

## Billet du mois

# Diabète de type 2 : une autre analyse des données ou une autre façon de voir les choses

“Il faut oser ou se résigner à tout.”

~ Tite-Live

“Penser, ce n'est pas unifier, rendre familière l'apparence sous le visage d'un grand principe. Penser, c'est réapprendre à voir, diriger sa conscience, faire de chaque image un lieu privilégié.”

~ Albert Camus



**F. DIÉVERT**

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Les recommandations de pratique clinique reposent sur un principe : rendre opérationnelles des données scientifiques. En d'autres termes, même si elles prétendent reposer sur la science, c'est-à-dire le niveau de preuve scientifique des propositions qu'elles font, elles doivent les traduire en attitude pratique dans le contexte des acquis préalables et en les ordonnant. Ainsi, même si elles se veulent scientifiques, des recommandations ne sont que des interprétations des données de la science. Dans cette interprétation, lorsqu'il est démontré que certaines attitudes sont cliniquement bénéfiques et que d'autres sont cliniquement neutres, peut-on dire, relativement explicitement, que choisir une attitude neutre est en quelque sorte “criminel” ?

### De nouvelles recommandations pour le traitement du diabète de type 2

Fondée en 1915, l'*American College of Physicians* (ACP) est une institution aux États-Unis. Riche de ses plus de 160 000 membres, il édite un journal médical de référence, les *Annals of Internal Medicine* (facteur d'impact : 39,2 en 2022) et produit régulièrement des recommandations de pratique clinique.

La dernière en date, parue en avril 2024, concerne le traitement du diabète de type 2 (DT2) ou, plutôt, les nouveaux traitements du DT2. Ces recommandations reposent sur trois textes :

- une méta-analyse, dont une partie conduite en réseau, de 84 essais thérapeutiques contrôlés ayant permis d'évaluer les effets cliniques, l'efficacité et la tolérance, notamment comparés, des inhibiteurs de la SGLT2 (gliflozines), des agonistes des récepteurs au GLP1 (arPGLP1), des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase -4 (iDPP4), de l'insuline d'action prolongée et du tirzepatide, ainsi que l'association de ces divers traitements [1];
- une analyse coût-efficacité de ces divers traitements [2];
- un texte de recommandations proprement dit reposant sur les données des deux précédents textes [3].

Le texte principal de recommandations constitue une actualisation du précédent, publié en 2017, et qui indiquait que, pour améliorer le contrôle glycémique lorsque

## I Billet du mois

les mesures hygiénodététiques (MHD) n'étaient pas suffisantes, il fallait proposer en première intention de la metformine. Le texte de 2024 ne comporte que deux recommandations principales :

- **Recommandation 1 : l'ACP recommande d'ajouter une gliflozine ou un ar-GLP1 à la metformine et aux MHD chez les adultes ayant un DT2 et n'ayant pas un contrôle glycémique adéquat (recommandation forte : preuve de haute certitude).** L'utilisation d'une gliflozine réduit la mortalité toute cause, les événements cardiovasculaires (CV) majeurs, la progression de la maladie rénale chronique (MRC), et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HIC). L'utilisation des ar-GLP1 réduit la mortalité toute cause, les événements CV majeurs et les AVC.

- **Recommandation 2 : l'ACP est contre l'ajout d'un iDPP4 à la metformine et aux MHD chez les adultes ayant un DT2 et n'ayant pas un contrôle glycémique adéquat pour réduire la morbidité et la mortalité toute cause.**

### De quelques particularités ou interprétations

À la différence de nombreux autres textes récents de recommandations, notamment ceux de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD), qui proposent d'utiliser un ar-GLP1 ou une gliflozine chez les patients à haut risque CV, indépendamment de l'utilisation préalable de la metformine et de la valeur de l'HbA1c, l'ACP choisit de se positionner principalement dans une stratégie de contrôle glycémique. C'est-à-dire qu'il interprète les essais de sécurité CV, auxquels sont soumis les nouveaux traitements du diabète depuis décembre 2008, comme une évaluation contre placebo, de traitements ajoutés aux mesures préalables ayant eu et ayant comme objectif de diminuer l'HbA1c.

Ce faisant, il évalue donc les apports cliniques respectifs des choix thérapeutiques de deuxième intention après la prescription initiale de metformine, lorsqu'elle est adaptée et tolérée. Il précise que l'objectif est d'atteindre une HbA1c entre 7 et 8 % chez la plupart des adultes ayant un DT2, et de diminuer l'intensité du traitement pharmacologique chez les adultes dont la valeur de l'HbA1c est inférieure à 6,5 %.

On peut donc comprendre que l'ajout d'une gliflozine ou d'un arGLP1 permis par l'ADA et l'EASD, même en cas d'HbA1c basse, et ce dans un objectif de cardioprotection et de néphroprotection chez les patients à risque élevé, n'est pas retenu par l'ACP. C'est une autre interprétation des données de la science, qui comme toute interprétation est tout à la fois justifiée, analysable et critiquable.

Une deuxième particularité de ce texte de recommandations est la position prise par les auteurs dans le chapitre consacré à l'épidémiologie du DT2. Est-ce une interprétation scientifique ou politique, ou un mélange des deux ? À vous de juger (et juger est souvent raisonner en fonction de ses préjugés et catégorisations) la façon d'interpréter ce que les membres de l'ACP écrivent : *“Aux États-Unis, l'excès de risque de décès prématuré attribuable au DT2 a diminué entre 1997 et 2011, chez les Hispaniques et les adultes blancs, mais pas chez les adultes noirs. L'accès à des soins de santé de haute qualité chez les personnes ayant un DT2 diffère selon la race et l'ethnie après ajustement sur le statut socio-économique, le mode de vie et les facteurs de santé. Il est important de noter que la race et l'ethnie sont des constructions sociales plutôt que des facteurs de risque biologiques. Les différences dans le risque de diabète et de son pronostic chez les personnes ayant un DT2 peuvent être induites par de tels facteurs comme les déterminants sociaux de santé.”*

Ce qui est inhabituel, voire inédit dans un texte de recommandations, et en constitue une troisième particularité, est qu'il fournit plusieurs tableaux comparant les traitements évalués les uns aux autres. Par exemple, il indique que si l'on compare un arGLP1 à un iDPP4, le premier diminue la mortalité totale de 39 %, si on le compare à un sulfamide, il réduit la mortalité de 33 %, si on le compare à l'insuline d'action lente, il réduit la mortalité totale de 38 %.

De même, si l'on compare une gliflozine à un iDPP4, le premier ne diminue probablement pas la mortalité totale, mais réduit de 40 % le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de 38 % le risque progression de la MRC et, comparativement à l'insuline d'action lente, les gliflozines réduisent la mortalité totale de 30 %.

Inversement, et c'est là où le texte est à tout le moins “osé”, c'est quand il fait la comparaison inverse qui indique, par exemple, que **si l'on utilise un iDPP4 en place d'un arGLP1, la mortalité totale est probablement augmentée de 64 % et à la place d'une gliflozine, le risque d'événements CV majeurs est augmenté de 13 %**, celui d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 68 % et celui de progression de la maladie rénale chronique de 62 %.

En d'autres termes, plutôt que de reprendre une recommandation classique de classe III postulant un “il ne faut pas”, ce texte, indique que **lorsqu'en deuxième intention après la metformine, on choisit un iDPP4, ou un sulfamide, ou de l'insuline d'action prolongée, plutôt qu'un arGLP1 ou une gliflozine, on aggrave le pronostic des patients ayant un DT2, voire plus encore, on augmente leur risque de décès.**

De là à dire, dans un texte de recommandation qu'il existe des choix “criminels”, il y a un pas... qui semble apparemment avoir été franchi.

**BIBLIOGRAPHIE**

---

1. DRAKE T, LANDSTEINER A, LANGSETMO L *et al.* Newer pharmacologic treatments in adults with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2024;177:618-632.
2. SCHOUSBOE JT, LANDSTEINER A, DRAKE T *et al.* Cost-effectiveness of newer pharmacologic treatments in adults with type 2 diabetes: A systematic review of cost-effectiveness studies for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2024;177:633-642.
3. QASEEM A, OBLEY AJ, SHAMLIYAN T *et al.* Clinical guidelines committee of the American College of Physicians. Newer pharmacologic treatments in adults with type 2 diabetes: A clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2024;177:658-666.

---

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.