaux, comme cela semble avoir été initialement prévu par le protocole, aucune différence statistiquement significative n'aurait été constatée pour ceux-ci, puisque les valeurs de p pour ces trois critères sont toutes supérieures à 0,01.
L'effet apparent du traitement intensif en termes de prévention des complications microvasculaires du diabète repose surtout sur une différence de recours à la photocoagulation rétinienne. Or, l'essai n'a pas été mené en aveugle. La connaissance du traitement antidiabétique reçu est susceptible d'avoir biaisé la décision de recourir à une photocoagulation rétinienne, même si cette décision était prise par des ophtalmologistes indépendants.

## Question n° 5

**Proposition de réponse.** D'après la figure 5, aux seuils de significativité statistique choisis par les auteurs ($p < 0,05$ pour les critères combinés et $p < 0,01$ pour les autres critères), par comparaison au traitement "conventionnel", le traitement intensif par *glibenclamide* a un effet bénéfique apparent sur les critères "évènements cliniques liés au diabète", "complications microvasculaires" et "photocoagulation rétinienne" ; le traitement intensif par *insuline* a un effet bénéfique apparent sur les critères "complications microvasculaires" et "photocoagulation rétinienne" ; le traitement intensif par *chlorpropamide* n'a pas d'effet bénéfique apparent.

**Commentaires de la Rédaction.** Les comparaisons effectuées dans la figure 5 sont des analyses secondaires, faites dans un sous-groupe de patients suivis dans les 15 premiers centres. Il n'est pas rigoureux d'en tirer des conclusions concernant l'efficacité des traitements, puisque les comparaisons ne sont pas concluantes pour les critères principaux d'évaluation, pour l'ensemble des participants (lire les commentaires sur les réponses précédentes).

## Question n° 6

**Proposition de réponse.** Les résultats de cet essai montrent une absence de différence statistiquement significative d'un traitement intensif par *insuline* sur la morbimortalité par accident cardiovasculaire. Mais ces résultats ne suffisent pas pour écarter l'hypothèse d'une augmentation de cette morbimortalité. D'après la figure 5, les bornes supérieures des intervalles de confiance à 95 % du risque relatif sous *insuline* ne font pas exclure l'hypothèse d'une augmentation relative du risque allant jusqu'à 14 % d'augmentation pour le risque de décès toutes causes confondues, 18 % pour le risque de décès lié au diabète, 9 % pour le risque d'infarctus, 31 % pour le risque d'AVC, et 117 % pour le risque d'amputation ou décès lié à une artériopathie périphérique.

**Commentaires de la Rédaction.** L'absence d'augmentation statistiquement significative du risque d'infarctus sous *insuline* ne suffit pas à écarter un excès de risque. Le manque de puissance statistique nuit aussi à l'évaluation des effets indésirables.



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

## Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction “Prescrire en questions : comment interpréter les résultats de l’essai UKPDS ?” *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (255) : 796.
– Prescrire Rédaction “La “valeur p” résume-t-elle la pertinence d’une comparaison ?” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 621-622.
– Prescrire Rédaction “L’intervalle de confiance renseigne aussi sur la “significativité statistique”” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 632.
– Prescrire Rédaction “Puissance d’une étude comparative : à prendre en compte pour interpréter certains résultats” *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 634-636.

**©Prescrire**

**Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l’épreuve de lecture critique d’un article médical :** les objectifs n° 7,9,13,16,17,18.



Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement