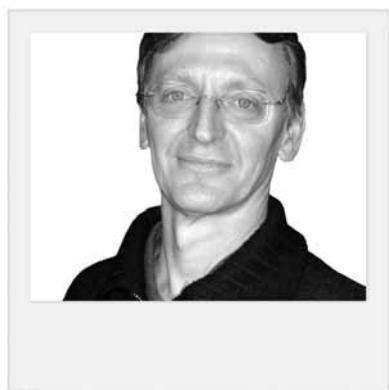


Diabète de type 2 : quelles certitudes ?

1^{re} partie : la diminution de la glycémie

Au début des années 1990, il ne faisait pas de doute que la diminution de la glycémie en utilisant des antidiabétiques oraux, et la prise en charge des dyslipidémies en utilisant des fibrates étaient bénéfiques chez les diabétiques de type 2, notamment pour réduire leur risque cardiovasculaire. Plus avant dans la décennie, l'aspirine a été promue pour diminuer le risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2, puis il en a été de même pour la diminution de la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg, et de même pour l'utilisation de vitamine E, afin de lutter contre l'oxydation des LDL petites et denses qui contribuent à majorer le risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2.

En 2010, plus aucune de ces théories ne constitue un support valide permettant de garantir un bénéfice clinique dans la prise en charge du diabète de type 2.



→ F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

UGDP : la grande oubliée

Un premier fait concernant le bénéfice potentiellement associé à la diminution de la glycémie chez le diabétique de type 2 est que le seul principal essai thérapeutique disponible avant la décennie 90 était l'étude UGDP, encore largement ignorée. Cet essai thérapeutique contrôlé avait montré dans les années 1960 que l'utilisation d'un sulfamide ou d'un biguanide, chez des diabétiques de type 2 et par rapport au placebo augmente la mortalité et, concernant le sulfamide, augmente la mortalité cardiovasculaire (*fig. 1*).

En se basant sur des données d'observation et un modèle théorique, cette étude au résultat défavorable n'a pas empêché d'affirmer régulièrement, en parallèle et depuis, qu'il est bénéfique pour réduire le risque cardiovas-

culaire des diabétiques de type 2 de diminuer leur glycémie par des antidiabétiques oraux.

UKPDS : le grand alibi ?

Faute de bénéfice démontré, il était donc logique qu'une étude puisse être conduite entre 1977 et 1998 dans le diabète de type 2 avec un groupe contrôle ne recevant pas de traitement hypoglycémiant, l'étude UKPDS.

L'étude UKPDS qui a servi, et sert encore, de support au bien-fondé du traitement du diabète (voire à celui du concept récent et discutable de "mémoire glycémique") est particulière, et ses modalités font que ses résultats ne peuvent pas être considérés comme fiables, mais seulement indicatifs et générateurs d'hypothèses (*voir encadré*).

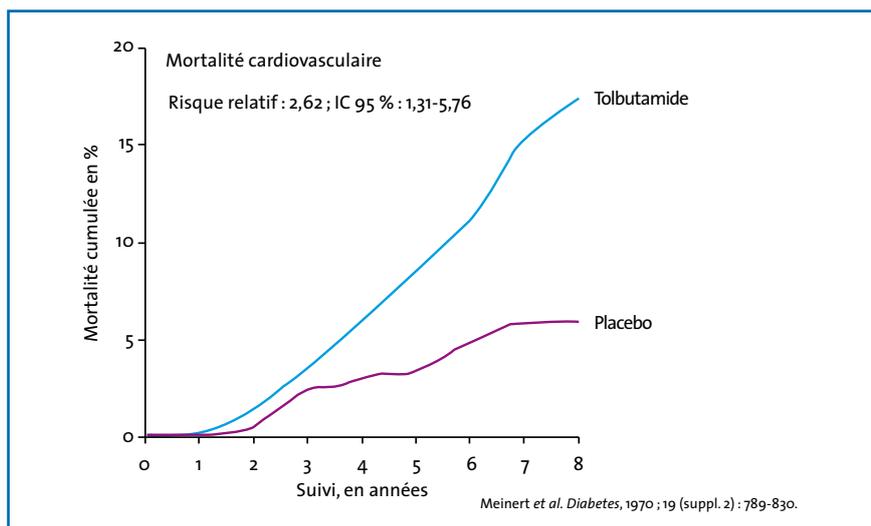


FIG. 1 : Résultat publié en 1970 de l'étude UGDP montrant une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire sous tolbutamide par rapport au placebo chez des diabétiques de type 2.

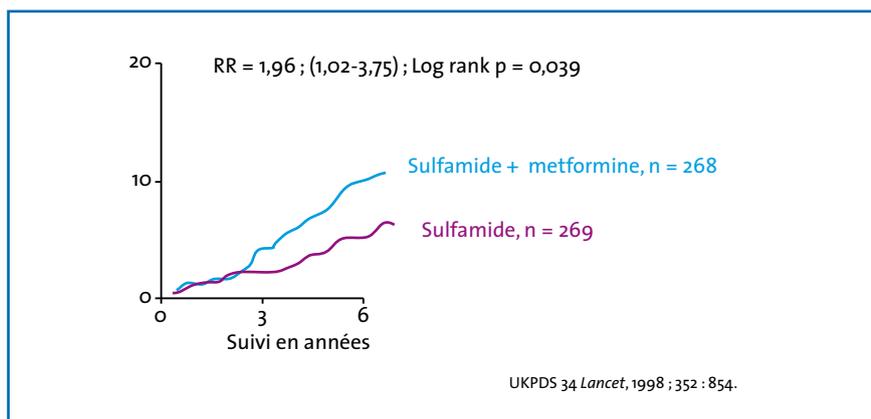


FIG. 2 : Augmentation significative de la mortalité totale dans le sous-groupe de patients de l'étude UKPDS 34 recevant initialement un sulfamide et secondairement de la metformine.

Les résultats de cette étude ont été publiés en 1998 et, pour beaucoup, ont conduit à considérer que la preuve du bénéfice du traitement du diabète était acquise. Dès lors, dans les recommandations, il a été proposé des cibles relativement basses d'HbA1c pour tenter d'améliorer le pronostic des diabétiques.

Cependant, au-delà des particularités de sa méthode, cette étude a comporté

plusieurs éléments paradoxaux qui pouvaient faire douter de la valeur de ses résultats :

- dans l'étude UKPDS 33, la différence absolue d'HbA1c entre les groupes a été de 0,9 % et il a été mis en évidence une réduction des événements micro-angiopathiques, sans différence dans l'incidence de la mortalité entre les groupes,
- dans l'étude UKPDS 34, ayant évalué la metformine, la différence d'HbA1c entre les groupes a été moindre, soit

0,6 %, et avec un suivi plus court, il y a eu une diminution significative de la mortalité (de 36 % dans une étude où seulement 342 patients avaient reçu la metformine), sans effet sur l'incidence des événements micro-angiopathiques, – enfin, dans un sous-groupe de l'étude UKPDS 34, chez les patients ayant antérieurement un sulfamide et chez lesquels la metformine a été ajoutée, la mortalité totale a été significativement augmentée de 96 % (**fig. 2**).

PROactive : la seule étude en double aveugle contre placebo

La seconde étude importante évaluant un traitement pharmacologique du diabète est parue en 2005, l'étude PROactive qui évaluait en double aveugle et contre placebo la pioglitazone sur le pronostic cardiovasculaire de 5 238 diabétiques en prévention cardiovasculaire secondaire. Au terme d'un suivi moyen de 34 mois, cet essai n'a pas montré de bénéfice du traitement concernant le critère primaire cardiovasculaire (risque relatif ou RR : 0,90 ; IC 95 % : 0,80-1,02 ; p = 0,095).

Diminution de glycémie et augmentation du risque cardiovasculaire

L'année 2005 a aussi été marquée par l'arrêt du développement d'une molécule, le muraglitazar, un PPAR agoniste, du fait d'un excès significatif du risque de décès, d'infarctus du myocarde (IDM) et d'AVC non fatals (RR : 2,23 ; IC 95 % : 1,07-4,66 ; p = 0,03) dans une étude clinique devant servir à son enregistrement. Pourtant, cette molécule permettait de diminuer de façon dose-dépendante l'HbA1c (jusqu'à 1,76 % en valeur absolue) et la triglycéridémie (jusqu'à 27 %) et d'augmenter de façon dose dépendante le HDL-cholestérol (jusqu'à 16 %).

Quelques-uns des éléments faisant que les résultats de l'étude UKPDS ne peuvent être reconnus comme fiables mais uniquement comme générateurs d'hypothèses.

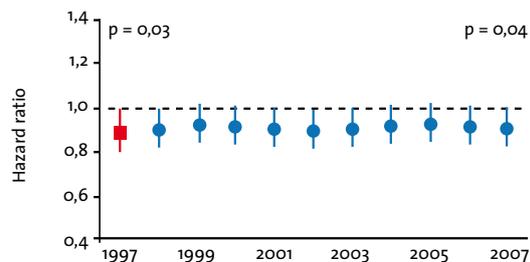
L'étude UKPDS a débuté en 1977 par une étude pilote devant inclure 600 patients dans 5 centres. Les objectifs et modalités statistiques de cette étude pilote n'ont pas été précisés dans les diverses publications relatives à UKPDS. Le nombre de patients et de centres investigateurs a ensuite été régulièrement augmenté [15 centres en 1982 et 8 autres centres en 1987 (selon les données publiées dans le protocole) ou en 1988 (selon les données publiées dans la publication des résultats) jusqu'à ce que 4209 patients aient pu être enrôlés en 1991. Il a donc fallu 14 ans pour inclure 4200 patients dans un essai thérapeutique, 14 ans pendant lesquels les modalités de diagnostic et de prise en charge ont évolué.

Dans le protocole publié, les modalités statistiques justifiant l'inclusion d'un nombre de 4200 patients ne sont pas précisées, tout au plus est-il indiqué que 5100 patients ont été inclus. Tout indique que les modalités de l'analyse statistique n'avaient pas été prévues au préalable. La publication du protocole a par ailleurs indiqué qu'à 3 ans de suivi il y avait 5% de perdus de vue, élément dont les résultats publiés ne rendront plus compte.

Lors de l'ajout de centres, les modalités de randomisation ont été modifiées. Ainsi, par exemple, dans l'organigramme de l'étude parue dans le *Lancet* en 1998, concernant l'étude UKPDS 33, il est indiqué que parmi les 1573 patients randomisés pour recevoir un sulfamide, les 1234 patients inclus dans les 15 premiers centres ont reçu du chlorpropamide (pour 619 patients) et du glibenclamide (pour 615 patients), et que, parmi ces patients, 268 ont eu ensuite un ajout précoce de metformine. Cependant, dans les 8 derniers centres, parmi les 339 patients du groupe sulfamide, 169 ont reçu du chlorpropamide et 170 du glibozide (l'objectif étant de

comparer, d'après les auteurs, les "anciens" et les "nouveaux" sulfamides), sans ajout de metformine. Lors de l'ajout des 8 derniers centres en 1988, le protocole a encore été amendé pour que ce soit de l'insuline qui soit prescrite en place de la metformine si l'objectif glycémique n'était pas atteint sous sulfamide. Quels sont les protocoles statistiques ayant conduit à cette segmentation? Quelles sont les modalités de randomisation (centralisée et aléatoire ou non?) ayant conduit à répartir les patients dans un groupe ou dans l'autre dans cette étude conduite en ouvert? Sachant que 4209 patients ont été inclus dans l'étude principale dénommée UKPDS 33 mais que 342 n'ont pas été pris en compte dans l'analyse des résultats pour être pris en compte dans une sous-étude débutée en 1982, soit 5 ans après le début de la randomisation, et dénommée UKPDS 34, évaluant la metformine chez les sujets en surpoids, quelles ont été les modalités statistiques préétablies permettant des comparaisons sans risque important d'erreurs, à la fois dans l'étude principale et dans tous les sous-groupes créés et répartis au fur et à mesure de l'étude?

Les investigateurs de cette étude conduite en ouvert se réunissaient deux fois par an pour discuter de son état d'avancement, des modifications à apporter au protocole, et ce tant en termes de critères à évaluer que des modalités et définitions de ces critères et que des traitements à évaluer. C'est ainsi, par exemple, que les principaux critères évalués n'ont été définis qu'en 1981 (soit 5 ans après le début de l'étude), que les modalités du diagnostic de la rétinopathie ont été modifiées en 1989 (soit 12 ans après le début de l'étude), qu'une branche de l'étude devant évaluer la metformine a été ajoutée en 1982 et que les modalités d'inclusion dans cette même branche de l'étude ont été



Nul doute que si l'étude UKPDS avait lieu aujourd'hui, elle ne pourrait être considérée comme un essai clinique valide et pertinent.

modifiées quelques années plus tard. C'est aussi ainsi qu'il a été décidé en 1982 que l'analyse des prélèvements biologiques serait dorénavant centralisée.

Comme il semblait possible d'adapter le protocole en fonction de l'avancée de l'étude et des données de la science, les résultats qui ont été rapportés à partir de 1998 reposent sur des comparaisons de taux d'HbA1c. Or ce dosage n'était pas disponible à l'époque du début de l'essai et ne correspond pas au protocole publié de l'étude puisque l'objectif du traitement évalué était d'abaisser la glycémie (et non l'HbA1c) en dessous de 1,7 g/L.

L'étude a été construite afin "d'évaluer" de multiples hypothèses et une multitude de critères, faisant que l'effet chance ou effet hasard dans les résultats observés est très élevé.

Dans la publication du protocole, il est indiqué que l'étude devait se terminer au début de l'année 1994 avec un suivi médian de 9 ans. De fait, elle s'est terminée en 1997 avec un suivi médian de 10 ans (les années 1994 à 1997 ont dû être très courtes...).

N'ayant pas de critères de jugement en apparence particulièrement bien définis, le protocole, publié en 1991, une fois

l'ensemble des patients inclus, précisa que l'étude devait se terminer en 1994 et que le critère d'arrêt était la mise en évidence d'un bénéfice significatif ou d'un effet néfaste du traitement dans une des branches de l'étude, soit celle évaluant le traitement actif contre la diététique, soit celle évaluant l'insuline contre un sulfamide. La publication en 2008 des résultats de l'étude UKPDS avec 10 ans de suivi supplémentaire illustre l'effet hasard induit par la décision d'arrêter une étude non pas en fonction de critères statistiques prédéfinis, mais lorsqu'un résultat favorable est obtenu. La figure ci-dessus, issue de cette publication, illustre cet élément : il s'agit de la comparaison principale entre le groupe sous diététique et le groupe sous traitement actif comprenant insuline et sulfamides (et non pas sur la totalité de la population incluse, le groupe biguanide étant ôté de la comparaison). Le graphique montre que lorsque l'étude est arrêtée, en 1997, l'effet est "significatif" en termes de valeur de p, mais en 1999 et en 2001 il n'est plus significatif et le redevient quelques années plus tard. Ainsi, il suffit d'observer les résultats et de décider d'arrêter un essai lorsque ce résultat est favorable pour défendre une thèse... puis d'attendre pour imaginer le concept de mémoire glycémique..

En 2007 paraissait dans le *New England Journal of Medicine*, une méta-analyse indiquant qu'un anti-diabétique oral commercialisé, la rosiglitazone, augmente significativement et de 43 % en valeur relative le risque d'IDM (RR: 1,43; IC 95 % : 1,03-1,98; $p = 0,03$).

2008 : l'année des désaccords

Puis vint l'année 2008 et la publication des résultats de trois essais thérapeutiques qui ont chacun montré que le traitement du diabète de type 2 ne modifiait pas significativement le risque d'événements cardiovasculaires :

>>> En effet, un des plus grands essais conduits dans le diabète, l'étude ACCORD, ayant inclus 10251 patients, a dû être arrêté prématurément du fait d'une augmentation significative de la mortalité totale dans le groupe ayant eu l'HbA1c la plus abaissée, avec en parallèle une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire et paradoxalement une diminution significative des IDM non fatals. En 2010 sont parus dans le *Lancet* les résultats à 5 ans de cette étude, concernant l'effet d'une diminution intensive de l'HbA1c sur l'incidence des événements microangiopathiques chez les 10251 patients avec une HbA1c en moyenne à 8,1 % à l'inclusion. Lors de la fin de la période de randomisation, l'HbA1c était à 6,3 % dans le groupe intensif et à 7,6 % dans le groupe standard ($p < 0,0001$ pour la comparaison) et à la fin de la période suivante d'observation, elle était à 7,2 % dans le groupe intensif et à 7,6 % dans le groupe standard ($p < 0,0001$ pour la comparaison). Malgré cette différence significative de taux d'HbA1C, il n'y a pas eu de différence entre les groupes dans l'incidence des événements microangiopathiques oculaires, rénaux et neurologiques (RR: 1,00; IC 95 % : 0,88-1,14; $p = 0,99$) à 3 ans comme à 5 ans (RR: 0,95; IC 95 % : 0,85-

1,07; $p = 0,42$). L'analyse des éléments composant les événements microvasculaires a montré, à 3 ans, une diminution significative de l'aggravation de la rétinopathie (qui a par ailleurs fait l'objet d'une publication complémentaire en 2010 dans le *Lancet*) et l'apparition d'une micro- ou d'une macroalbuminurie, mais en parallèle, il y a eu une augmentation significative du nombre de patients dont la créatininémie a doublé ou qui ont eu une diminution de leur taux de filtration glomérulaire. Les résultats sur l'atteinte oculaire et sur l'excrétion urinaire de protéine restaient positifs à 5 ans, mais celui sur l'altération de la fonction rénale devenait non significatif à 5 ans (RR: 1,04; IC 95 % : 0,99-1,10; $p = 0,10$), ce qui peut suggérer qu'un abaissement important et rapide de l'HbA1c a un effet néfaste sur la fonction rénale. A 5 ans, il était aussi noté un effet favorable sur la neuropathie.

>>> En parallèle, l'étude ADVANCE glycémie, menée sur un nombre similaire de patients, n'a pas montré de réduction significative des événements macrovasculaires dans le groupe traité par sulfamide (gliclazide), même si une tendance favorable est apparue concernant la mortalité cardiovasculaire (RR: 0,88; IC 95 % : 0,74-1,04). Par ailleurs, cet essai a mis en évidence une réduction significative des événements rénaux inclus dans le critère primaire: réduction du risque de nouvelle ou d'aggravation d'une néphropathie (RR: 0,79; IC 95 % : 0,66-0,93; $p = 0,006$), réduction du risque d'apparition d'une microalbuminurie (RR: 0,91; IC 95 % : 0,85-0,98; $p = 0,02$) et réduction du risque d'apparition d'une macroalbuminurie (RR: 0,70; IC 95 % : 0,57-0,85; $p < 0,001$).

>>> Enfin, en fin d'année 2008 étaient publiés les résultats de l'étude VADT, qui, si elle a inclus un plus faible nombre de patients ($n = 1791$) que les deux essais précédents, a eu à la

fois un suivi plus prolongé et la plus grande différence d'HbA1c entre les deux groupes comparés. La différence absolue a été de 1,5 %, un groupe ayant eu pendant l'étude une HbA1c en moyenne à 8,4 % et l'autre à 6,9 %, soit inférieure à l'objectif de moins de 7 %, le plus souvent proposé. Cet essai n'a montré aucun bénéfice cardiovasculaire de l'abaissement de l'HbA1c. De même, il n'y a eu aucun bénéfice sur un quelconque critère microvasculaire, que ce soit les rétinopathies, les neuropathies ou les néphropathies, et quel que soit le mode d'analyse de ce critère (*tableau I*).

2009 : encore des certitudes ébranlées

L'année 2009 a été marquée par la publication de l'étude NICE Sugar ayant évalué l'effet sur la mortalité à 90 jours d'un abaissement de la glycémie entre 0,80 et 1,08 g/L, par rapport à son maintien aux environs de 1,80 g/L, chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs et ayant une élévation de la glycémie. Cet essai mené chez 6104 patients a mis en évidence une augmentation significative et de 14 % en valeur relative de la mortalité totale à 90 jours chez les patients chez lesquels la glycémie a été abaissée dans les valeurs dites physiologiques (RR: 1,14; IC 95 % : 1,02-1,28; $p = 0,02$).

Enfin, toujours en 2009, étaient publiés les résultats de l'étude RECORD, conduite en ouvert et évaluant prospectivement la rosiglitazone chez 4447 diabétiques de type 2 suivis 5,5 ans. Bien qu'il y ait eu une différence significative des valeurs d'HbA1c entre les groupes comparés avec une HbA1c plus abaissée sous rosiglitazone, il n'y a eu aucune différence de pronostic entre les deux groupes. Le critère primaire était constitué des hospitalisations cardiovasculaires et des

20 ANS DE RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

Critères évalués	Traitement standard (n = 899)	Traitement intensif (n = 892)	Valeur de p
	n/total de patient (%)		
Maladie ophtalmologique			
Chirurgie de cataracte			
● Toute	139/772 (18,0)	144/769 (18,7)	0,71
● Nouvelle	73/719 (10,2)	83/718 (11,6)	0,39
Photocoagulation			
● Toute	121/772 (15,7)	119/769 (15,5)	0,91
● Nouvelle	66/746 (8,8)	50/719 (7,0)	0,18
Vitrectomie			
● Toute	34/772 (4,4)	36/769 (4,7)	0,79
● Nouvelle	24/804 (3,0)	26/785 (3,3)	0,71
Rétinopathie			
● Progression d'une maladie proliférative	16/399 (4,0)	23/406 (5,7)	0,27
● Progression vers un œdème maculaire cliniquement significatif	17/361 (4,7)	12/371 (3,2)	0,31
● Augmentation de 2 stades dans la sévérité de la maladie	88/399 (22,1)	69/406 (17,0)	0,07
● Nouvelle	66/135 (48,9)	54/128 (42,2)	0,27
Néphropathie			
Créatininémie			
● Doublement de valeur	78/884 (8,8)	78/882 (8,8)	0,99
● Augmentation de 3 mg/dL	16/884 (1,8)	18/882 (2,0)	0,72
● Diminution de filtration glomérulaire de 15 mL/min	11/884 (1,2)	7/882 (0,8)	0,35
Modification de l'excrétion urinaire de protéines			
● De normal à microalbuminurie	26/475 (5,5)	18/457 (3,9)	0,28
● De normal à macroalbuminurie	4/475 (0,8)	0/457 (0)	0,12
● De microalbuminurie à macroalbuminurie	18/256 (7,0)	12/271 (4,4)	0,26
● De normal à microalbuminurie ou macroalbuminurie	30/475 (6,3)	18/457 (3,9)	0,11
● De normal à microalbuminurie et à macroalbuminurie	22/731 (3,0)	12/728 (1,6)	0,12
● Toute augmentation de macroalbuminurie	48/731 (6,6)	30/728 (4,1)	0,05
Nouvelle neuropathie			
● Toute	218/498 (43,8)	202/464 (43,5)	0,94
● Mononévrite	20/498 (4,0)	22/464 (4,7)	0,58
● Périphérique	199/498 (40,0)	178/464 (38,4)	0,61
● Autonome	26/498 (5,2)	38/464 (8,2)	0,07

TABEAU I : Résultats de l'étude VADT concernant l'incidence des événements microvasculaires associés à une différence de 1,5 % d'HbA1c en valeur absolue.

décès cardiovasculaires (RR: 0,99; IC 95 % : 0,85-1,16). Si cette étude a été promue comme pouvant rassurer sur l'absence d'effet néfaste potentiel de la rosiglitazone, elle a aussi de nouveau montré que la diminution de l'HbA1c n'apporte pas de bénéfice clinique. Cette étude a par ailleurs montré une augmentation significative du risque d'hospitalisation ou de décès par insuffisance cardiaque (RR: 2,10; IC 95 % : 1,35-3,27) et une augmentation

significative du risque de fracture des membres inférieurs chez les femmes sous rosiglitazone. Il a été enregistré une tendance non significative à l'augmentation du risque d'IDM sous traitement (RR: 1,14; IC 95 % : 0,80-1,63).

L'époque des méta-analyses

Entre fin 2008 et 2009 sont parues 4 méta-analyses évaluant l'effet du trai-

tement du diabète sur le pronostic des diabétiques de type 2. Ces 4 méta-analyses ont inclus les résultats de l'étude UKPDS avec un paradoxe relatif au nombre de patients pris en compte :
– dans la méta-analyse parue dans le *Lancet* (2009; 373: 1765-72) il a été considéré que l'étude UKPDS était unique et avait inclus 4 620 patients,
– dans la méta-analyse parue dans *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (2009; 19: 604-12), il a aussi

été considéré que l'étude UKPDS était unique, mais qu'elle avait inclus 4209 patients,

– dans la méta-analyse parue dans *Annals of Internal Medicine* (2009; 151: 394-403), l'étude UKPDS a été considérée comme étant deux études distinctes: l'étude UKPDS 33 pour laquelle il est considéré qu'elle avait concerné 3867 patients et l'étude UKPDS 34 pour laquelle il a été considéré qu'elle avait inclus 753 patients, soit le même nombre total que la méta-analyse du *Lancet*,

– dans la méta-analyse parue dans *Archives of Internal Medicine* (2008; 168: 2070-2080), l'étude UKPDS a été analysée comme s'il s'agissait de trois études: l'UKPDS 33 ayant comparé un sulfamide à la diététique chez 1511 patients (l'objectif étant de ne pas prendre en compte les patients mis sous insuline), l'UKPDS 34 ayant comparé la metformine à la diététique chez 753 patients et l'étude UKPDS 34 ayant comparé la metformine associée à un sulfamide et à la diététique à un sulfamide et les diététiques chez 537 patients (soit ici, un total de 2801 patients).

Ces données rappellent qu'il est assez difficile de comprendre à la lecture des multiples publications générées par l'étude UKPDS le nombre de patients réellement inclus à la fois dans l'ensemble de l'étude, nombre qui semble être de 4209 (chiffre le plus souvent cité) et dans chacune des études associées. De ce fait, le chiffre de 4620 patients dans la méta-analyse du *Lancet* faisant la somme des études UKPDS 33 et 34 rend compte que des patients ont été pris en compte deux fois...

Les études incluses, les critères évalués et les résultats de ces 4 méta-analyses ont eu quelques similitudes et quelques différences, certains auteurs jugeant qu'un critère, par ailleurs évalué dans une autre des méta-analyses, ne pouvait pas être analysé dans la

leur, faute de définition homogène selon les études:

>>> La méta-analyse parue dans le *Lancet* a inclus les études UKPDS, PROactive, ADVANCE, VADT et ACCORD, soit 33 040 patients. Elle a montré une diminution significative du risque d'IDM non mortel (RR: 0,83; IC 95 % : 0,75-0,93) et du risque d'événements coronariens (RR: 0,85; IC 95 % : 0,77-0,93), sans effet sur le risque d'AVC (RR: 0,93; IC 95 % : 0,81-1,06) et sur la mortalité totale (RR: 1,02; IC 95 % : 0,87-1,19).

>>> La méta-analyse parue dans *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* a inclus les mêmes études que celles du *Lancet*, mais, avec la même base de données, a compté 32629 patients. Elle a montré une diminution significative des événements cardiovasculaires (RR: 0,89; IC 95 % : 0,83-0,95), des IDM fatals ou non (RR: 0,84; IC 95 % : 0,77-0,92), sans effet significatif sur les AVC (RR: 0,94; IC 95 % : 0,83-1,06), l'insuffisance cardiaque (RR: 1,09; IC 95 % : 0,91-1,31), la mortalité totale (RR: 1,01; IC 95 % : 0,88-1,16) et la mortalité cardiovasculaire (RR: 1,01; IC 95 % : 0,81-1,25).

>>> La méta-analyse parue dans *Annals of Internal Medicine* a inclus les études UKPDS 33 et 34, ACCORD, ADVANCE et VADT, soit un total de 27 802 patients. Si elle n'a pas inclus PROactive, c'est que ses auteurs voulaient prendre en compte des études ayant évalué des stratégies intensives contre des stratégies standard, et l'étude PROactive a été jugée comme évaluant une molécule et non une cible glycémique et/ou d'HbA1c. Cette méta-analyse a montré une réduction significative du risque de maladie cardiovasculaire (RR: 0,90; IC 95 % : 0,83-0,98) et des événements coronariens (RR: 0,89; IC 95 % : 0,81-0,96), mais sans effet sur les AVC (RR: 0,98; IC 95 % : 0,86-1,11), l'insuffisance car-

diaque (RR: 1,01; IC 95 % : 0,89-1,14), la mortalité cardiovasculaire (RR: 0,97; IC 95 % : 0,76-1,24) et la mortalité totale (RR: 0,98; IC 95 % : 0,84-1,15).

>>> La méta-analyse parue dans *Archives of Internal Medicine* a inclus 40 études de tailles très diverses afin d'évaluer des molécules actives par voie orale, et a montré que le traitement par metformine est associé à une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire (RR: 0,74; IC 95 % : 0,62-0,89) comparativement à toute autre molécule et au placebo. Cependant, aucun traitement n'a pu réduire significativement la morbidité cardiovasculaire et la mortalité totale, et les autres molécules n'ont pas été associées à une réduction des événements cardiovasculaires fatals ou non. Comparativement au placebo, la rosiglitazone a été associée à une augmentation de morbidité et de mortalité cardiovasculaires, toutefois non significative (RR: 1,68; IC 95 % : 0,92-3,06).

>>> Enfin, en 2010 est parue une actualisation de la méta-analyse de 2007 concernant la rosiglitazone: ce travail a conclu qu'il y a une augmentation significative du risque d'IDM sous rosiglitazone (RR: 1,28; IC 95 % : 1,02-1,63; p = 0,04).

Quelle synthèse?

1. Effets cardiovasculaires

Il est donc difficile d'affirmer en 2010 que la diminution pharmacologique de la glycémie et/ou de l'HbA1c, et que toutes les molécules (prises dans leur ensemble) utilisées pour arriver à cet objectif procurent un bénéfice clinique net sur les événements cardiovasculaires. La glycémie comme l'HbA1c ne devraient donc pas pouvoir être utilisés comme des critères substitutifs de l'effet d'un traitement du diabète de type 2 sur la réduction

de ce type d'événements. Il a fallu en effet collecter les données de plusieurs études (de qualités assez diverses) et ayant inclus plus de 30 000 patients pour envisager que la diminution de la glycémie pouvait apporter un bénéfice en termes de réduction des événements coronariens, et uniquement des événements coronariens, et encore sans la certitude qu'il s'agisse ici d'un résultat fiable. Qui plus est, ce résultat ne semble pas devoir être extrapolé à toutes les stratégies de diminution de l'HbA1c, car il est possible que certaines molécules, comme la rosiglitazone, augmentent le risque coronarien tout en abaissant la glycémie.

2. Effets sur la microangiopathie

Il est tout aussi difficile d'affirmer qu'il existe un bénéfice clinique significatif net en termes de prévention de la microangiopathie pour l'ensemble des stratégies et/ou des molécules évaluées et pour les différents critères constituant la microangiopathie.

En considérant ces critères, étude par étude, les résultats ne sont pas concordants pour toutes les molécules évaluées :

- dans l'étude VADT, avec une diminution de 1,5 % d'HbA1c en valeur absolue, il n'y a eu aucun bénéfice significatif sur les événements microvasculaires,
- dans l'étude ACCORD, à 3 ans, avec une différence d'HbA1c de 1,3 %, il y a moins de risque d'évolution vers une excrétion urinaire de protéine augmentée, mais une aggravation de la fonction rénale, et à 5 ans, avec une différence de 0,4 % d'HbA1c, il n'y a plus d'aggravation de la fonction rénale et une amélioration de plusieurs critères caractérisant la microangiopathie (excrétion urinaire de protéine, rétinopathie) et de la neuropathie, mais sans effet significatif global lorsque tous ces critères sont assemblés,

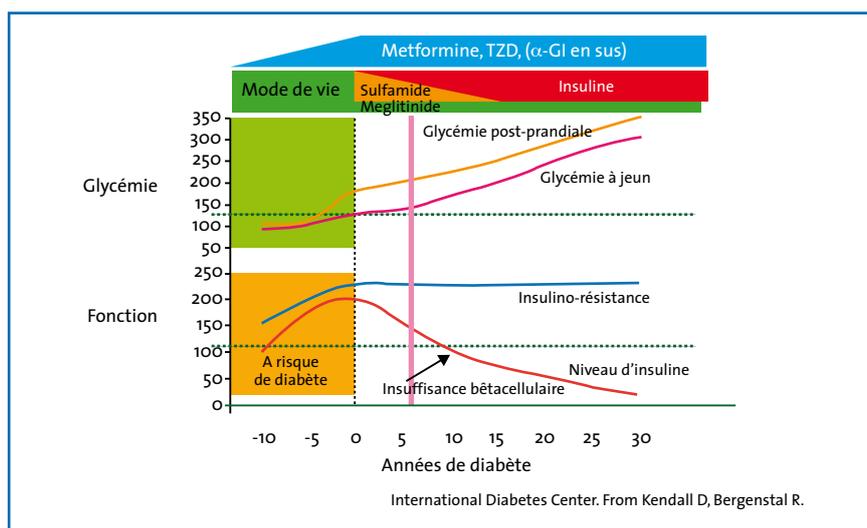


FIG. 3 : Modèle physiopathologique d'utilisation des traitements antidiabétiques en fonction de l'évolution du diabète.

– enfin, dans l'étude ADVANCE avec une différence absolue d'HbA1c de 0,8 %, il y a une réduction significative des événements rénaux inclus dans le critère primaire : réduction du risque de nouvelle ou d'aggravation d'une néphropathie, du risque d'apparition d'une microalbuminurie et du risque d'apparition d'une macroalbuminurie.

Par ailleurs, les résultats des différentes études doivent conduire à s'interroger sur la valeur de la micro- et de la macroalbuminurie comme critères substitutifs : en effet, dans l'étude ACCORD, à 3 ans de suivi, leur risque est diminué, mais il n'y a pas eu de bénéfice significatif sur les événements cardiovasculaires et/ou la fonction rénale.

3. Effet sur le pronostic global

Enfin, si l'on considère les 7 études randomisées disponibles (UGDP, UKPDS, PROactive, ACCORD, ADVANCE, VADT et NICE Sugar), dans 3 études (UGDP, ACCORD et NICE Sugar) il a été constaté une augmentation significative de la mortalité totale et/ou cardiovasculaire. Les synthèses de l'ensemble de ces études n'a par ailleurs

pas montré de réduction significative de la mortalité totale et cardiovasculaire au terme du suivi de plus de 30 000 patients.

Une certaine prudence et une grande humilité s'imposent donc dans la prise en charge du diabète de type 2, ce d'autant qu'aucune explication plausible ne peut être actuellement retenue pour comprendre les paradoxes apparus dans l'évaluation du traitement du diabète.

4. Médecine fondée sur les preuves et diabète

Les propositions de prise en charge du diabète, en termes thérapeutiques, reposent à la fois sur un bénéfice clinique supposé acquis, sur un modèle physiopathologique faisant que certains traitements sont mieux adaptés à un stade du diabète qu'à un autre (**fig. 3**) et sur le jugement porté sur les essais cliniques disponibles. Si le modèle physiopathologique apparaît logique, sa pertinence doit être démontrée et il ne peut servir à rejeter les données enregistrées dans les essais thérapeutiques.

Le jugement porté sur les essais disponibles peut être différent. Le suivant en est un parmi d'autres :

– les résultats de l'étude UKPDS ne peuvent être considérés comme fiables, de même, pour des raisons historiques, ceux de l'étude UGDP, – de ce fait, il reste trois types d'essais parmi ceux plus récemment disponibles : ceux ayant évalué l'effet d'un abaissement de l'HbA1c jusqu'à une certaine cible (les études ACCORD et VADT), celui ayant évalué une molécule plutôt qu'une cible (l'étude PROactive) et celui ayant évalué l'obtention d'une cible avec le recours à une molécule uniquement dans un groupe (l'étude ADVANCE).

Les essais ayant évalué une cible (atteinte de 6,2 % vs 7,2 dans ACCORD et de 6,9 vs 8,4 % dans VADT) n'ont pas montré de bénéfice clinique net, et ce à la fois tant sur les événements macrovasculaires que microvasculaires. Ces résultats ont été obtenus avec une rigueur et des moda-

lités statistiques nettement plus adaptées que celles utilisées dans l'étude UKPDS, illustrant une nouvelle fois les limites de cette étude. Plus encore, dans l'étude ACCORD, il a été mis en évidence une augmentation de la mortalité totale et cardiovasculaire. Il est donc difficile de fixer une cible validée pour le traitement du diabète. Les données disponibles indiquent aussi que certaines molécules peuvent diminuer l'HbA1c et augmenter le risque d'événements cardiovasculaires.

Les études PROactive et ADVANCE ont permis de connaître le rapport bénéfice-risque de la pioglitazone et du gliclazide. Ainsi, si l'on envisage d'utiliser des hypoglycémiant pour traiter le diabète, la pioglitazone et le gliclazide sont les deux molécules aujourd'hui les mieux évaluées. Il serait donc logique que dans une stratégie de diminution de l'HbA1c, elles constituent des traitements de première intention.

Les autres molécules disponibles devraient être évaluées à large échelle avant de pouvoir être prescrites à des millions de diabétiques dans le monde alors que leurs effets cliniques ne sont pas réellement connus.

Conclusion

Deux éléments majeurs sont à prendre en compte pour juger du bénéfice de l'abaissement de la glycémie :

- le rapport bénéfice-risque de chacun des traitements disponibles pour abaisser la glycémie et donc le niveau de preuve du bénéfice clinique de ces traitements,
- la valeur à accorder à l'abaissement de la glycémie et/ou de l'HbA1c.

Conflits d'intérêts : Honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires : Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, IPSEN, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier, Takeda.