

■ Billet du mois

Traitement du diabète de type 2 : la molécule ou la glycémie ?

“Malheureusement la nature n’a pas été assez gentille pour faire les choses aussi simples que nous aurions voulu qu’elles soient. Il nous faut affronter la complexité.”

~ Théodore Dobzhansky (1900-1975), biologiste et généticien.



F. DIÉVERT

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Il y a une vision simpliste du diabète de type 2 qui consiste à faire de la glycémie et/ou de l’HbA1c l’objectif principal de sa prise en charge par ce qui est improprement dénommé des antidiabétiques et qui sont, en l’espèce, des molécules d’action complexe et surtout multiple dont l’un des effets est la diminution de la glycémie.

■ Un bénéfice microvasculaire qui ne peut plus être admis

Il a été admis par une majorité de médecins que la diminution de la glycémie, en tant que telle, permet de diminuer les complications microvasculaires associées à la maladie diabétique (rétinopathie, néphropathie, neuropathie...). Les recommandations ont donc incité à tout mettre en œuvre pour diminuer la glycémie et atteindre des objectifs d’HbA1c. Or, force est de reconnaître que de telles recommandations conduisent à une pratique qui n’est pas suffisamment validée, voire non validée.

L’argument principal pour soutenir l’approche glucocentrée du diabète de type 2 est l’étude UKPDS. Cette étude cumule cependant tant de défauts dans sa méthode (étude ouverte avec analyse tous les 6 mois des résultats, pas de protocole statistique ou d’hypothèse préalable clairement définis, changement des critères d’évaluation en cours d’étude, changement des méthodes de mesure des critères en cours d’étude, multiples sous-groupes, multiples comparaisons...) que son résultat ne peut pas – et ne devrait pas – être considéré comme valide. Tout juste peut-il être considéré comme éventuellement indicatif.

De plus, à partir de la base de données de l’étude UKPDS, c’est-à-dire à partir de l’étude d’observation qui a été faite et non à partir de l’étude d’intervention, il a été prétendu qu’à toute diminution de 1 % de l’HbA1c est associée une diminution de 37 % des événements microvasculaires. Or, dans un essai dénommé VADT paru en 2008, nettement plus fiable sur le plan de la méthode que l’étude UKPDS, il y a eu entre les groupes comparés de façon randomisée et prospective une différence

I Billet du mois

de 1,5 % d'HbA1c et il n'y a eu aucune différence de survenue de quelque événement microvasculaire que ce soit (rétinopathie, neuropathie, néphropathie...). Plus encore, dans l'étude SUSTAIN-6 parue en 2016, comparant deux doses de semaglutide au placebo et en double aveugle, sous forte dose de semaglutide, il y a eu une diminution de 1,4 % d'HbA1c et sous faible dose une diminution de 1,1 %. Or, dans cette étude, en prenant en compte l'ensemble des patients ayant reçu le semaglutide par rapport à l'ensemble des patients ayant reçu le placebo, il y a une diminution significative des néphropathies (HR: 0,64; IC 95 % : 0,46-0,88) mais, en parallèle, une augmentation significative des rétinopathies (HR: 1,76; IC 95 % : 1,11-2,78).

Force est donc de reconnaître que le bénéfice microvasculaire de la diminution de la glycémie ne peut pas, ou ne peut plus, être une donnée validée.

Un bénéfice macrovasculaire aléatoire

Si l'argument d'un bénéfice potentiel de l'abaissement de la glycémie s'est concentré sur les événements microvasculaires, c'est qu'il a fallu reconnaître précocement que cet abaissement préconisé de la glycémie ne procure pas de bénéfice macrovasculaire, en d'autres termes, qu'il n'est pas associé à une diminution du risque de décès cardiovasculaire (CV), du risque d'infarctus du myocarde (IDM) et/ou d'AVC. Plus encore, il a été démontré que certains traitements diminuant la glycémie augmentent (tolbutamide, muraglitazar), ou pourraient augmenter (rosiglitazone), l'un de ces risques. De même, il a été démontré, par des études plus fiables que l'étude UKPDS, qu'une diminution de la glycémie peut augmenter le risque de mortalité totale et/ou cardiovasculaire : ce fut le cas dans les études ACCORD (2008) et NICE-SUGAR (2009) mais aussi, avec une fiabilité nettement

moins bonne, dans l'étude UGDP (1970) qui fut à l'origine de l'étude UKPDS.

De ce fait, en 2008, aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a demandé que chaque nouvelle molécule qui sera commercialisée dans un objectif de diminuer la glycémie chez les diabétiques de type 2 puisse démontrer qu'elle n'augmente pas le risque d'événements cardiovasculaires. C'est ainsi qu'ont été conçues des études dites de "sécurité cardiovasculaire" dont le principe consiste à randomiser des patients pour avoir soit un placebo, soit la molécule à l'étude afin de vérifier que le risque d'événements cardiovasculaires sous la molécule évaluée n'est pas supérieur de plus de 30 % à ce qui sera observé sous placebo. Un paradoxe complet dans le développement des molécules... En parallèle, et de façon dommageable, partant du principe que les traitements du diabète diminuent le risque d'événements microvasculaires, ce critère n'est pas toujours analysé dans ces essais ou, quand il l'est, c'est avec des définitions parfois différentes ne permettant pas de comparaison entre les études.

Et donc, par ce détour particulier de l'histoire d'un groupe thérapeutique, nous disposons maintenant des résultats de plusieurs essais thérapeutiques contrôlés, bien conduits et de forte puissance, qui permettent pour partie de juger de l'effet clinique des hypoglycémiant récemment commercialisés ou en voie potentielle de commercialisation.

Un synthèse quantifiée précise de ces études est difficile à faire : s'il semble en apparence que les critères évalués sont homogènes, de fait, ils ne le sont pas toujours. Ainsi, le critère primaire comprend toujours les décès CV, les IDM et les AVC mais peuvent y être ajoutés les hospitalisations pour angor instable et/ou pour insuffisance cardiaque. Ainsi, il est difficile parfois de juger – ce qui a son intérêt chez les diabétiques – si le critère IDM prend en compte ou non, et selon quelle définition, les infarctus silencieux...

Enfin, si une méta-analyse était effectuée, doit-elle considérer qu'il y a un effet classe et regrouper les résultats obtenus avec les divers inhibiteurs de la DPP-4, avec les divers agonistes du GLP-1, avec les gliflozines ?

Une analyse des résultats individuels de ces essais permet toutefois quelques conclusions :

>>> La première est que les diverses molécules évaluées n'ont le plus souvent pas comme seul effet de diminuer la glycémie : elles agissent aussi, et de façon fort diverse, sur plusieurs paramètres comme le poids, la pression artérielle, le HDL cholestérol, la fréquence cardiaque... Cela ne devrait pas surprendre. Ainsi, par exemple, la DDP-4 (dipeptidyl peptidase 4) est une enzyme ubiquitaire qui agit sur de très nombreux métabolismes et a au moins 25 substrats différents, notamment et en sus du GLP-1, l'aprotinine, la bradykinine, l'endomorphine-2, les interleukines 2 et 1-bêta, le neuropeptide Y, la substance P et quelques peptides natriurétiques. Comment dès lors envisager que l'effet d'un inhibiteur des DPP-4 puisse se résumer à celui qu'il aura sur la glycémie ? Comment ne pas envisager qu'il puisse aussi avoir un effet sur l'insuffisance cardiaque ? Les molécules dites antidiabétiques ne sont donc pas que de simples hypoglycémiantes, elles interagissent avec de nombreux systèmes enzymatiques et/ou métaboliques et la résultante de leur action clinique ne peut donc pas être prévisible *a priori*, et ne peut notamment pas être déduite de l'effet qu'elles exercent sur la glycémie.

>>> La deuxième est que, dans toutes ces études, la différence moyenne d'HbA1c entre les groupes traités et les groupes sous placebo est comprise entre 0,3 et 0,5 % (avec des extrêmes pouvant aller de 0,20 à 0,60 %). Elle est donc relativement faible, relativement homogène mais toujours significative. Il est à noter que cette différence d'HbA1c ne reflète pas parfaitement l'effet hypoglycémiant

de la molécule évaluée car les investigateurs des études sont encouragés à atteindre une cible glycémique, et donc des hypoglycémiantes peuvent être ajoutés dans les groupes contrôles. De ce fait, il est faux de dire que les traitements évalués sont strictement comparés à des placebos : ils sont comparés à des placebos ET à quelques autres hypoglycémiantes ajoutés dans les groupes contrôles en cours d'étude. Cela rend relatives toutes les conclusions faites à partir de ces études : un potentiel effet bénéfique constaté peut ainsi être spécifique à la molécule évaluée mais peut aussi résulter d'un effet délétère des traitements ajoutés en cours d'étude dans les groupes contrôles.

>>> La troisième est qu'il est actuellement difficile d'envisager qu'il puisse y avoir un effet classe parmi les différentes classes évaluées et il semble plus raisonnable de conclure que chaque molécule a des effets propres, tout au moins sur le plan cardiovasculaire.

Ainsi, parmi les inhibiteurs de la DPP-4 évalués (sitagliptine, alogliptine, saxagliptine), il n'y a pas eu de démonstration d'une diminution du risque d'événements CV, mais il a été démontré que la saxagliptine augmente le risque d'insuffisance cardiaque.

À l'inverse, l'empagliflozine, premier inhibiteur de la SGLT2 évalué, diminue le risque d'insuffisance cardiaque, la mortalité CV et la mortalité totale. Toutefois, elle ne modifie pas le risque d'IDM et d'AVC.

Parmi les agonistes du GLP-1, le lixisénatide ne modifie pas le risque d'événements CV, le liraglutide diminue le risque cumulé de décès CV, d'IDM et d'AVC, de même qu'il diminue la mortalité CV et la mortalité totale mais n'a pas d'influence sur le risque d'insuffisance cardiaque. Quant au semaglutide, il diminue le risque cumulé de décès CV, d'IDM et d'AVC, mais ne diminue ni la mortalité CV ni la mortalité totale.

Enfin, une molécule particulière, l'alglitazar, un alpha/gamma PPAR agoniste, ne modifie pas le risque d'événements CV majeurs mais aggrave la fonction rénale et augmente le risque d'hémorragies digestives.

Malgré les limites de telles études, ces observations soulèvent trois questions importantes :

- Y a-t-il un effet groupe thérapeutique ? En d'autres termes, l'effet des hypoglycémiantes sur la glycémie permet-il de déduire un bénéfice clinique homogène et proportionnel à la baisse de glycémie obtenue ? La réponse est dans le résultat des études.

- Y a-t-il un effet classe parmi les différentes classes thérapeutiques du groupe des hypoglycémiantes ? En d'autres termes, dans une classe donnée, les résultats cliniques obtenus avec ses différentes molécules et les risques associés à chacune de ses molécules seront-ils homogènes ? La réponse est aussi dans les résultats des études.

- Dans le doute quant à la réponse à apporter aux deux questions précédentes, ne faut-il pas envisager que chaque molécule proposée comme hypoglycémiant soit spécifiquement évaluée dans un essai thérapeutique rapportant ses effets cliniques macrovasculaires et microvasculaires et ses effets indésirables, avant que son emploi ne soit préconisé ?

Ces questions émergentes et majeures pour la prise en charge du diabète de type 2 expliquent que soit promue et/ou que s'installe une nouvelle vision de sa prise en charge. Et c'est ainsi que, lors des derniers mois, quatre articles importants ont reflété cette évolution.

Une remise en cause radicale des recommandations

L'article le plus critique sur la prise en charge actuelle du diabète de type 2 et sur

les concepts qui la sous-tendent est paru en septembre 2016 dans *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. Les auteurs de ce travail comparent les résultats de diverses méta-analyses, d'essais thérapeutiques contrôlés et d'une méta-analyse qu'ils réactualisent à ce qui est proposé dans les recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du diabète parues entre janvier 2006 et mars 2015. Les essais pris en compte sont ceux comparant une prise en charge intensive de la glycémie à une prise en charge moins intensive.

Ils concluent de l'ensemble des données disponibles qu'il n'y a aucune réduction significative du risque d'insuffisance rénale terminale, du risque de cécité et du risque de neuropathie clinique avec le contrôle intensif de la glycémie. En regard cependant, 100 % des recommandations affirmaient – et affirment – qu'un contrôle glycémique intensif permet de diminuer le risque de complications microvasculaires et de 77 à 100 % des recommandations proposent d'adopter un contrôle glycémique intensif afin de réduire le risque de complications microvasculaires.

La situation est plus contrastée concernant les complications macrovasculaires. L'ensemble des données disponibles ne montre pas de réduction significative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs avec le contrôle glycémique intensif, à l'exception d'une réduction exclusive de 15 % en valeur relative du risque d'infarctus non fatal, mais sans aucune réduction de la mortalité cardiovasculaire. Concernant les recommandations thérapeutiques, avant 2008 et la publication des résultats de l'étude ACCORD ayant montré qu'un contrôle glycémique intensif peut augmenter la mortalité cardiovasculaire, 47 à 59 % des recommandations indiquaient qu'un contrôle glycémique intensif réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Après la publication des résultats de l'étude ACCORD, il y a encore 21 % des recommandations qui

I Billet du mois

indiquent que le contrôle glycémique intense réduit le risque d'événements cardiovasculaires majeurs.

Un appel à de nouvelles recommandations

Un autre article d'importance est paru dans le *JAMA* le 26 janvier 2017. Il a pour auteurs Kasia J. Lipska, un endocrinologue, et Harlan M. Krumholz, un cardiologue. Ce dernier avait fait paraître en 2012, dans *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, une tribune argumentée demandant que, dans les prochaines recommandations nord-américaines pour la prise en charge des dyslipidémies, les seuils et cibles de LDL soient abandonnés et que l'on traite un risque plutôt qu'un paramètre lipidique. Et c'est ce qui fut fait dans les recommandations parues en novembre 2013 en Amérique du Nord, en tout accord, non pas avec H. Krumholz, mais avec ce qui est actuellement validé par la science.

L'esprit de l'article paru en janvier 2017 est le même et son titre est "*Est-ce que l'HbA1c est le critère pertinent pour les études dans le diabète?*".

L'argumentation est simple et peut être résumée en quelques points :

- l'objectif du traitement du diabète de type 2 est de réduire le risque de complications associées avec comme résultat d'améliorer la qualité et, si possible, la quantité de vie;

- le concept de l'utilité de la baisse de l'HbA1c, permettant l'enregistrement des traitements pour le diabète de type 2, a persisté malgré les échecs des études l'ayant invalidé;

- les résultats des essais thérapeutiques récents doivent faire évoluer la vision de la prise en charge afin qu'elle quitte une approche glucocentrique pour prendre en compte le fait que les traitements hypoglycémiant exercent des effets cliniques très différents selon les molécules;

- de ce fait, le type de molécule utilisée est d'une importance capitale dans la

prise en charge, car son effet clinique n'est pas prédit par son effet sur la glycémie. Par conséquent, il faut utiliser les traitements en fonction de leur effet clinique validé et non en fonction de leur effet sur la glycémie.

Les auteurs rappellent aussi quelques données dérangeantes.

>>> En premier, si la metformine est la molécule proposée en première intention dans le traitement du diabète, le niveau de preuve d'un éventuel bénéfice de cette molécule est très faible, car issu d'un sous-groupe de 342 patients d'une étude conduite entre 1981 et 1998... Niveau de preuve qui n'a plus rien à voir avec celui dont on dispose maintenant pour les traitements ayant été évalués dans les essais récents de forte puissance. À titre indicatif, dans les deux essais récents ayant montré un bénéfice des traitements évalués contre placebo, le nombre d'événements du critère primaire était dans un cas 3 fois plus élevé (étude EMPAREG) et dans l'autre 3,8 fois plus élevé (étude LEADER) que le nombre de patients ayant reçu de la metformine dans UKPDS...

>>> En deuxième, si les sulfamides sont des traitements recommandés en deuxième intention dans la prise en charge du diabète, on ne dispose d'aucune étude à la méthode fiable ayant évalué l'effet des molécules de cette classe dans la prise en charge du diabète...

>>> En troisième, les auteurs rappellent que si la FDA a demandé des études de sécurité cardiovasculaire pour les nouveaux hypoglycémiant, sans obligation d'évaluer les effets microvasculaires de ces molécules, c'est parce qu'elle juge qu'il y a "*un espoir raisonnable que ces traitements diminuent le risque à long terme de telles complications du fait de la diminution de l'HbA1c*". Or, les données récemment accumulées démontrent que cette assertion n'est plus valide: il n'y a pas de corrélation

entre l'effet qu'une molécule exerce sur l'HbA1c et l'effet qui sera observé sur les complications microvasculaires. À cet égard, les auteurs rappellent les données présentées plus haut concernant le sémaglutide et indiquent que, dans une étude en cours (l'étude CANVAS évaluant la canagliflozine), alors que le traitement évalué diminue l'HbA1c, il augmente aussi le risque d'amputation de la jambe et du pied.

Et déjà une évolution des recommandations

Le 24 août 2016, la Société suisse d'endocrinologie et de diabétologie validait un nouveau texte de recommandations intitulé "*Mesures visant le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré de type 2*".

Certes, ces recommandations reposent encore sur des objectifs glycémiques et précisent en exergue: "*Plusieurs études contrôlées concernant le diabète sucré de type 1 et de type 2 ont contribué à définir les objectifs d'équilibre glycémique. Ceux-ci permettent de prévenir ou de réduire les complications à long terme.*"

Certes, le traitement de première intention proposé dans ces recommandations reste la metformine et il est précisé que "*si, dans un délai de 3 mois après le début du traitement ou son adaptation, la valeur cible d'HbA1c individuelle n'est pas atteinte, le traitement doit être complété avec un ou plusieurs autres principes actifs hypoglycémiant...*" et que "*l'objectif consiste à atteindre la valeur cible d'HbA1c individuelle au cours des 3 mois suivants*". Pour cette société savante suisse, le choix du traitement doit prendre en compte l'efficacité (en termes de réduction relative de l'HbA1c), les contre-indications, le risque d'hypoglycémie, la prévention de la prise de poids, les modalités d'administration du médicament (orale ou injectable) et son coût.

Mais la grande nouveauté de ces recommandations est constituée par un paragraphe dont les termes principaux sont les suivants : “*La première question qui doit influencer le choix du traitement est la suivante : y a-t-il présence d’une maladie cardiovasculaire ? Si la réponse à cette question est oui, il faut privilégier un traitement associant metformine et un inhibiteur SGLT2 (empagliflozine) ou un agoniste du récepteur GLP-1 (liraglutide). Le choix entre l’inhibiteur SGLT2 ou l’agoniste du récepteur GLP-1 se fait en fonction de préférences que le médecin doit évaluer de façon individuelle avec le patient (administration orale ou par injection, accent mis sur la perte de poids, type d’effets secondaires, coût)...*”

Ces recommandations marquent donc, à petits pas toutefois, une évolution majeure : dans la prise en charge du diabète de type 2, si l’on est en prévention cardiovasculaire secondaire, le traitement doit se porter sur les deux molécules (et non pas classes) ayant démontré un bénéfice clinique, l’empagliflozine et le liraglutide. Cela devient le choix recommandé, pour le moment encore, en deuxième intention.

■ Avec leur complément...

On ne s’étonnera donc pas que le 16 décembre 2016 soit paru dans la revue *Circulation* un article dont le titre est “*Utilisation des inhibiteurs de SGLT2 dans les mains des cardiologues. Avec un grand pouvoir viennent les grandes responsabilités*”.

Et, quel est l’objectif de cet article ? Éduquer les cardiologues sur les

mécanismes d’action et les effets indésirables de l’empagliflozine... afin qu’ils deviennent des prescripteurs et des utilisateurs de cette molécule. En résumé, faire en sorte que les cardiologues deviennent des prescripteurs de certains traitements utiles pour les diabétiques de type 2.

■ Admettre la complexité

Ainsi, progressivement, au fur et à mesure des résultats des essais thérapeutiques contrôlés évaluant des hypoglycémifiants, ce qui a pu paraître comme une certitude (“*il faut diminuer la glycémie pour améliorer le pronostic du diabète de type 2*”) est maintenant l’objet d’un doute profond qui fait l’objet de publications dans des revues médicales de premier plan.

La méthode simple des essais cliniques a contribué à démonter la pensée simple qui régissait la prise en charge du diabète de type 2 et nous sommes maintenant face à une complexité non attendue. Tout indique, voire démontre déjà, que ce n’est pas la diminution de la glycémie qui permet d’améliorer le pronostic du diabète, ce sont certaines propriétés de certains traitements, de certaines molécules qui ont des actions multiples dont l’une est de diminuer la glycémie. La question maintenant posée est la suivante : est-ce en proposant un traitement adapté au diabète dans sa complexité physiopathologique que la maladie sous-jacente est améliorée et donc que la glycémie diminue et le pronostic s’améliore, ou est-ce parce que la glycémie diminue que le pronostic s’améliore, dans le cas où il s’améliore ? Le fait qu’il n’a pas été possible de corréliser la baisse

de la glycémie à l’amélioration du pronostic, qu’il soit micro- ou macrovasculaire, fait envisager que l’amélioration du pronostic obtenu avec certaines molécules est un effet spécifique de celles-ci, parce qu’elles sont adaptées à la physiopathologie du diabète et que l’effet sur la glycémie n’est qu’une résultante de leur action et non pas le moyen par lequel elles améliorent le pronostic du diabète. Dans le traitement du diabète, l’approche centrée sur la glycémie et la physiopathologie, qui est certes nécessaire mais insuffisante, doit maintenant laisser place à une approche uniquement guidée par les résultats des essais thérapeutiques contrôlés.

Cela n’est pas sans rappeler certains propos d’Edgard Morin (“*L’Intelligence de la complexité*”, L’Harmattan, 1999) qui résume l’esprit des articles rapportés dans ce billet : “*La complexité nous apparaît, tout d’abord, effectivement comme de l’irrationalité, comme de l’incertitude, comme du désarroi, comme du désordre. Autrement dit, la complexité semble d’abord défier notre connaissance... Chaque fois qu’il y a irruption de complexité sous forme justement d’incertitude, d’aléas, il y a une résistance très forte.*”

L’article de la revue *Circulation* incitant explicitement les cardiologues à prendre en charge le traitement du diabète de type 2 n’est-il pas un moyen pour vaincre cette résistance ?

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.