

Traitement du diabète de type 2 : les choses peuvent-elles encore rester comme avant ?

Une étude dénommée IRIS a démontré qu'un hypoglycémiant, la pioglitazone, réduisait significativement le risque d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez des patients ayant un antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) et une résistance à l'insuline. Les résultats de cet essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, ont été publiés le 17 février 2016 dans le *New England Journal of Medicine*. Ils constituent une avancée majeure, car il s'agit de la première démonstration *a priori* valide de l'effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire d'un traitement dont l'indication et le mode de développement étaient jusqu'à présent orientés sur la diminution de la glycémie chez les patients ayant un diabète de type 2.

Alors, l'histoire du traitement du diabète est-elle enfin écrite ? Ceux qui disaient "on le savait", "je l'avais bien dit", "c'était évident" peuvent-ils maintenant justifier leurs propos ? Ou bien plutôt, l'histoire du traitement du diabète vient-elle de progresser d'une nouvelle façon ? Et quelles en sont les implications intellectuelles et pratiques ? C'est à ces questions que ce billet se propose d'apporter quelques réponses.

[On aurait pu le dire comme ça...

Ça y est, on vient enfin de démontrer que le fait de diminuer la glycémie avec un antidiabétique oral réduisait le risque d'IDM et d'AVC. C'est une première, mais elle confirme tout ce qui avait été jusqu'ici prédit, notamment sur le rôle nocif de l'hyperglycémie, sur la nécessité de fixer des cibles très basses de glycémie... En bref, "nous le savions, ça devait marcher".

[...mais il vaut mieux le dire d'une façon plus conforme à la réalité

Certes, la molécule évaluée dans l'essai IRIS est un antidiabétique oral, ou plutôt un hypoglycémiant puisqu'il s'agit de la pioglitazone. Cette molécule était commercialisée en France et prise en charge par la solidarité nationale jusqu'à ce que, le 9 juin 2011, l'AFSSAPS en suspende la commercialisation du fait d'un surrisque allégué de cancer de la vessie et jusqu'à ce que, le 20 juillet 2011, un avis de la Commission de la Transparence juge que son service médical rendu (SMR) était insuffisant. Et ce, essentiellement en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable du fait des risques d'insuffisance cardiaque, d'atteinte hépatique, d'ischémie cardiaque, d'ischémie cérébro-vasculaire, de cancers (dont les cancers de la vessie), de frac-



→ F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

BILLET DU MOIS

tures, d'œdème maculaire et de rhabdomyolyse (cf. le compte-rendu de la Commission de la Transparence). Cette molécule est néanmoins encore commercialisée et remboursée dans de nombreux pays. Cependant, si les investigateurs de l'étude ont choisi cette molécule en dépit de ses risques potentiels, ce n'est pas pour ses vertus hypoglycémiantes, mais pour son mode d'action : cet agoniste PPAR-gamma permet, en effet, d'améliorer la sensibilité à l'insuline.

Certes, la molécule utilisée est, entre autres, un hypoglycémiant, et les patients inclus avaient une résistance à l'insuline démontrée par une valeur au test HOMA-IR supérieure à 3. Mais, dans l'étude, il n'y avait pas de cible glycémique et, si l'on connaît le niveau d'HbA1c des patients à l'inclusion, on ne connaît pas le niveau auquel les patients sont arrivés sous traitement, car là n'était pas l'objectif.

Certes, compte tenu d'une résistance à l'insuline avérée, les patients inclus "pourraient" être apparentés à des diabétiques, tout au moins à des diabétiques en puissance. Mais ils ne pouvaient de fait être inclus dans l'essai que s'ils n'avaient pas de diabète, c'est-à-dire uniquement s'ils avaient une valeur d'HbA1c inférieure à 7 % (la moyenne à l'inclusion était à 5,8 %) et s'ils ne prenaient pas de traitement hypoglycémiant.

Certes, la pioglitazone est un traitement du diabète et il serait logique, étant donné son action hypoglycémiante et son mécanisme d'action améliorant la sensibilité à l'insuline, qu'elle réduise le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques, et donc que le résultat obtenu chez des patients sans diabète soit extrapolable à des patients ayant un diabète de type 2. Or, dans l'essai PROactive, conduit aussi en double aveugle contre placebo et publié en 2005 (mais cette fois chez des diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire), la pioglitazone n'avait

pas montré qu'elle pouvait réduire le risque cumulé de mortalité totale, IDM non fatal, AVC, syndrome coronaire aigu, revascularisation coronaire ou des membres inférieurs et amputation de la jambe au-dessus de la cheville (1 086 événements du critère primaire; HR: 0,90; IC 95 % [0,80-1,02]; p = 0,095).

Un effet bénéfique de cette molécule sur le plan cardiovasculaire restait toutefois possible car, en 2007, paraissait dans le *JAMA* une méta-analyse de 19 essais – dont l'étude PROactive – ayant évalué la pioglitazone (principalement contre placebo mais parfois aussi contre comparateurs actifs). Celle-ci concluait, au terme de l'analyse des données de 16 390 patients, que la pioglitazone pouvait significativement réduire le risque cumulé de décès, IDM et AVC (825 événements; HR: 0,82; IC 95 % [0,72-0,94]; p = 0,005) mais qu'elle augmentait significativement le risque d'insuffisance cardiaque sévère (339 événements; HR: 1,41; IC 95 % [1,14-1,76]; p = 0,002).

Bien... mais alors, qu'est-ce que l'essai IRIS si ce n'est l'évaluation d'un anti-diabétique oral chez des diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire? L'étude IRIS était un essai évaluant l'hypothèse selon laquelle un traitement améliorant la sensibilité à l'insuline – chez des patients ayant une résistance démontrée à l'insuline mais n'ayant pas de diabète, et ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT – pouvait réduire le risque de nouvel événement athérotrombotique. Il ne s'agissait donc pas d'un essai conventionnel dans le diabète, c'est-à-dire d'un essai évaluant une cible glycémique et/ou la sécurité d'utilisation d'un nouvel hypoglycémiant. Plus encore, cet essai évaluait d'emblée, dans son critère primaire, des événements cardiovasculaires majeurs et il a démontré l'hypothèse qu'il évaluait.

Cette étude n'a donc pas comme principe de faire reposer l'effet d'un traitement sur la diminution de la glycémie,

mais sur le mécanisme qui pourrait être à l'origine d'une augmentation future de la glycémie, c'est-à-dire la résistance à l'insuline. Elle vise le mécanisme de la maladie, la résistance à l'insuline, et non son symptôme, l'élévation de la glycémie. Pour autant, peut-on conclure qu'elle démontre que l'amélioration de la sensibilité à l'insuline chez des patients ayant une résistance à l'insuline est bénéfique sur le plan cardiovasculaire? Non. Et ce pour plusieurs raisons.

Un traitement contre placebo

Si l'étude IRIS postule que le bénéfice espéré repose sur la sensibilisation à l'insuline, elle a, de fait, évalué une seule réelle hypothèse : celle de l'effet de la pioglitazone *versus* placebo chez un certain type de patients. S'il paraît raisonnable de conclure que le bénéfice observé puisse être induit par l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, cela n'est toutefois aucunement démontré par cet essai, et ce pour plusieurs raisons, dont certaines seront avancées ci-après.

>>> Premièrement car, dans cette étude, le traitement évalué a exercé de multiples effets : diminution de la pression artérielle tant systolique que diastolique, augmentation du HDL, diminution des triglycérides... Certes, ces effets sont attribués à l'action sur la résistance à l'insuline, mais un simple antihypertenseur n'aurait-il pas apporté un même bénéfice chez ces patients ?

>>> Deuxièmement, parce qu'il n'est pas exclu qu'un autre traitement du même groupe pharmacologique, la rosiglitazone, ayant aussi un effet favorable sur la sensibilité à l'insuline, augmente le risque d'IDM. Ainsi, deux molécules ayant un même mécanisme d'action pourraient avoir des effets cliniques opposés.

>>> Troisièmement, car il existe plusieurs façons d'améliorer la sensibilité à l'insuline comme, par exemple, la diété-

tique et l'exercice physique. Or, dans un essai (l'étude Look AHEAD) ayant évalué l'effet de la diététique et de l'exercice physique sur le risque cardiovasculaire – alors que les mêmes paramètres intermédiaires (pression artérielle, glycémie, HDL, triglycérides...) variaient dans le même sens que dans l'étude IRIS, laissant aussi supposer un effet favorable sur la résistance à l'insuline – il n'y a eu aucun effet sur l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs au terme de 10 ans de suivi, et ce alors qu'étaient survenus 820 de ces événements.

Quelques biais dans l'étude

On peut aussi envisager que le résultat de l'étude IRIS soit dû au hasard, car l'étude comporte deux biais de validité interne.

>>> Le premier est le nombre de perdus de vue: 2,6 %, c'est-à-dire quasiment l'équivalent de la différence absolue de risque d'événements du critère primaire entre le groupe placebo et le groupe traité (11,8 % et 9,0 %). Or, si tous les patients perdus de vue du groupe traité avaient eu un événement du critère primaire et aucun des patients du groupe placebo, il n'y aurait pas de différence d'incidence de ces événements entre les groupes.

>>> Le deuxième est que le protocole de l'étude était construit sur une incidence de 27 % d'événements du critère primaire dans le groupe placebo, et ce afin que la puissance de l'étude soit de 90 % pour détecter une différence relative entre les groupes de 20 %. Un calcul fait à partir du nombre de patients à enrôler, tel qu'il est inscrit dans le protocole de l'étude, indique qu'il était donc attendu plus de 420 événements du critère primaire dans le groupe placebo. Or, l'incidence des événements du critère primaire dans ce groupe a, de fait, été de 11,8 %, soit 228 événements seulement. La puissance de l'étude est donc plus faible que prévu et probablement inférieure à 80 % avec, en conséquence, une

inflation du risque alpha et donc une probabilité de conclure à l'existence d'une différence alors qu'elle n'existe pas.

Ne pas brûler les étapes

Malgré les biais signalés, l'étude IRIS semble être une avancée fondamentale, notamment dans le raisonnement concernant la prise en charge thérapeutique du diabète: il se pourrait qu'un traitement adapté à la physiopathologie d'une maladie (le diabète) soit bénéfique, sans que l'on ait à se soucier de certains symptômes de cette maladie (la glycémie). Mais ne brûlons pas les étapes et ne concluons pas trop rapidement. En particulier, ne concluons pas que cette étude valide les recommandations les plus récentes – c'est-à-dire celles de 2012, concernant la prise en charge du diabète et prônant l'individualisation du traitement – et ce, pour plusieurs raisons.

>>> La première est qu'en raison des biais signalés et des évaluations préalables de la pioglitazone, les résultats de l'étude IRIS justifient d'être confirmés par d'autres essais, mais aussi d'être complétés par des analyses permettant de comprendre ce qui pourrait être à l'origine du bénéfice enregistré.

>>> La deuxième est, rappelons-le, qu'il n'est pas démontré que le bénéfice enregistré soit induit par l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

>>> La troisième est que, si les recommandations de 2012 proposent une individualisation du traitement, c'est en termes de cibles d'HbA1c adaptées à la situation clinique et non en termes d'utilisation de traitements adaptés à la physiopathologie de la maladie.

Le problème de la pioglitazone

Afin de minimiser les risques d'effets indésirables de la pioglitazone, les

patients ayant une insuffisance cardiaque de stade III à IV de la NYHA, ou ceux ayant un stade II et une altération de la fonction cardiaque, ne pouvaient être inclus dans l'étude. Par ailleurs, un algorithme de prise en charge comprenant, entre autres, une adaptation de la dose du traitement (ou du placebo) était proposé aux médecins investigateurs de l'étude en cas d'apparition de signes faisant redouter la survenue d'une insuffisance cardiaque. Ces éléments ont permis de réduire le risque d'insuffisance cardiaque sévère (51 cas dans le groupe sous pioglitazone et 42 dans le groupe sous placebo; $p = 0,35$). En revanche, la prise de poids a été nettement plus élevée (selon plusieurs critères évalués) dans le groupe sous pioglitazone par rapport au groupe sous placebo, de même que l'a été l'incidence des fractures osseuses sérieuses (99 cas *versus* 62 cas; $p = 0,003$).

Ainsi, bien qu'elle exerce un effet favorable sur le critère primaire évalué, cette molécule expose à de nombreux effets indésirables. Les auteurs concluent même que, sur 100 patients traités pendant 5 ans, le traitement évitera un IDM ou un AVC à 3 patients, mais en conduira 2 à avoir une chirurgie ou une hospitalisation pour une fracture. Cela pose donc le problème de l'applicabilité du résultat en pratique clinique. Certes, d'un côté, il y a un bénéfice clinique sur le critère primaire – les IDM et les AVC – mais, de l'autre, il y a des risques, la population a été sélectionnée et des algorithmes de prise en charge ont été utilisés afin de minimiser le risque d'insuffisance cardiaque. Plus encore, il existe un potentiel biais de validité externe: les auteurs ont ainsi indiqué qu'en raison des problèmes de standardisation du test HOMA-IR ayant servi à faire le diagnostic de résistance à l'insuline, les prélèvements sanguins des patients avaient été analysés dans un laboratoire unique central. La reproductibilité de ce test en pratique courante n'est donc pas garantie.

BILLET DU MOIS

En pratique, il est par conséquent peu probable qu'en France la pioglitazone obtienne une indication permettant de nouveau son utilisation chez des patients ayant les caractéristiques de ceux de l'étude IRIS, à supposer que le laboratoire commercialisant la molécule en fasse la demande (et ce d'autant plus qu'elle est disponible sous forme de générique). Ce résultat n'aura donc pas d'implication pour la pratique clinique quotidienne en France. Toutefois, dans les suites de l'étude IRIS, il est vraisemblable que quelques étapes psychologiques ont été franchies, de sorte que les réflexions concernant la prise en charge du diabète vont évoluer au point que cela pourrait ne plus être comme avant.

Pourquoi cela ne sera-t-il plus comme avant ?

Malgré ses limites, rappelées plus avant, il est raisonnable de conclure que l'étude IRIS constitue un événement majeur, qui complète les réflexions nées après l'étude EMPA-REG parue en octobre 2015. Celle-ci avait montré, pour la première fois, qu'une molécule ayant une action hypoglycémiante pouvait réduire la mortalité totale chez des diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire.

Dans ces deux études, la glycémie est apparue comme un paramètre accessoire. Dans l'étude EMPA-REG, le bénéfice constaté ne peut pas être attribué à la diminution de la glycémie ; dans l'étude IRIS, la glycémie n'était pas un objectif de prise en charge et les patients ne devaient pas avoir de diabète. Par

ailleurs, dans chacune d'elles, le critère garant de l'efficacité clinique semble bien être le type de molécule utilisée, et donc son mécanisme d'action particulier, dont une des résultantes est certes une diminution de la glycémie, mais dont l'effet sur la glycémie n'est pas le facteur à l'origine du bénéfice enregistré.

On comprend donc qu'à travers ces deux études, le traitement du diabète ne peut être assimilé à celui de la diminution de la glycémie, mais qu'il devient celui de l'utilisation de molécules ayant des mécanismes d'action particuliers, capables, entre autres, de faire baisser la glycémie. Toutefois, ces mécanismes d'action semblent adaptés à un certain stade du développement de la maladie diabétique et donc à sa physiopathologie spécifique qui, pour l'essentiel, est encore mal comprise.

En pratique

En peu de temps, deux essais thérapeutiques contrôlés ont contribué à modifier la façon dont il faudra probablement envisager le traitement du diabète. À la lumière de ces deux études et de 60 ans d'échec préalable dans l'évaluation des traitements du diabète, il est permis de penser que :

>>> la glycémie ne peut plus être considérée comme la cible du traitement, car elle ne semble être que le symptôme ou le marqueur d'une maladie ;

>>> le traitement du diabète nécessite que soit poursuivie une évaluation de grande ampleur, constante, avec des

molécules adaptées à la physiopathologie de la maladie : toutes les molécules à proposer devraient avoir été évaluées aux différents stades de la maladie (résistance à l'insuline sans diabète, diabète avéré en prévention cardiovasculaire primaire, diabète avéré en prévention cardiovasculaire secondaire...);

>>> il est possible que les effets neutres et/ou délétères enregistrés jusqu'ici dans les essais thérapeutiques conduits dans le diabète – et ayant évalué soit des cibles glycémiques, soit des hypoglycémiantes – résultent du fait que les molécules utilisées n'étaient pas adaptées à une physiopathologie encore imparfaitement comprise de la maladie et/ou étaient inadaptées au stade clinique de la maladie diabétique prise en charge dans ces essais ;

>>> par conséquent, les molécules hypoglycémiantes n'ayant pas été évaluées dans un essai thérapeutique contrôlé et n'ayant pas démontré de bénéfice clinique chez les diabétiques de type 2 ne devraient pas être utilisées.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.