



1. Département de médecine générale, faculté de médecine de Poitiers.

2. Inserm, EPICIME, CNRS, UMR5558, Lyon.

3. Service de pharmacologie clinique et essais thérapeutiques, CHU de Lyon.

# Approche factuelle et centrée sur les bénéfices cliniques des traitements pharmacologiques des patients diabétiques de type 2

*Evidence based approach and clinical benefits of pharmacologic treatments in type 2 diabetic patients*

Rémy Bousageon<sup>1</sup>, François Gueyffier<sup>2,3</sup>

exercer 2013;110:278-86.

remy.bousageon2@wanadoo.fr

**Context.** Guidelines for the management of type 2 diabetes (T2D) often rely on low levels of evidence, not always specified, regarding drugs. "Treating to target" is the rule for glycated haemoglobin (HbA1c), blood pressure (BP), and LDL-cholesterol (LDL-c) levels. What is the existing evidence regarding these levels? Is another approach, based on global cardiovascular risk and fixed doses, possible?

**Method.** Narrative review of the literature.

**Results.** There is no clinical argument for defining target levels of HbA1c in treating T2D, and the same goes for BP and LDL-c. Conversion enzyme inhibitors in high risk patients, and statins in at least moderate risk patients have proven to reduce cardiovascular events, using fixed doses. Aspirin reduces the risk of myocardial infarction in high risk patients. Diuretics, calcium inhibitors and fenofibrate can also be useful in specific situations.

**Conclusion.** Drug treatment of T2D should rely on available clinical evidence. Fixed doses, prescribed considering the global cardiovascular risk only are preferable to the "treating to target" approach.

## Introduction

Le niveau de preuve de l'efficacité clinique, sur la morbi-mortalité, des médicaments antidiabétiques actuellement disponibles est faible. En l'absence d'études de haut niveau de preuve, les recommandations concernant l'utilisation de ces médicaments ne peuvent reposer que sur des consensus d'experts. C'est le cas de celle de la Haute autorité de santé (HAS)<sup>1</sup>, qui a néanmoins le mérite de le préciser, contrairement à celles de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD)<sup>2</sup>. En l'état des connaissances factuelles, ces consensus d'experts ne peuvent pas formuler de recommandations précises et solides<sup>3</sup>. Ils laissent donc une grande liberté au médecin dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en insistant sur l'individualisation des traitements et des objectifs, et ainsi sur la décision médicale partagée<sup>1,2</sup>. Si au premier abord cela peut paraître comme une avancée, cette souplesse masque en fait les nombreuses incertitudes qui entourent le bien-fondé du traitement spécifique du diabète

de type 2 (DT2) visant le contrôle de la glycémie et de l'HbA1c. À quoi sert d'individualiser le traitement si on ne sait rien de son efficacité clinique ?

Pourtant, ce n'est pas parce qu'aucun médicament antidiabétique n'a prouvé son efficacité clinique qu'il ne faut pas prendre en charge les patients diabétiques de type 2. D'une part, même si leur niveau de preuve d'efficacité clinique est également faible, les mesures hygiéno-diététiques sont des thérapeutiques logiques et raisonnables en prévention du DT2 et de ses complications. D'autre part, il existe des traitements pharmacologiques non hypoglycémisants qui réduisent la morbi-mortalité chez ces patients avec un haut niveau de preuve. Un changement de paradigme est nécessaire : il faut abandonner la notion de traitement pour atteindre des valeurs cible d'HbA1c, de pression artérielle (PA) ou de LDL-cholestérol (LDL-c), et s'en tenir aux preuves d'efficacité clinique disponibles.

Cet article analyse d'abord le rapport bénéfices/risques et le niveau de preuve des stratégies thérapeutiques

### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

focalisées sur les cibles d'HbA1c, de PA, et de LDL-c recommandées<sup>1,2,4</sup>. Il propose ensuite une approche fondée sur l'évaluation du risque cardiovasculaire global dont le rapport bénéfices/risques et le niveau de preuve sont optimaux.

## Rapport bénéfices/risques et niveau de preuve des approches focalisées sur une cible

### Le contrôle glycémique

Dans le cas du DT2, les recommandations thérapeutiques actuelles se focalisent sur la diminution de la glycémie/HbA1c, avec comme corollaire la prescription fréquente d'un ou de plusieurs antidiabétiques<sup>1,2,4</sup>. Cette approche est légitimée par la définition du DT2 comme étant une simple hyperglycémie chronique, celle-ci étant un marqueur de risque bien établi de surmortalité, de maladies et de handicap, tant par ses complications macrovasculaires, microvasculaires, que métaboliques<sup>5</sup>. Cette conception repose essentiellement sur des données physiopathologiques et observationnelles. Par exemple, l'analyse de Stratton et al.<sup>6</sup> a établi une relation entre la moyenne d'HbA1c des patients inclus dans l'étude UKPDS<sup>7</sup> et l'incidence des complications. Selon les auteurs, à chaque diminution de 1 % d'HbA1c est attendue une diminution de :

- 21 % pour la mortalité liée au DT2 (IC95 = 15-27 % ;  $p < 0,0001$ ) ;
- 21 % pour tout critère lié au DT2 (IC95 = 17-24 % ;  $p < 0,0001$ ) ;
- 37 % pour les complications microvasculaires (IC95 = 33-41 % ;  $p < 0,0001$ ) ;
- 14 % pour la survenue d'infarctus du myocarde (IDM) (IC95 = 8-21 % ;  $p < 0,0001$ ).

Bien que ces résultats ne démontrent pas *stricto sensu* qu'il existe une relation causale entre réduction pharmacologique de l'hyperglycémie chronique et diminution des complications (puisque'il s'agit d'une simple association), ils sont pourtant interprétés de façon erronée comme tels.

Les derniers essais visant à tester des stratégies d'intensification du contrôle glycémique visant des cibles d'HbA1c inférieures à 7 %, voire 6 % pour l'étude ACCORD<sup>8</sup>, ont invalidé ces estimations. En effet, malgré une différence de 1,5 % d'HbA1c entre les deux groupes tout au long du suivi (6,9 % vs 8,4 %), l'étude VADT<sup>9</sup> n'a pas montré de différence statistiquement significative sur la mortalité totale (RR = 1,08 ; IC95 = 0,83-1,41), la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,22 ; IC95 = 0,78-1,92), ou les IDM non fatals (RR = 0,78 ; IC95 = 0,55-1,11). Avec une différence

de 0,5 % d'HbA1c dans l'étude ADVANCE<sup>10</sup>, seul le critère « microalbuminurie » est diminué dans le groupe intensif. Les incidences des critères « rétinopathie » et « neuropathie » ne sont pas significativement diminuées par le traitement intensif, alors qu'il est admis que le contrôle glycémique diminue les complications microvasculaires en général. Enfin, l'étude ACCORD<sup>8</sup> sera arrêtée prématurément en raison d'une surmortalité cardiovasculaire et totale statistiquement significative dans le groupe traité intensivement, alors que la différence d'HbA1c entre les deux groupes est de 1,1 %. L'efficacité sur la rétinopathie sera mise en avant, mais l'effet sur la perte de vision n'est pas significatif<sup>11</sup>. De plus, l'effet sur le critère composite microvasculaire voisin de celui de l'étude UKPDS n'est pas significatif (RR = 1,00 ; IC95 = 0,88-1,14)<sup>12</sup>.

Toutes ces études confirment, en revanche, le risque important d'hypoglycémies sévères, c'est-à-dire nécessitant une assistance médicale ou l'aide d'un tiers.

Globalement, en méta-analyse, le traitement intensif de la glycémie ne réduit pas la mortalité totale<sup>13,14</sup>. Un bénéfice supérieur à 10 % peut même être exclu<sup>13</sup>. Une réduction de 15 % du risque d'infarctus non fatals est retrouvé, mais il ne se traduit pas par une diminution de la mortalité cardiovasculaire<sup>13,14</sup>. L'effet favorable sur la microalbuminurie et la rétinopathie n'a pas d'impact sur des critères « durs » comme l'insuffisance rénale terminale ou la perte de vision<sup>13-15</sup> et disparaît en analyse séquentielle, technique qui permet de prendre en compte la force de la preuve en incluant le risque lié aux données manquantes et celui de la répétition des tests<sup>13</sup>.

Enfin et surtout, pour obtenir cet éventuel bénéfice sur les complications vasculaires, il faut prendre le risque d'hypoglycémies sévères (de deux à dix fois plus fréquentes que le bénéfice observé sur les infarctus non fatals<sup>14</sup>) et même le risque d'une surmortalité suggérée par les résultats d'ACCORD<sup>8</sup>.

Comment mettre en balance les bénéfices et les risques ? Peut-on mettre sur le même plan une diminution d'incidence de la microalbuminurie et une augmentation du risque d'hypoglycémies sévères ? Le rapport bénéfices/risques d'une stratégie fondée uniquement sur le contrôle glycémique (et l'atteinte d'une valeur cible d'HbA1c) paraît incertain. Aucun des grands essais cliniques récents ne permet d'identifier clairement une cible d'HbA1c à atteindre, puisqu'ils ne montrent globalement pas de différences entre les deux groupes sur le critère de jugement principal. Le risque d'hypoglycémie et la surmortalité rendent le rapport bénéfices/risques globalement défavorable pour les cibles d'HbA1c trop basses et pour la stratégie thérapeutique utilisée dans ACCORD<sup>8</sup>.



© M&S Fotodesign - Fotolia.com

L'HbA1c, reflet d'une hyperglycémie chronique, est donc bien un marqueur de risque de complications macrovasculaires et microvasculaires en épidémiologie<sup>5,6</sup>, mais, de façon surprenante et non encore expliquée, elle ne semble pas être un bon critère de substitution pour les thérapeutiques visant à diminuer le risque de complications liées au DT2 dans les essais cliniques randomisés.

Si le contrôle glycémique peut s'envisager pour la réduction du risque d'IDM non mortels en particulier mais aussi pour la prévention des complications microvasculaires comme la microalbuminurie<sup>13,14</sup> et la rétinopathie<sup>13</sup>, il convient de la faire avant tout par des thérapeutiques le moins iatrogènes possible. Il s'agit de naviguer entre deux écueils : le risque de complications diabétiques, d'une part, et celui de la toxicité des médicaments et des stratégies intensives du contrôle glycémique, d'autre part. Sur le plan pharmacologique, même si son efficacité clinique n'est pas strictement démontrée, la metformine semble le traitement de première intention, car elle a probablement le moins d'effets indésirables graves<sup>16</sup>. Elle n'entraîne pas d'hypoglycémies ni de prise de poids. En 2013, les autres médicaments antidiabétiques ont un rapport bénéfices/risques défavorable, et leur prescription est donc à déconseiller.

En résumé, le contrôle glycémique n'apparaît paradoxalement pas comme la priorité du traitement du DT2, que ce soit pour la prévention des complications macrovasculaires ou, de façon plus surprenante, pour la prévention des complications microvasculaires. L'étude STENO-2, déjà ancienne, conforte cette idée<sup>17</sup>. Elle a évalué l'efficacité d'une approche multifactorielle avec des cibles d'HbA1c < 6,5 %, de PA < 130/80 mmHg et de cholestérolémie totale < 1,75 g/L *versus* traitements conventionnels chez 160 patients diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie et une HbA1c initiale moyenne de 8 %. Après 7,8 ans de suivi, le critère primaire composite cardiovasculaire a été réduit de façon statistiquement significatif (RR = 0,47 ;  $p = 0,008$ ). Les critères « néphropathie », « rétinopathie » et « neuropathie autonome » ont été également significativement réduits (RR = 0,39 ; 0,42 et 0,37 respectivement), mais étant donné l'approche multifactorielle on ne peut savoir à quels traitements particuliers attribuer ces résultats favorables. On note que le groupe traité avait une HbA1c finale de 7,9 % (loin des 7 % ou des 6,5 % préconisés par les recommandations) et que seules les prescriptions d'IEC, de statines et d'aspirine différaient entre les deux groupes. L'étude STENO-2 ne permet donc pas de valider l'efficacité du contrôle glycémique étant donné la multiplicité des traitements utilisés. Elle oriente en revanche vers une prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 ayant une micro-albuminurie.

Le contrôle glycémique par les antidiabétiques n'est pas la priorité du traitement du DT2, que ce soit pour la prévention des complications macrovasculaires ou, de façon plus surprenante, pour celle des complications microvasculaires.

## Le contrôle tensionnel

Chez les sujets diabétiques, les dernières recommandations françaises de la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA) préconisent une cible de PA systolique (PAS) entre 130 et 139 mmHg et une PA diastolique (PAD)  $\leq 90$  mmHg, avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) en première intention en cas de microalbuminurie<sup>18</sup>. Pour la recommandation conjointe de l'*European Society of Cardiology* (ESC) et de l'EASD, la cible est < 140/85 mmHg, avec également un IEC ou un ARA2 en première intention et, en cas de bithérapie, l'association à un inhibiteur calcique ou un diurétique<sup>4</sup>. Comme pour le contrôle glycémique, ces recommandations ne reposent pas sur des études de haut niveau de preuve. Pour ce qui est de l'hypertension artérielle (HTA), les études épidémiologiques non interventionnelles suggèrent que plus la pression artérielle est basse mieux cela vaut<sup>19</sup>. C'est une observation faite entre individus différents, à partir d'une relation linéaire et sans seuil apparent entre les écarts de niveau pressionnel et l'augmentation du risque cardiovasculaire (RCV). Cependant, cette observation ne peut pas être transposée chez un individu donné pour prédire la meilleure réduction de risque à attendre du traitement. En effet, comme pour la glycémie, une corrélation entre deux variables n'implique pas nécessairement une causalité. Pour montrer une telle causalité, il faudrait tester différents degrés de baisse tensionnelle et leur relation avec l'abaissement du risque. L'essai clinique randomisé *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) a été l'étude la plus puissante conduite pour savoir si une baisse de pression diastolique permettait de réduire d'autant plus le RCV qu'elle était importante<sup>20</sup>. Après 3,5 années de suivi, aucun critère de jugement n'a été significativement modifié. Les résultats favorables chez les 8 % de diabétiques ont été mis en avant et ont conduit à des recommandations spécifiques chez les diabétiques de type 2 (cible préconisée < 130/80 mmHg), alors qu'il ne s'agissait que d'une analyse en sous-groupe, exposant au risque de faux positifs. Les auteurs ont passé sous silence la tendance à la surmortalité totale chez les patients non diabétiques, et ont attendu cinq ans pour révéler la surmortalité très significative observée chez les fumeurs soumis à l'intensification du traitement, sans que cela conduise à des recommandations spécifiques chez les fumeurs<sup>21</sup>.

Les recommandations concernant l'intensification du traitement pour atteindre des cibles plus basses de PA chez les diabétiques reposent également sur les résultats de l'étude UKPDS 38<sup>22</sup>. Celle-ci comparait chez des diabétiques une cible de 150/85 mmHg à une cible peu exigeante de 180/105 mmHg. Dans ce groupe de référence, plus de la moitié des patients n'étaient pas traités car spontanément « contrôlés ». Le bénéfice relatif observé dans le groupe 150/85 mmHg mélange donc la comparaison des deux cibles avec le bénéfice lié au fait d'être traité ou non, par ailleurs bien établi. L'étude de comparaison de cible la plus puissante et la plus récente a été conduite par le NIH (équivalent de l'Inserm) spécifiquement chez les diabétiques : l'étude ACCORD-BP<sup>23</sup>. 4 733 patients diabétiques de type 2 à haut RCV ont reçu soit un traitement intensif de leur PA (cible de PAS < 120 mmHg), soit un traitement standard (PAS < 140 mmHg). Après 4,7 années de suivi, le critère de jugement principal (mortalité cardiovasculaire, IDM et accident vasculaire cérébral [AVC] non mortels) n'a pas été significativement réduit. Un bénéfice pour le critère AVC est possible mais au prix d'effets indésirables graves deux fois plus fréquents.

Globalement, en méta-analyse, le traitement intensif de la PA chez les sujets diabétiques de type 2 ne réduit pas la mortalité totale, ni la mortalité cardiovasculaire, ni le risque d'IDM ou d'insuffisance cardiaque<sup>24,25</sup>. Seul le critère AVC est réduit, mais, étant donné le risque d'effets indésirables graves, le rapport bénéfices/risques du traitement intensif de la PAS chez les sujets diabétiques de type 2 est incertain<sup>23</sup>.

En 2013, il n'existe aucune preuve de bon niveau justifiant une valeur d'une quelconque cible de PA chez les sujets diabétiques de type 2.

### Le contrôle du LDL-c

Les recommandations préconisent une cible de LDL-c chez les patients diabétiques < 1 g/L, voire < 0,7 g/L chez les patients ayant déjà fait un IDM ou un AVC, sans que cela repose sur des études de bon niveau de preuve<sup>4</sup>. En effet, pour ce qui est du traitement pharmacologique des dyslipidémies, aucune cible de LDL-c n'a jamais été évaluée dans un essai contrôlé randomisé (ECR)<sup>26</sup>. L'exemple des statines offre donc une base d'information très utile dans les réflexions sur les deux types de stratégie : atteinte d'une valeur cible ou doses fixes. Les statines ont été testées à doses fixes dans la très grande majorité des études de prévention cardiovasculaire. L'exception est l'étude 4S, première étude à avoir évalué l'impact d'une statine sur le RCV<sup>27</sup>.

Conduite en double aveugle contre placebo dans une population à particulièrement haut risque (prévention secondaire et hypercholestérolémie), la dose de simvastatine dans le groupe actif oscillait entre 20 et 40 mg selon la cholestérolémie sous traitement pour atteindre une cible de cholestérolémie totale < 5,2 mmol/L. L'ajustement était proposé par un centre indépendant à partir de résultats non communiqués aux médecins et aux patients. Le bénéfice observé dans cette étude était significatif sur la mortalité totale et les accidents coronariens. Toutes les grandes études ultérieures ont été conduites à doses fixes, non ajustées sur la réponse observée. Elles ont montré un bénéfice identique à celui observé dans 4S. Elles ont aussi démontré que le bénéfice était indépendant de la cholestérolémie initiale jusqu'à des niveaux très bas, et que la réduction de risque était identique chez les individus dont la baisse de cholestérolémie sous traitement était forte, intermédiaire ou modérée<sup>28</sup>. Elles permettent d'affirmer, à partir de comparaisons indirectes, qu'une stratégie à dose fixe est aussi efficace. Des doses fortes de statines ont été testées contre des doses plus faibles en prévention secondaire, montrant un gain significatif sur les accidents coronariens et cérébrovasculaires, avec une traduction faible, non significative, sur la mortalité totale, au prix d'un plus grand nombre d'arrêts de traitement pour intolérance<sup>29</sup>. Ces études ont permis d'estimer le bénéfice des doses fortes et ne constituent en rien un plaidoyer pour la recherche d'une quelconque cible. Elles étayaient au contraire le bien-fondé d'une stratégie à doses fixes, les doses étant définies par l'intensité du bénéfice recherché.

Le résultat de ces analyses n'est pas altéré dans le sous-groupe particulier des patients diabétiques. Une recherche de bénéfice associé à une réduction de cholestérolémie supplémentaire a été faite dans l'étude ACCORD-LIPID<sup>30</sup> spécifiquement chez les patients diabétiques de type 2 : ajout du fénofibrate vs placebo en plus du traitement par simvastatine. Le critère de jugement principal n'a pas été modifié après 4,7 années de suivi.

Aucune cible de LDL-cholestérolémie n'est validée par un essai clinique randomisé. L'association statine-fibrate n'a pas prouvé son efficacité à réduire le risque cardiovasculaire et doit être déconseillée.

### Traitements à doses fixes d'efficacité clinique démontrée

Les patients diabétiques de type 2 ont un RCV global augmenté, et ce d'autant plus qu'ils cumulent fréquemment d'autres facteurs de risque cardiovasculaires<sup>5</sup>.



La prise en compte de ce RCV global initial constitue une alternative à la poursuite des cibles d'HbA1c, de PA ou de LDL-cholestérolémie considérées de façon séparée. Cette approche n'est pas nouvelle mais ne semble pourtant pas s'imposer dans les recommandations internationales ni dans la pratique<sup>4</sup>. Pourtant, contrairement aux stratégies thérapeutiques fondées sur la poursuite d'une cible à atteindre, de nombreux essais cliniques randomisés ont montré le bénéfice clinique (réduction de morbidité) de certains médicaments en fonction du RCV global, et ce indépendamment du niveau de chaque facteur de risque pris isolément. Ces traitements médicamenteux sont efficaces chez les patients diabétiques de type 2 alors même qu'ils n'ont pas une HTA ou une hypercholestérolémie.

### Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Les IEC ont démontré avec un haut niveau de preuve qu'ils entraînaient une réduction de la morbidité chez les patients diabétiques de type 2. L'étude HOPE a comparé le ramipril 10 mg au placebo chez des patients diabétiques à haut RCV, mais avec une PA initiale moyenne de 140/80 mmHg<sup>31</sup>. Après 4,5 ans de suivi, la mortalité totale a été réduite de 24 %, la mortalité cardiovasculaire de 37 %, le taux d'IDM de 22 % et le taux d'AVC de 33 %. Ce bénéfice a été observé avec une réduction minimale de la PA, puisque les différences entre les groupes ramipril et placebo étaient de 1,5 mmHg pour la PAS et de 1 mmHg pour la PAD. La méta-analyse de la *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* a confirmé ces résultats<sup>32</sup>.

De plus, dans l'étude HOPE, un bénéfice sur le critère composite « complications microvasculaires » est suggéré avec une réduction de 16 % du risque de néphropathie, photocoagulation par laser et dialyse<sup>31</sup>. En méta-analyse, les IEC ont montré globalement un certain bénéfice clinique sur l'apparition ou l'aggravation de la néphropathie diabétique, même s'ils n'ont pas formellement démontré d'effet sur des critères « durs » comme l'insuffisance rénale terminale<sup>33,34</sup>. Ils auraient également une efficacité sur la rétinopathie diabétique, comme l'avait suggéré l'étude UKPDS 38<sup>22</sup>. Des résultats chez les diabétiques de type 1 vont également dans ce sens, sans toutefois que les critères « durs » comme la baisse de l'acuité visuelle ne soient modifiés<sup>35</sup>.

### Les autres traitements antihypertenseurs

Les diurétiques thiazidiques ont une certaine efficacité sur la réduction du risque d'AVC chez les patients diabétiques avec malgré tout un niveau de preuve inférieur aux IEC pour la réduction de la mortalité totale et cardiovasculaire<sup>36</sup>. Dans l'étude ALLHAT, qui

concernait des patients hypertendus (PAS moyenne initiale = 145 mmHg) avec au moins un autre facteur de risque, la chlorthalidone (qui n'est plus disponible en France) s'était montrée globalement supérieure aux autres traitements (lisinopril, amlodipine) en particulier pour le risque d'insuffisance cardiaque, y compris dans le sous-groupe des patients diabétiques<sup>37</sup>. Chez des patients diabétiques ayant une HTA confirmée (PAS moyenne initiale de 145 mmHg), l'association d'un diurétique thiazidique (indapamide) aux IEC (périndopril) a diminué la mortalité totale de 14 % et la mortalité cardiovasculaire de 18 % dans l'étude ADVANCE<sup>38</sup>.

Les inhibiteurs calciques ont également une certaine efficacité sur la réduction du risque d'AVC et d'IDM chez les patients diabétiques hypertendus mais de niveau de preuve inférieur aux IEC sur la mortalité et inférieur aux diurétiques thiazidiques sur le risque d'insuffisance cardiaque<sup>32,36</sup>.

En revanche, il n'existe pas de preuve spécifique d'efficacité chez les sujets diabétiques des autres antihypertenseurs, y compris les bêtabloquants<sup>37</sup>.

Le fait que les IEC soient efficaces sur des critères de morbidité ne signifie pas que tous les bloqueurs du système rénine-angiotensine le soient également. Cette extrapolation rapide retrouvée dans les recommandations pour la prise en charge de l'HTA des patients diabétiques n'est pas parfaitement validée<sup>4,18</sup>. En méta-analyse, les ARA2 n'ont pas prouvé leur efficacité sur des critères comme la réduction de la mortalité totale ou cardiovasculaire<sup>32,33</sup>. La seule efficacité démontrée (vs placebo) est une réduction de la néphropathie diabétique<sup>33,34</sup> sans effet sur les critères « durs » comme l'insuffisance rénale et une probable réduction du risque de rétinopathie sans efficacité sur la perte de l'acuité visuelle<sup>35</sup>.

Les IEC sont les médicaments antihypertenseurs les plus efficaces en termes de réduction de la mortalité, et des complications macrovasculaires et microvasculaires. Le niveau de preuve de cette efficacité est élevé pour les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire même en l'absence d'HTA. Les ARA2 n'ont pas le même niveau de preuve d'efficacité clinique.

### Les statines

La méta-analyse des *Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, qui a regroupé 14 ECR menés chez des patients diabétiques, a montré une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 21 %, sans efficacité certaine sur la mortalité totale (RR = 0,91 ; IC95 = 0,82-

1,01) ou cardiovasculaire (RR = 0,88 ; IC95 = 0,75-1,03)<sup>39</sup>. Il faut noter que ces résultats concernent des patients diabétiques à haut RCV, proche de 25 %, identique à celui des patients inclus dans l'étude *Heart Protection Study* (HPS)<sup>40</sup>. Ils ne sont pas transposables à des patients à RCV plus modéré. De plus, cette méta-analyse n'est pas exhaustive (par exemple, les données des études ASPEN<sup>41</sup>, portant spécifiquement sur des patients diabétiques, ne sont pas incluses). Si on se limite aux études concernant des patients diabétiques à RCV modéré (< 15 % à dix ans), trois ECR évaluant les statines vs placebo peuvent être retenus : ASPEN<sup>41</sup>, ASCOT-LLA<sup>42</sup> et CARDS<sup>43</sup> (l'étude 4D concernant des patients particuliers en hémodialyse<sup>44</sup>). La méta-analyse de ces trois ECR ne montre pas de réduction de la mortalité totale (RR = 0,86 ; IC95 = 0,69-1,08 ; données de ASCOT-LLA non incluses) ou de la mortalité cardiovasculaire (RR = 0,91 ; IC95 = 0,68-1,24), mais montre une réduction des risques relatifs d'IDM et d'AVC de 31 % et 27 % respectivement. Une réduction de la mortalité cardiovasculaire (RR = 0,84 ; IC95 = 0,72-0,98) apparaît si les patients de l'étude HPS, à plus haut RCV, sont inclus.

Ainsi, malgré les controverses qui entourent leur prescription massive en prévention primaire, et contrairement aux antidiabétiques, il existe des preuves de l'efficacité clinique des statines chez les patients diabétiques de type 2 à RCV modéré avec un taux de LDLc initial de 1,1 à 1,2 g/L<sup>45</sup>. On notera une fois encore que les dosages utilisés étaient fixes (40 mg pour la simvastatine et 10 mg pour l'atorvastatine), sans ajustement en fonction d'une cible à atteindre. La rosuvastatine n'a pas été évaluée chez le diabétique (critère d'exclusion dans l'étude JUPITER<sup>46</sup>). La pravastatine a été évaluée chez des patients japonais à RCV faible dans un essai ouvert (MEGA), mais n'a pas permis de conclure pour le sous-groupe des patients diabétiques<sup>47</sup>.

Les statines ont une place de choix dans la thérapie médicamenteuse des patients DT2 à RCV modéré, et leur niveau de preuve d'efficacité clinique est élevé pour la réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (IDM et/ou AVC), possible pour la réduction de la mortalité CV et sans preuve formelle d'efficacité sur la mortalité totale.

### Le fénofibrate

Le fénofibrate a été évalué spécifiquement vs placebo chez les diabétiques dans deux grands ECR : FIELD<sup>48</sup> et ACCORD-LIPID<sup>30</sup> (en addition à la simvastatine). Ni les critères de jugement principaux (critère composite

cardiovasculaire) ni la mortalité (totale ou cardiovasculaire) n'ont été modifiés de façon statistiquement significative. Le fénofibrate n'est donc clairement pas un traitement de première intention chez les patients diabétiques, comme c'est le cas d'ailleurs pour les patients non diabétiques. Un bénéfice cardiovasculaire qui demande confirmation a été retrouvé dans un sous-groupe de patients avec hypertriglycéridémie (> 2,04 g/L) et HDL-c bas (< 0,34 g/L)<sup>30,49</sup>.

En revanche, le fénofibrate a démontré une certaine efficacité sur la réduction du risque d'apparition ou d'aggravation de rétinopathie diabétique, mieux étayée que celle des antidiabétiques. Dans l'étude FIELD<sup>50</sup>, le critère global « rétinopathie » est diminué de 37 % (OR = 0,63 ; IC95 = 0,49-0,81) et, dans l'étude ACCORD<sup>11,51</sup>, la progression de la rétinopathie est ralentie (OR = 0,60 ; IC95 = 0,42-0,87). Comme pour les IEC, la baisse d'acuité visuelle n'est pas modifiée. De plus, un bénéfice sur le taux d'amputations est également suggéré dans l'étude FIELD<sup>52</sup>. Ces résultats, non expliqués pour le moment, montrent que le contrôle glycémique n'est pas le seul facteur à traiter pour prévenir les complications microvasculaires du DT2. Mieux encore, les traitements « non spécifiques » du DT2 comme les IEC ou le fénofibrate ont même un meilleur niveau de preuve d'efficacité sur ces critères.

Le fénofibrate peut trouver une place dans les traitements pharmacologiques des patients DT2, en particulier en cas d'intolérance aux statines, non pour son efficacité sur le risque cardiovasculaire, mais pour celle possible sur les complications microvasculaires.

### L'aspirine

Le traitement antiagrégant plaquettaire illustre encore le fait que les stratégies thérapeutiques focalisées sur des cibles ne sont pas nécessaires ni justifiées. En effet, un bénéfice de l'aspirine est possible chez certains patients diabétiques de type 2 : son rapport bénéfices/risques apparaît favorable pour la réduction du risque d'IDM chez les patients à haut RCV (> 20 % à dix ans), notamment chez les hommes chez qui une réduction de 43 % du risque d'IDM a été mis en évidence après une synthèse de six ECR<sup>53</sup>. En revanche, il semble consensuel que l'aspirine n'a pas sa place dans la prévention cardiovasculaire des patients DT2 à risque cardiovasculaire modéré (< 20 % à dix ans) et chez les patients âgés de plus de 70 ans chez qui le risque hémorragique contrebalance les éventuels bénéfices<sup>4,53</sup>.



## Conclusion

Les bénéfices d'une stratégie visant une cible d'HbA1C, comme celle d'une PA ou d'un taux de LDL-cholestérolémie ne reposent pas sur des études de bon niveau de preuve. En conséquence, leur rapport bénéfices/risques est incertain, voire défavorable. Si un traitement de la glycémie est envisageable pour un éventuel bénéfice sur les IDM non mortels et les complications microvasculaires, la metformine reste le médicament hypoglycémiant de référence, non pas parce qu'elle a prouvé son efficacité avec un bon niveau de preuve mais parce qu'elle présente le moins d'effets indésirables graves et connus. Paradoxalement, les études de meilleur niveau de preuve étayant l'efficacité clinique des traitements des patients diabétiques concernent des médicaments non hypoglycémiant, surtout les IEC et les statines. Les autres traitements ont un niveau de preuve bien

plus faible. En conséquence, au vu des données factuelles disponibles en 2013, il est justifié d'envisager une bithérapie par IEC et statines à doses fixes chez le patient diabétique ayant un RCV global au minimum modéré (> 10 % à dix ans). Pour ces patients, sous l'hypothèse d'un modèle multiplicatif sans interaction fondé sur les estimations de l'effet observé en méta-analyse, l'association IEC-statines à doses fixes permet une réduction relative du risque de près de 30 % de la mortalité cardiovasculaire, de 42 % du risque d'IDM et de 46 % du risque d'AVC, et ce indépendamment du niveau de PA ou de LDL initial, et de l'atteinte d'une quelconque cible. L'adjonction d'aspirine peut s'envisager pour les patients à haut RCV (> 20 % à dix ans), âgés de moins de 70 ans. Cette approche globale, factuelle et centrée sur l'efficacité clinique, a donc le rapport bénéfices/risques optimal et de plus haut niveau de preuve. À la médecine générale de la promouvoir.

## Résumé

**Contexte.** Les recommandations pour la prise en charge médicamenteuse du DT2 reposent sur des niveaux de preuve souvent faibles, et pas toujours précisés. Elles définissent des cibles thérapeutiques pour l'hémoglobine glyquée (HbA1c), la pression artérielle (PA) et le LDL-cholestérol (LDL-c). Sur quelles données factuelles reposent ces recommandations ? Une autre approche, fondée sur le risque cardiovasculaire global et des traitements à dose fixe est-elle préférable ?

**Méthode.** Revue narrative de la littérature.

**Résultat.** Le contrôle glycémique par les antidiabétiques n'est pas la priorité du traitement du DT2, et il n'y a pas d'argument clinique pour définir une valeur cible d'HbA1c. Il en est de même pour la PA et le LDL-c. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) chez les patients à haut risque et les statines chez ceux à risque au moins modéré ont fait la preuve de leur efficacité à doses fixes sur les événements cardiovasculaires. L'aspirine réduit le risque d'infarctus chez les patients à haut risque. Les diurétiques, les inhibiteurs calciques en cas d'hypertension et le fénofibrate en cas d'intolérance aux statines ont également montré leur efficacité sur certaines complications du DT2.

**Conclusion.** Le traitement médicamenteux du DT2 doit reposer sur les médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité clinique, à doses fixes, indiqués selon le risque cardiovasculaire global, et sans définir de valeur cible du traitement.

## Références

1. Haute autorité de santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Saint-Denis : HAS, 2013. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf).
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79. Erratum in: *Diabetes Care* 2013;36:490.
3. Conseil scientifique du CNGE. La recommandation de la HAS/ANSM intitulée « stratégies médicamenteuses du contrôle glycémique du diabète de type 2 » doit être modifiée. Disponible sur : [http://www.cnge.fr/conseil\\_scientifique/productions\\_du\\_conseil\\_scientifique/la\\_recommandation\\_de\\_la\\_hasansm\\_intitulee\\_strategie/](http://www.cnge.fr/conseil_scientifique/productions_du_conseil_scientifique/la_recommandation_de_la_hasansm_intitulee_strategie/).
4. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
5. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41. Erratum in: *N Engl J Med* 2011;364:1281.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

7. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
8. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
10. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
11. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.
12. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.
13. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
14. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
15. Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ* 2011;343:d7995.
16. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
17. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
18. Blacher J, Halimi JM, Hanon O et al. au nom de la Société française d'hypertension artérielle. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Disponible sur : <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/12/Recommandation-SFHTA-2013-Prise-en-charge-HTA-de-l'Adulte.pdf>.
19. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
21. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003;21:797-804.
22. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13. Erratum in: *BMJ* 1999;318:29.
23. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
24. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1296-303.
25. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD004349.
26. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:2-5.
27. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
28. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
29. Boussageon R, Forestier B. Efficacité des statines à haute dose en prévention cardiovasculaire secondaire. Deuxième partie : discussion et conclusion de la méta-analyse. *Médecine* 2012;8:350-4.
30. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
31. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
32. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
33. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004136.
34. Vejakama P, Thakkinian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55:566-78.
35. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.
36. Lièvre M, Gueyffier F, Ekblom T, et al. for the INDANA Steering Committee. Efficacy of diuretics and beta-blockers in diabetic hypertensive patients: results from a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000;Suppl 2:B65-B71.
37. Wright JT Jr, Probstfield JL, Cushman WC, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2009;169:832-42.
38. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
39. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
40. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.





41. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN) *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
42. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
43. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
44. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
45. De Vries FM, Denig P, Pouwels KB, et al. Primary Prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients. A meta-analysis. *Drugs* 2012;72:2365-73.
46. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
47. Tajima N, Kurata H, Nakaya N, et al. Pravastatin reduces the risk for cardiovascular disease in Japanese hypercholesterolemic patients with impaired fasting glucose or diabetes: diabetes subanalysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Atherosclerosis* 2008;199:455-62.
48. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61. Erratum in: *Lancet* 2006;368:1415.
49. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. FIELD Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-8.
50. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
51. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363:233-44.
52. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1780-8.
53. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339: b4531. Erratum in: *BMJ* 2010;340:c374.