

Au terme de l'étude EMPA-REG, disposerions-nous enfin du premier antidiabétique oral?

“C'est une erreur capitale que de bâtir des théories tant qu'on n'a pas de données. Insensiblement, on se met à torturer les faits pour les faire cadrer avec les théories, au lieu d'adapter les théories aux faits.”

Arthur Conan Doyle

Il vient de se produire un événement exceptionnel dans le diabète de type 2. Pour la première fois, il est démontré dans un essai thérapeutique contrôlé qu'un traitement hypoglycémiant peut réduire significativement, et en moins de 3 ans, la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire (CV) et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. C'est le résultat obtenu dans l'étude EMPA-REG évaluant le représentant d'une nouvelle classe thérapeutique, les gliflozines ou inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2). Ce résultat inattendu est paradoxal : la molécule évaluée dans cet essai augmente significativement le LDL par rapport au placebo lors de la première année de traitement, le bénéfice clinique n'apparaît pas en rapport avec la diminution de la glycémie et ce bénéfice est contradictoire avec ceux de tous les essais thérapeutiques contrôlés évaluant des hypoglycémiantes et jusqu'ici aboutis dans le diabète de type 2. Cette étude a certainement des limites mais devrait avoir des implications majeures, notamment pour les cardiologues.



→ **F. DIÉVERT**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Le constat

En 2015, force est de reconnaître qu'il n'y a pas de preuve solide que l'abaissement de la glycémie et/ou de l'HbA1c chez le diabétique de type 2 permette de réduire l'incidence des événements macrovasculaires et microvasculaires qui sont associés à cette maladie. Ainsi, la situation du traitement du diabète de type 2 par des hypoglycémiantes pourrait être presque équivalente à celle existant avant la mise à disposition des premiers sulfamides hypoglycémiantes dans les années 1950 : en 2015, il pourrait être raisonnable de penser qu'il faut juste éviter des glycémies trop élevées afin d'éviter les complications spécifiques à cette situation comme le coma hyperosmolaire, c'est-à-dire obtenir une glycémie inférieure à 3 g/L et/ou une HbA1c inférieure à 9 %.

Pourquoi un tel constat ?

Parce que plusieurs essais, et ce dès les années 1970, ont montré que la diminution de la glycémie n'était pas associée à un bénéfice clinique en termes d'événements évités et pouvait même parfois être délétère. Ainsi, un effet délétère de la diminution de la glycémie a été démontré dans les études UGDP (avec une augmentation de la mortalité cardiovasculaire), ACCORD (avec une augmentation de la

BILLET DU MOIS

mortalité totale et cardiovasculaire), NICE-Sugar (avec une augmentation de la mortalité totale), SAVOR (avec une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et une possibilité d'augmentation de la mortalité non cardiovasculaire), ALECARDIO (avec une augmentation de la créatininémie et des hémorragies digestives).

Une autre partie des d'essais thérapeutiques, quant à elle, n'a montré aucun bénéfice clinique substantiel de la diminution de la glycémie. Cela fut le cas dans les études PROACTIVE, ADVANCE, VADT, ORIGIN (évaluant l'utilité de l'insuline dans le traitement du diabète de type 2), EXAMINE, ELIXA et TECOS (mais avec, peut-être, une augmentation des rétinopathies sous traitement dans cette dernière étude). Une méta-analyse des études SAVOR, EXAMINE et TECOS a montré que les traitements évalués dans ces essais, des gliptines, pourraient augmenter le risque de pancréatite. Par ailleurs, l'étude VADT est une étude assez emblématique car son suivi moyen a été prolongé (6,5 ans), la diminution de l'HbA1c a été la plus importante enregistrée dans un essai thérapeutique (1,5 %) et tous les événements microvasculaires ont été évalués, sans qu'apparaisse un bénéfice sur aucun critère. Plus encore, il a été démontré que de nombreuses molécules diminuant la glycémie avaient des effets indésirables graves (benfluorex, phenformine, tolbutamide, muraglitazar, aleglitazar, certaines glitazones...) ayant conduit soit à leur retrait de commercialisation, soit à l'interruption de leur développement.

Enfin, et alors qu'il semble y avoir un effet spécifique de chaque molécule hypoglycémiante (notamment en termes d'effets adverses), de nombreux traitements proposés comme hypoglycémiant n'ont pas été évalués de façon fiable dans le traitement du diabète et peuvent cependant être, et sont, prescrits à des millions de

patients dans le monde. Par ailleurs, malgré des différences d'effets cliniques des diverses molécules au sein d'une même classe thérapeutique (cf. infra les gliptines et le risque d'insuffisance cardiaque, les sulfamides et le risque de mortalité CV), il est fait mention, dans les recommandations thérapeutiques du diabète, de "classes thérapeutiques" et non de "molécules spécifiques" à utiliser.

Dans ce paysage paradoxal, la seule étude indiquant qu'il pourrait y avoir un bénéfice clinique à la diminution de la glycémie est l'étude UKPDS, débutée en 1977 et dont les résultats ont été fournis en 1998. Ses résultats ne peuvent cependant pas être considérés comme fiables car UKPDS est l'exemple parfait d'un essai thérapeutique contenant pratiquement tous les biais méthodologiques possibles : étude ouverte avec analyse tous les 6 mois de l'ensemble des données ; modifications régulières des critères évalués et de leur mode d'évaluation ; augmentation régulière du nombre de sous-protocoles et de bras évalués ; inclusion *in fine*, pour aboutir à un résultat "positif", d'un critère qui ne faisait pas partie du critère principal dans le protocole publié mais qui était le seul "positif" (la photocoagulation rétinienne) ; inclusion des patients sur une période de plus de 14 ans ; redistribution des patients dans les groupes ; multiples comparaisons et évaluations permettant donc au facteur hasard de s'exprimer pour chaque comparaison ; arrêt de l'étude dès qu'un résultat favorable est apparu alors qu'il n'était plus favorable l'année suivante... UKPDS est un cas d'école pour l'enseignement de la méthodologie des essais. Elle permet d'illustrer en une seule étude presque tous les biais méthodologiques. Et il est probable que, si elle est si peu critiquée et, à l'inverse, régulièrement mise en avant pour justifier la diminution de la glycémie, c'est qu'elle est la seule qui semble conforter cette théorie.

La synthèse proposée au terme de ces essais

Les essais thérapeutiques effectués dans le diabète ont donc eu des résultats paradoxaux, inattendus, réfutant le bien-fondé de la diminution de la glycémie. Comme l'ont montré de façon complémentaire deux épistémologues, Thomas Kuhn et Imre Lakatos, quand la théorie scientifique est contredite par les faits, ce n'est le plus souvent pas la théorie qui est modifiée mais les faits qui sont interprétés pour qu'ils ne puissent pas contredire la théorie, et ce tant que l'on n'a pas admis que la théorie préexistante aux faits n'était pas valide. Ainsi, le langage développé à l'issue des essais conduits dans le diabète repose sur une théorie qui a semblé être confortée par une seule étude, mais de mauvaise qualité – l'étude UKPDS – et sur une attitude qui a conduit à ce que toutes les autres études, parfois d'excellente qualité, ont été critiquées ou analysées afin de montrer en quoi leur résultat, neutre ou négatif, ne contredisait pas celui jugé favorable d'UKPDS.

Schématiquement, les éléments de langage progressivement développés ont été les suivants :

- Il est bénéfique de diminuer la glycémie car cela prévient les événements microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). Il est d'ailleurs difficile aujourd'hui ne serait-ce que d'évoquer les données allant à l'encontre de ce discours qui est devenu un dogme, alors que l'analyse d'UKPDS montre parfaitement qu'aucun de ces critères pris individuellement (hormis la photocoagulation rétinienne) n'a été modifié de façon significative.
- Diminuer la glycémie n'apporte pas de bénéfice cardiovasculaire, ou alors à très long terme (plus de 20 ans de traitement) ou bien lorsqu'est utilisée la metformine.
- Le bénéfice de la diminution de la glycémie est d'autant plus à envisager que la

prise en charge est précoce dans le cours évolutif de la maladie diabétique. À l'inverse, il y aurait une incertitude quant au bénéfice et peut-être un risque à trop diminuer la glycémie chez les patients ayant un âge avancé, un diabète ancien et des comorbidités, notamment une maladie cardiovasculaire déjà présente.

- Il faut utiliser la metformine en première intention car c'est le traitement dont le bénéfice est le mieux affirmé, notamment en termes de diminution du risque cardiovasculaire.

- Les agences d'enregistrement ont ajouté: comme certains hypoglycémiantes ont pu avoir des effets CV adverses, il est nécessaire de disposer de données démontrant que les nouveaux hypoglycémiantes n'augmentent pas le risque CV chez les diabétiques. Sont alors arrivées des études de forte puissance n'ayant évalué que les événements CV et ne permettant donc pas de contredire le premier élément de langage (*"il faut diminuer la glycémie pour prévenir les événements microvasculaires"*). Jusqu'à l'étude EMPA-REG, ces essais n'ayant montré aucun bénéfice des traitements évalués et parfois des effets adverses, le langage s'est adapté en reprenant divers éléments: les effets adverses ont été minimisés car *"inattendus, mal expliqués donc non crédibles"*, il a été proclamé haut et fort que les traitements évalués étaient bien tolérés et donc qu'ils pouvaient être utilisés dans l'objectif de diminuer les événements microvasculaires.

- Enfin, il est tout à fait logique que les essais thérapeutiques récents n'aient pas mis en évidence d'effet des traitements évalués sur l'incidence des événements CV car leur durée a été trop courte et un bénéfice ne peut être observé qu'à long terme. La version la plus récente des éléments de langage est apparue lorsque les résultats négatifs ont commencé à être la règle et qu'il a été proposé d'arrêter ce type d'essai car il allait finir par faire

douter de l'utilité clinique des hypoglycémiantes...

Mais cette cascade d'éléments repose sur plusieurs paradoxes, dont l'un est majeur et oppose les deux assertions suivantes: *"il faut diminuer la glycémie parce que cela diminue les événements microvasculaires"* et *"il faut utiliser en première intention la metformine"*. Or, pour autant que l'on puisse se fier à l'étude UKPDS, la metformine, et ce tant au terme de 10 ans que de 20 ans de traitement, n'a AUCUN effet significatif sur le risque d'événements microvasculaires. Alors, pourquoi la metformine en première intention?

Qu'en est-il de l'évaluation de la metformine ?

La metformine a été évaluée dans l'étude dénommée UKPDS 34, ajoutée en 1981 au programme UKPDS, comme une sous-étude de l'étude UKPDS 33, elle-même débutée en 1977. Toutes les parties du programme UKPDS ont été conduites en ouvert. Dans UKPDS 34, ont été inclus les patients ayant un surpoids recrutés à partir de 1981, et ce pour recevoir soit de la metformine, soit avoir une prise en charge conventionnelle. Cependant, afin d'évaluer la metformine, on comprend, en faisant le calcul du nombre de patients du groupe contrôle, que les patients déjà inclus dans UKPDS 33 depuis 1977 ont aussi servi de patients du groupe contrôle de UKPDS 34. Par ailleurs, le recrutement, tant de UKPDS 33 que 34 étant difficile, il a ensuite été décidé que les patients en surpoids, déjà inclus dans l'étude UKPDS 33 mais gardant des glycémies élevées sous sulfamide, seront aussi et à nouveau inclus dans la sous-étude UKPDS 34 et recevront donc de la metformine en sus du sulfamide déjà prescrit. Les données du protocole publié ne permettent pas de comprendre si ces patients seront analysés à part, uniquement dans UKPDS 33 ou 34 ou à la fois dans UKPDS 33 et 34 (ce

qui semble avoir été le cas). Une chose est sûre, la totalité des patients ayant reçu de la metformine et ayant servi à évaluer cette molécule se composait, au terme des inclusions de UKPDS 34 et en 1991, de... 342 patients. La metformine, qui est proposée en première intention à presque tous les diabétiques de type 2, a donc une évaluation clinique reposant sur 342 patients recrutés entre 1981 et 1991 et dans une sous-étude "à tiroirs" comme nous allons le voir.

La publication des résultats d'UKPDS 34 fait état de l'évaluation de 7 critères différents dans le tableau des résultats principaux, dont la légende est: *"Incidence des événements cliniques parmi les patients assignés au groupe contrôle intensif de la glycémie avec la metformine (n = 342), au groupe contrôle intensif de la glycémie avec le chlorpropamide, le glibenclamide ou l'insuline (n = 951) ou au groupe conventionnel (n = 411)"*. En multipliant les sous-groupes et les critères, cette étude a réuni toutes les conditions pour que les effets constatés, éventuellement significatifs, puissent n'être dus qu'au hasard. Mais ce n'est pas un problème, puisque quand la balance a penché du côté d'un effet bénéfique, cela a été attribué à un effet du traitement et/ou de la diminution de la glycémie, quand elle a penché du côté d'un effet nocif, cela a été attribué au hasard et donc à une hypothèse *"à évaluer dans d'autres études"*. Ainsi, par exemple, en 2003, l'*American Diabetes Association (ADA)*, qui publie chaque année des recommandations pour la prise en charge du diabète de type 2, a émis, dans la revue *Diabetes Care*, un article de position intitulé *"Implications de l'étude UKPDS"*. Dans cet article, tous les effets favorables constatés dans UKPDS sont attribués à la diminution de la glycémie et la conclusion indique que l'étude UKPDS renforce donc les propositions de l'ADA pour obtenir une diminution de la glycémie chez les diabétiques de type 2. Dans ce même article, il est indiqué que, tardivement

BILLET DU MOIS

dans UKPDS 34, 537 patients obèses ou sans surpoids initialement inclus dans le groupe devant recevoir un sulfamide ont été à nouveau “réinclus” dans UKPDS 34 lorsque leurs glycémies restaient élevées, afin qu’ils reçoivent de la metformine en sus du sulfamide ou qu’ils servent de groupe contrôle à l’étude UKPDS 34... Il est aussi précisé que, dans cette sous-étude, dans le sous-groupe de patients ayant reçu de la metformine et un sulfamide par rapport à ceux n’ayant pas reçu de metformine, les décès en rapport avec le diabète ont été significativement augmentés de 96 % ($p = 0,039$) et la mortalité totale a été significativement augmentée de 60 % ($p = 0,041$). Et l’article précise que “comme il s’agit d’un sous-groupe, qu’il n’y a pas de groupe contrôle sous placebo, que l’étude a été effectuée en ouvert, la réalité de cet effet nocif est soumise à question”. Mais la plupart des recommandations ultérieures ne se sont pas posé la question, puisque le traitement de première intention à proposer à un diabétique est de la metformine et, en cas de glycémie restant élevée, le traitement à lui associer est un sulfamide...

Les auteurs du registre UKPDS 34 (car il semble plus s’agir d’un registre que d’un essai thérapeutique contrôlé) ont conclu leur publication par cette phrase : “Comme le contrôle intensif de la glycémie avec la metformine apparaît diminuer le risque d’événements en rapport avec le diabète chez les diabétiques en surpoids, et comme ce traitement est associé à moins de gain de poids et moins d’épisodes hypoglycémiques que sous insuline ou sous sulfamide, il devrait être le traitement pharmacologique de choix chez ces patients.” Un nouvel élément de langage était apparu, la metformine devenait un traitement de première intention.

Et EMPA-REG est venu perturber la théorie...

EMPA-REG a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle

contre placebo, qui, conformément aux réglementations nord-américaines et européennes, avait pour objectif d’évaluer la sécurité cardiovasculaire d’un nouveau traitement hypoglycémiant, l’empagliflozine, appartenant à une nouvelle classe thérapeutique. Il s’est agi d’une étude de non-infériorité avec une borne de non-infériorité à 1,30. Le critère primaire évalué comprenait la mortalité CV, les infarctus du myocarde (IDM) non fatals et les AVC non fatals. La plupart des événements CV majeurs étaient évalués en critères secondaires et les événements microvasculaires étaient aussi évalués, mais le résultat les concernant n’est pas disponible.

L’étude a eu quelques particularités :

- elle a évalué comparativement au placebo deux doses différentes d’empagliflozine (10 et 25 mg/j) et, comme il s’agissait d’une étude de sécurité, elle a évalué la non-infériorité contre le placebo en considérant les deux groupes sous traitement comme un groupe unique recevant l’empagliflozine ;

- comme il s’agissait d’une étude de sécurité, elle a été conduite jusqu’à ce qu’un nombre prédéterminé d’événements du critère primaire survienne pour que le résultat ait une puissance suffisante ;

- au terme des 12 premières semaines de l’étude, dans tous les groupes, donc aussi dans le groupe sous placebo, des hypoglycémiantes pouvaient être ajoutés pour que la glycémie soit dans les cibles admises par les recommandations ;

- si la non-infériorité était démontrée, il pouvait ensuite être fait une analyse de supériorité du traitement par rapport au placebo.

L’étude a enrôlé 7 020 patients, suivis en moyenne 3,1 ans, et ce jusqu’à ce que 772 événements du critère primaire soient survenus. Et, au terme de ces 3 ans, il a été démontré que l’empagliflozine n’était pas inférieure au placebo concernant le critère primaire et qu’elle lui était même supérieure, mais surtout :

- qu’elle réduisait significativement la mortalité totale : 5,7 % vs 8,3 % ; HR : 0,68 ; IC 95 % : 0,57-0,82 ; $p < 0,001$;
- qu’elle réduisait significativement la mortalité CV : 3,7 % vs 5,9 % ; HR : 0,62 ; IC 95 % : 0,49-0,77 ; $p < 0,001$;
- qu’elle réduisait significativement le risque d’hospitalisation pour insuffisance cardiaque : 2,7 % vs 4,1 % ; HR : 0,65 ; IC 95 % : 0,50-0,85 ; $p = 0,002$.

Il y a toutefois quelques paradoxes dans les résultats de cette étude :

- la première année de traitement, dans les groupes recevant la gliflozine, le LDL a été significativement augmenté par rapport à ce qui a été constaté dans le groupe sous placebo ;

- en revanche, la glycémie a diminué (différence précoce d’HbA1c : 0,54 et 0,60 % selon la dose, différence passant à 0,24 et 0,36 % à 206 semaines de suivi), le poids et le tour de taille ont diminué, le HDL a augmenté, la pression artérielle, tant systolique que diastolique, a diminué et l’uricémie a diminué ;

- le traitement n’a pas eu d’effet significatif sur le risque d’IDM (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,70-1,09) et sur le risque d’AVC (HR : 1,18 ; IC 95 % : 0,89-1,56).

Les limites

Le résultat constaté dans l’étude EMPA-REG est donc exceptionnel en cela qu’il démontre qu’une molécule permet, en 3 ans seulement, de réduire la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire chez des patients ayant un diabète de type 2 et en prévention cardiovasculaire secondaire. Cet effet n’a jamais été constaté dans aucune autre étude et avec aucun autre hypoglycémiant ; il va donc à l’encontre de la plupart des éléments de langage proposés pour justifier la diminution de la glycémie dans la prise en charge du diabète de type 2.

Cependant, ce résultat est encore mal expliqué et mal explicable. Il ne semble pas dû aux effets qu’a le traitement sur

les critères intermédiaires. Notamment, il ne semble pas lié à la réduction pondérale et/ou à la diminution de pression artérielle : aucune autre étude n'a démontré un tel bénéfice en 3 ans seulement par l'effet de la diminution de la pression artérielle et/ou de la diminution du poids dans le diabète. Par exemple, dans l'étude ELIXA, le poids et l'HbA1c ont significativement diminué sous lixisenatide, un agoniste du GLP1, mais il n'y a eu aucun bénéfice cardiovasculaire. De plus, le bénéfice constaté dans EMPA-REG survient alors même que le LDL a significativement augmenté. Ce bénéfice, en termes de diminution de la mortalité CV, n'est pas associé à une diminution significative des IDM et des AVC et il semble difficile de l'attribuer à la seule action à l'encontre de l'insuffisance cardiaque. Une analyse complémentaire a indiqué que plusieurs causes de décès CV ont été notées comme pouvant expliquer ce résultat, notamment, pour une part, une diminution des morts subites.

Ce bénéfice ne peut être imputé à la diminution de la glycémie : aucune autre étude évaluant une diminution de glycémie n'a montré un tel bénéfice. Et, alors que la glycémie a plus diminué avec la forte dose évaluée par rapport à la plus faible dose, les résultats cliniques obtenus avec les deux doses sont superposables. Enfin, pour rappel, dans l'étude VADT, la diminution de l'HbA1c a été de 1,5 % (soit plus du double de celle obtenue dans EMPA-REG), le suivi moyen a été de 5,6 ans (presque le double de celui d'EMPA-REG), le nombre d'événements CV majeurs du critère primaire a été de 499 (soit un niveau identique à celui constaté dans chaque groupe d'EMPA-REG) et il n'y a eu aucun effet significatif de la diminution intensive de la glycémie.

Il reste quelques possibilités pour expliquer ce qui a été constaté, notamment :
– un effet lié au hasard dans une étude à plusieurs groupes et comparaisons.

Mais, selon les données de l'analyse statistique proposée, les valeurs de "p" obtenues autorisent à dire que le résultat ne devrait pas être une observation liée au hasard ;

– un effet dû, non à la molécule évaluée en elle-même, mais au fait de l'utilisation progressive d'hypoglycémiant qui pourraient être délétères dans le groupe contrôle. Cette hypothèse paraît peu probable car les courbes d'événements divergent rapidement entre les groupes et notamment dès les premières 12 semaines, c'est-à-dire avant que ne soient introduits des hypoglycémiant supplémentaires ;

– un effet résultant non pas de la diminution de la glycémie seule, mais d'un ensemble d'effets de la molécule, effets allant dans un sens favorable, qu'il s'agisse d'effets observables (baisse de la pression artérielle, du poids...) ou non observables (diminution de la rétention hydrosodée, action à l'encontre d'un promoteur de mort subite...).

Retenons cependant qu'un essai clinique fournit un fait, et non une explication, et qu'il faut prendre le fait tel qu'il est dès lors que la méthode utilisée pour l'obtenir satisfait aux critères de fiabilité retenus à notre époque. Il y a donc aujourd'hui un fait : l'empagliflozine réduit rapidement la mortalité chez les patients ayant un diabète de type 2 et en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Même si ce fait n'est pas encore parfaitement expliqué, il demeure un fait.

Les implications

Les essais thérapeutiques conduits dans le diabète de type 2 posent de multiples problèmes. Une partie de ces essais a évalué les effets d'une diminution de la glycémie obtenue avec divers traitements non ou mal évalués préalablement. Ce fut le cas, par exemple, des études ACCORD et VADT. Il est alors difficile de juger si le résultat constaté

dans ces essais a été en rapport avec la diminution de la glycémie ou en rapport avec l'utilisation de certaines molécules. Quoi qu'il en soit, ces essais ayant montré que la diminution de la glycémie était sans bénéfice clinique (étude VADT) ou délétère (étude ACCORD), ils ont invalidé l'hypothèse du bien-fondé de la diminution de la glycémie en tant qu'objectif.

Une autre partie de ces essais a évalué l'effet de l'ajout d'un hypoglycémiant dans la prise en charge des diabétiques de type 2. Cela a pu être fait en double aveugle contre placebo, comme ce fut le cas dans les études PROACTIVE, SAVOR, EXAMINE, ALECARDIO, TECOS, ELIXA et EMPA-REG ou en ouvert comme dans l'étude ADVANCE. Mais ces études posent un problème : le plus souvent, dans leur protocole, des valeurs glycémiques à ne pas dépasser ou à atteindre ont été proposées et, comme les groupes traités ont eu un hypoglycémiant en plus d'emblée (celui évalué par l'étude), tout laisse envisager que les groupes contrôles ont reçu d'autres hypoglycémiant au fil du temps pour satisfaire aux objectifs glycémiques. Dès lors, les études en double aveugle contre placebo, en autorisant et incitant à la surveillance de la glycémie et en permettant une majoration des traitements associés, n'évaluent plus *stricto sensu* un traitement donné contre un placebo (comme il serait, par exemple, fait avec un antiagrégant plaquettaire) mais un traitement donné contre une autre stratégie thérapeutique ne comportant pas le traitement évalué. L'effet constaté dans un tel essai tient-il alors aux caractéristiques propres de la molécule évaluée ou aux effets respectifs du traitement évalué et de la stratégie hypoglycémiant dans le groupe contrôle ? Dans une étude en ouvert, les médecins savent qu'un patient a ou non un traitement hypoglycémiant, ce qui peut conduire à une prise en charge différente lors du suivi. Ainsi, par exemple, si au début de la partie de l'étude ADVANCE évaluant un hypo-

BILLET DU MOIS

glycémiant, la pression artérielle était strictement identique dans les deux groupes comparés, elle était significativement différente entre les groupes à la fin de l'essai. Ceci traduit bien qu'il y a eu une différence de prise en charge des patients en fonction du groupe dans lequel ils avaient été randomisés. Dès lors, l'effet constaté à l'issue de l'essai est-il dû au traitement ou à la différence de prise en charge ?

Enfin, si les essais thérapeutiques disponibles arrivent à des conclusions divergentes (effets nocifs, neutres ou favorables), au-delà d'un éventuel problème de puissance pouvant expliquer ces résultats, il est raisonnable d'envisager que les effets observés ne sont pas dus à l'effet des traitements sur la glycémie mais à un effet spécifique des molécules utilisées. En effet, c'est un leurre de croire qu'un hypoglycémiant proposable dans le diabète de type 2 a une action se résumant à la seule baisse de la glycémie. D'ailleurs, les campagnes promotionnelles de tous les hypoglycémians sont faites en en vantant les effets accessoires supposés être en phase avec la physiopathologie de la maladie diabétique et donc supposés "démontrer" qu'une certaine molécule sera plus efficace et meilleure qu'une autre. Ainsi, telle molécule fait perdre du poids, telle autre augmente le HDL, telle autre encore préserve les îlots bêta du pancréas... Pour faire simple, tous les hypoglycémians sont donc différents et l'on voudrait que l'on puisse croire que la résultante de leurs effets sera celle induite par la diminution de la glycémie et quelques effets accessoires dont les seuls présentés sont ceux jugés favorables.

Un exemple peut illustrer ce propos, celui des gliptines. Dans les arguments proposés pour laisser envisager un bénéfice cardiovasculaire de ces molécules, il y a des travaux montrant que ces traitements peuvent restaurer la fonction endothéliale, stimuler la prolifération de cellules endothéliales coronaires, augmenter le taux de cellules progénitrices

endothéliales, améliorer le flux coronaire... Et ce, le plus souvent dans des modèles animaux où toutes les autres variables sont contrôlées. L'action des gliptines est une inhibition de la DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*), conduisant à augmenter les taux de GLP 1 (*glucagon like peptide 1*) et permettant une diminution de la glycémie. Mais, de fait l'action de la DPP-4 ne se limite pas à son effet sur le GLP1 : c'est une enzyme ubiquitaire dans l'organisme, elle interagit dans de multiples métabolismes, soit par son action catalytique ou enzymatique – et elle a alors de très nombreux substrats comme, par exemple, le neuropeptide Y –, soit par des effets indépendants de son action catalytique – et elle a aussi de nombreux ligands comme, par exemple, l'adénosine désaminase, la fibronectine ou la cavéoline. De plus, son expression est modulée par différentes situations cliniques, par certaines maladies (diabète, syndrome métabolique) et, plus encore, par certains traitements. Ainsi, la metformine et les glitazones réduisent les taux circulants de DPP-4 et la présence des DPP-4 sur les cellules T. Quelle sera donc la résultante d'effet d'un traitement inhibant la DPP-4 lorsqu'il est prescrit dans une certaine maladie et chez des patients ayant divers traitements associés ? Est-ce qu'une des résultantes de l'effet d'un inhibiteur des DPP-4, la diminution de la glycémie, sera suffisante pour laisser envisager que ce traitement sera "globalement bénéfique" ?

L'histoire a démontré que, dans la prise en charge du diabète, chaque molécule hypoglycémiant a un profil d'effet différent et aura une résultante d'effet clinique différente. Il serait donc utile qu'avant de proposer une cible glycémique à atteindre, avec des classes d'hypoglycémians proposés dans un ordre particulier et actuellement arbitraire, chaque molécule de chaque classe soit évaluée quant à sa résultante d'effet dans le diabète avant de pouvoir être proposée. L'effet sur la glycémie et/ou l'HbA1c ne devrait pouvoir servir de critère subs-

titutif autorisant la commercialisation et donc la prescription. Cette évaluation se ferait en double aveugle contre placebo et de façon indépendante des valeurs glycémiques. Si une molécule apparaît neutre à court terme, elle pourrait ensuite être utilisée pour évaluer la valeur de l'hypothèse glycémique à plus long terme. Si une molécule apparaît bénéfique, elle deviendrait un traitement de référence de la maladie et les classes initialement neutres seraient utilisées en sus pour évaluer la pertinence de l'hypothèse glycémique.

En synthèse

On ne peut affirmer que l'abaissement de la glycémie, tant qu'elle est en deçà d'un certain seuil (peut-être 3 g/L) a une utilité clinique dans la prise en charge du diabète de type 2. Les divers traitements évalués dans le diabète de type 2 ont conduit à des résultats différents, allant d'une absence totale de bénéfice clinique jusqu'à un risque significatif d'effets indésirables parfois graves et avec parfois une augmentation des complications associées au diabète, comme la mortalité cardiovasculaire.

Au terme des multiples essais disponibles, il n'y a pas de corrélation entre la diminution de la glycémie obtenue et l'incidence des événements observés. Il y a donc un effet spécifique de chaque traitement "hypoglycémiant" dans la prise en charge des patients diabétiques et il ne devrait pas y avoir de cible d'HbA1c à atteindre qui ne tienne compte des moyens utilisés pour l'atteindre. Chaque traitement du diabète de type 2 devrait avoir été cliniquement évalué quant à sa résultante d'effet clinique, avant de pouvoir être proposé par le biais de l'autorisation de mise sur le marché à des milliers de patients sans que son effet clinique ne soit connu.

À l'aune de cette analyse, bien que l'on ne comprenne pas le mécanisme ayant

