



G. SLAMA
Centre de Diagnostic, Hôtel-Dieu, PARIS.

De retour de Rome: les cloches reviennent-elles fêlées?

Le Congrès Européen de Diabétologie qui s'est tenu à Rome du 8 au 11 septembre a amené une foison d'informations qui sont à première vue contradictoires ou tout le moins peuvent paraître déroutantes : elles intéressent les cardiologues, les internistes, les diabétologues, en un mot les lecteurs de *Réalités Cardiológicas*.

Les deux congrès majeurs de diabétologie se sont tenus à San Francisco au mois de juin (Association Américaine du Diabète, ADA) et à Rome en septembre pour l'Association Européenne (EASD). Trois questions me semblent intéressantes à analyser pour ensuite tenter de mettre les réponses en cohérence :

>>> Jusqu'à quel point la normalisation glycémique impacte-t-elle la morbi-mortalité cardiovasculaire ?

>>> Corollaire de la question précédente : quels objectifs d'hémoglobine glyquée pour quels patients diabétiques de type 2 ?

>>> Quid de la controverse sur l'innocuité et l'efficacité des thiazolidinediones, et en particulier de la rosiglitazone ?

Commençons par donner très brièvement les principaux résultats présentés dans les grandes études.

Quelles sont les grandes études dont les résultats concernent les relations équilibre glycémique/morbi-mortalité cardiovasculaire ?

■ L'ETUDE UKPDS, 10 ANS APRES LA PUBLICATION DES RESULTATS EN 1998

Est-il utile de rappeler que cette étude constitue le pivot de notre stratégie de prise en charge des diabétiques de type 2 ? Elle a consisté à suivre pendant 10 à 15 ans des patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués et dont l'hémoglobine glyquée était au départ de 9 %, avant randomisation,

ramenée à 7 % en début d'étude et retrouvée autour de 8 % en fin d'étude. Elle a montré que le traitement intensif de l'hypertension artérielle chez ceux qui étaient hypertendus avait un impact majeur sur la morbi-mortalité cardiovasculaire (CV) et sur les complications de microangiopathie rétinienne et rénales. Concernant l'équilibre glycémique, une influence majeure du traitement intensifié a été démontrée sur la microangiopathie et la neuropathie. En revanche, l'influence de l'équilibre glycémique sur la morbi-mortalité CV a été l'objet d'un débat, les résultats étant à la limite de la significativité statistique : $p = 0,052$, faisant conclure aux uns à une influence nulle, aux autres à une influence favorable.

Les auteurs ont suivi leur cohorte pendant 10 ans supplémentaires, hors essai. Dans ce laps de temps, les patients du groupe intensif ont modérément détérioré leur équilibre, les patients du groupe conventionnel, profitant des résultats de l'étude UKPDS, l'ont en revanche amélioré, si bien que pendant ces 10 années leur hémoglobine glyquée était comparable. Pourtant, 10 ans après, les auteurs ont montré qu'il existait un bénéfice rémanent du traitement intensifié de la glycémie, sorte d'héritage positif ("legacy"), avec une différence significative cette fois-ci ($p = 0,042$) chez les patients qui **avaient été** dans le groupe intensifié. Ils concluent donc que meilleur est l'équilibre glycémique, meilleur est le pronostic cardiovasculaire. En revanche, cet effet rémanent n'a pas été retrouvé concernant le traitement intensifié de l'hypertension artérielle.

Pour mémoire : l'étude DCCT pour laquelle aucun résultat nouveau n'a été présenté en 2008, mais qu'il convient de rappeler.

Cette étude a porté sur des diabétiques de type 1, jeunes ; un traitement intensifié par multi-injections d'insuline a démontré un effet bénéfique majeur de l'intensification du traitement sur les complications de microangiopathie, mais pas d'influence significative sur les complications CV, encore qu'une tendance s'esquissait en faveur du traitement intensifié. Un suivi post-étude (étude EDIC), là encore de 10 ans comme dans l'étude UKPDS, a montré (2007) un effet hautement significatif de l'équilibre glycémique sur le pronostic CV (diminution de plus de 50 % de la mortalité par infarctus).

■ L'ETUDE ADVANCE

C'est la plus grosse étude menée sur une population de diabétiques de type 2, plus de 11 000 sujets traités pendant 5 ans en moyenne. Un plan factoriel a permis d'aborder deux questions différentes :

- l'adjonction systématique d'un IEC et d'un diurétique à ces patients, **qu'ils soient hypertendus ou non**, qu'ils soient ou non par ailleurs éventuellement traités pour une hypertension par d'autres molécules que IEC et diurétique, a-t-elle un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie CV ?
- un traitement intensifié de la glycémie a-t-il un effet positif sur les complications de microangiopathie, les facteurs de risque cardiovasculaire (FRV), la morbi-mortalité CV ?

Les résultats à 5 ans sont les suivants :

- **oui**, l'adjonction d'une combinaison IEC/diurétique a un effet hautement positif sur la maladie CV,
- **non**, l'intensification du contrôle glycémique (HbA1c qui passe de 7,5 % à 6,5 % pour le traitement intensifié et 7,3 % pour le traitement conventionnel) n'influence pas de façon bénéfique la mortalité CV ; elle n'influence pas non plus globalement le risque de complications microvasculaires ; elle améliore cependant significativement la fréquence d'apparition ou l'importance de la microalbuminurie. Cet effet rénal favorable a entraîné la positivité du critère composite principal de jugement de l'étude sur la morbi-mortalité CV. En d'autres termes, le traitement intensifié de la glycémie a été jugé positif sur la morbi-mortalité en raison du poids de l'amélioration de la microalbuminurie, alors même que la mortalité CV, elle, n'a pas été améliorée.

Il est à noter dans cette étude que la majeure partie des patients avait dès le départ un traitement hypolipidémiant antihypertenseur et souvent antiagrégant plaquettaire.

■ L'ETUDE ACCORD

Il s'agit d'une étude multicentrique nord-américaine portant sur plus de 10 000 patients diabétiques de type 2, qui a essayé de répondre à la question : un traitement intensifié de la glycémie améliore-t-il le pronostic CV ? Les patients sont partis d'une hémoglobine glyquée moyenne de 8,3 % et ont atteint en moyenne un taux de 6,4 % dans le groupe intensifié et de 7,5 % dans le traitement conventionnel ; après 3,5 ans de suivi, la morbi-mortalité CV (critère composite) était équivalente dans les deux groupes avec néanmoins un nombre de décès plus important (mortalité seule) dans le groupe intensifié, ce qui a conduit à arrêter prématurément le bras intensifié de cet essai, les patients continuant à être suivis comme initialement prévu. Cette surmortalité a surtout été observée dans le sous-groupe des patients en prévention CV secondaire. Il est à noter que les patients étaient tous plutôt bien contrôlés au départ de l'étude et que leurs FRV étaient également traités de façon intensive dans les deux bras de l'étude.

■ L'ETUDE DITE "DES VETERANS" (VADT)

Cette étude américaine a porté sur une population de 1 800 anciens combattants, donc surtout des hommes, âgés de 60 ans en moyenne à l'entrée dans l'étude, traités pour leur diabète soit de façon intensifiée par l'insuline en multi-injections, soit par des antidiabétiques ou de l'insuline de façon conventionnelle, non intensifiée. L'étude a duré 7,5 ans. L'hémoglobine glyquée de départ était en moyenne de 9,5 %, et a été amenée à 6,9 % dans le bras intensif et 8,4 % dans le bras conventionnel. Aucune différence significative en termes de morbi-mortalité CV n'a été observée. A noter que 40 % des patients étaient en prévention secondaire et que l'immense majorité des sujets était traitée pour une dyslipidémie et/ou une hypertension artérielle et prenait un traitement antiagrégant. Plus important : la morbi-mortalité a été beaucoup plus faible dans les deux groupes que celle attendue.

■ L'ETUDE HEART 2D

Il s'agit d'une étude israélienne multicentrique menée dans des unités de soins intensifs. La question posée a été de savoir si dans le post-infarctus il valait mieux traiter les glycémies à jeun par une insulinothérapie basale **OU** les glycémies post-prandiales par multi-injections d'insuline rapide. L'équilibre glycémique observé au bout de 3 ans a été comparable dans les deux groupes, sans qu'aucune différence de morbi-mortalité entre les deux bras ait été observée, ce qui a conduit les auteurs à interrompre le suivi.

En résumé donc de ce qui précède :

- Deux études (UKPDS et DCCT/EDIC) démontrent de façon claire un effet bénéfique de l'intensification du traitement de la glycémie sur les complications et les FRV.
- Deux études (ACCORD, VA) semblent montrer que l'amélioration de l'hémoglobine glyquée n'a pas d'incidence sur les complications CV.
- Une étude enfin (ADVANCE) donne des résultats mitigés selon la façon dont on les interprète, étude négative si on considère la mortalité cardiovasculaire, étude en partie positive, puisque modifiant le critère composite de morbi-mortalité, si l'on considère qu'abaisser ou prévenir la microalbuminurie, c'est corriger un FRV bien identifié, laissant espérer à long terme une diminution du risque d'insuffisance rénale et de mortalité CV.
- Quant à l'étude HEART 2D, elle pose à vrai dire une question tout autre : y a-t-il un intérêt particulier à corriger spécifiquement les glycémies postprandiales ? La réponse est non.

■ COMMENT CONCILIER CES RESULTATS CONTRADICTOIRES ?

Pour interpréter toutes ces données, il faut tenir compte des points suivants :

- Les études positives (UKPDS, DCCT) ont été menées à des périodes (les années 1990 et les années 1980 respectivement) où la prise en charge des FRV était loin d'être aussi intensive que de nos jours.
- Pour ces mêmes études, le délai d'observation a été très long, de 20 (EDIC) à 25 ans (UKPDS), chez des patients initialement plus jeunes que ceux des autres études.
- Les durées de suivi pour les trois autres études ont été plus brèves (5 ans pour ADVANCE, 7,5 ans pour l'étude VA ; l'étude ACCORD a été modifiée au bout de 3,5 ans en raison d'une surmortalité dans le sous-groupe prévention secondaire).
- Dans les trois dernières études, l'équilibre glycémique au départ était de bien meilleure qualité car menées plus récemment que les études UKPDS et EDIC ; les patients étaient également traités de façon très intensive pour leurs FRV. Ils

étaient globalement plus âgés. La mortalité observée était globalement plus faible que celle attendue.

- Traiter la glycémie à jeun OU la glycémie postprandiale donne des résultats glycémiques équivalents, sans différence observée sur la morbi-mortalité CV.

Dans ces conditions, on peut dire que :

- Les diabétiques sont globalement beaucoup mieux traités dans le monde, ou tout du moins dans les pays industrialisés, que par le passé, tant du point de vue glycémique que du point de vue de la correction des FRV.
- De ce fait, la morbi-mortalité est considérablement améliorée, ce qui devrait imposer, pour montrer une différence significative, soit des nombres de patients encore plus importants, soit surtout des durées d'observation beaucoup plus longues, dépassant les 15-20 ans.
- Il faut noter que les traitements antihypertenseurs ont une action très importante sur la microangiopathie rétinienne et rénale, et que les hypolipémiants comme les antiagrégants ont également probablement une action positive, quoique marginale, sur ce type de complications ; cela rend plus difficile la mise en évidence d'une différence concernant l'équilibre glycémique, ce qui explique là encore le besoin d'une durée d'observation de plus en plus longue pour mettre en évidence une différence.
- Un point capital est ressorti de ces études récentes : normaliser la glycémie de diabétiques de type 2 est possible, et cela de façon durable ; la détérioration inéluctable observée dans l'étude UKPDS (monothérapie) n'est plus observée dans les traitements intensifiés utilisant plusieurs molécules.
- Il n'y a certainement pas de traitement standardisé applicable à tous les diabétiques et à tous les âges ; les patients âgés (plus de 70 ans) et/ou en prévention secondaire relèvent davantage d'une intensification de la correction des FRV que d'une amélioration de l'équilibre glycémique en deçà de 6,5-7 %. En revanche, les patients jeunes ou encore jeunes, disons < 55 ans, relèvent d'une intensification des traitements aussi bien de la glycémie que des FRV, avec un objectif d'HbA1c autour de 6 %, voire au-dessous.
- Il ne faut pas choisir entre traiter la glycémie à jeun OU les glycémies postprandiales, mais traiter LES UNES ET LES AUTRES tant que c'est également efficace.

■ ■ QUID DE LA CONTROVERSE SUR L'INNOCUITE ET L'EFFICACITE DES THIAZOLIDINEDIONES, ET EN PARTICULIER DE LA ROSIGLITAZONE ?

On se souvient que 2007 a été une année de grand trouble concernant l'innocuité, sinon l'efficacité, des thiazolidinediones, et en particulier de la rosiglitazone accusée, on va le voir à tort probablement, d'augmenter la mortalité CV, à la suite de la méta-analyse de Nissen.

Les deux réunions internationales qui se sont déroulées ont montré que les esprits s'étaient calmés, que la controverse était en grande partie tombée et que la plupart des études et des auteurs qui ont adressé cette question ont conclu, comme l'avaient fait la FDA (USA), l'EMA (Europe), les tutelles nationales, que les bénéfices de cette classe, y compris la rosiglitazone, dépassent les risques potentiels et qui restent à démontrer. Il suffit "simplement" de respecter les précautions d'emploi et les contre-indications.

L'étude sur les vétérans précédemment détaillée, qui avait débuté avant la controverse, a été mise dans l'obligation par la FDA de vérifier, par une analyse intermédiaire, que la rosiglitazone n'entraînait pas de surmortalité CV pour avoir le droit de continuer.

Cela a été fait, en comparant 264 patients ayant eu une complication CV en cours d'étude à 264 patients n'en ayant pas eu : la rosiglitazone n'a pas été plus fréquemment prescrite dans le premier, apportant un argument de plus sur le plateau de la balance en faveur de l'innocuité. Ce sujet du rapport coût/bénéfice de la rosiglitazone sera abordé dans la revue dans un prochain article.

■ ■ CONCLUSION GENERALE

Le diabète de type 2, qui se caractérise par une élévation chronique de la glycémie et s'accompagne d'une accumulation fréquente de différents FRV, augmente indiscutablement la morbi-mortalité CV. En revanche, l'hyperglycémie *per se* n'est pas un facteur majeur de morbi-mortalité CV, ce qui était déjà clamé depuis très longtemps par les épidémiologistes ; ce n'en est pas moins un facteur de risque dès lors que les patients ont une longue survie : dans l'état actuel des traitements, le bénéfice ne s'observerait probablement qu'après une ou plusieurs décennies d'évolution. En revanche, cela reste un facteur de risque déterminant de complications oculaires, rénales, neuropathiques.

Il n'y a pas de traitement standardisé valable pour tous à tous les âges. Il faut tenir compte, dans le choix des stratégies, de l'âge donc de l'espérance de vie, de la durée du diabète, de l'existence ou pas de complications déjà présentes de micro- ou de macroangiopathie qui inciterait dans le premier cas à renforcer le traitement glycémique en priorité, dans l'autre cas à corriger les FRV en priorité.

Le diabète est une maladie, la diabétologie une spécialité qui a besoin d'une collaboration avec la cardiologie (et bien sûr vice-versa). Il serait erroné cependant de résumer le diabète de type 2 aux complications cardiovasculaires et de ne pas tenir compte également du risque de microangiopathie.

Sur le chemin du retour, les cloches revenant de Rome semblaient fêlées, mais n'étaient qu'enrhumées. ■

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.