



Faut-il mettre en doute les bénéfices du contrôle glycémique dans le diabète de type 2 ?

Editorial

A. J. Scheen

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique finalement plus complexe que le diabète de type 1, car généralement l'hyperglycémie s'intègre dans un cortège d'autres anomalies considérées comme des facteurs de risque cardiovasculaire, telles l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou l'inflammation silencieuse. Il peut entraîner des complications vasculaires multiples, de types microangiopathie (rétinopathie, néphropathie) et macroangiopathie

(coronaropathie, artériopathie carotidienne ou ilio-fémorale). La première cause de morbidité et de mortalité chez le patient DT2 est représentée par les maladies cardiovasculaires dont une insuffisance coronaire, responsable d'environ 50% des décès.

«... Aucune de ces études n'a réussi à démontrer un effet sur la mortalité totale et cardiovasculaire ...»

La grande étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a montré qu'une prise en charge plus intensive de patients DT2 nouvellement diagnostiqués par des médicaments antihyperglycémiant (sulfamides ou insuline), abaissant en moyenne le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de 7,9 à 7%, réduit significativement la survenue de complications diabétiques, en particulier de la rétinopathie et de la néphropathie. L'analyse des données épidémiologiques de cette étude a mis en évidence une corrélation incontestable entre la survenue des diverses complications diabétiques, microangiopathiques et macroangiopathiques, et le taux d'HbA_{1c} dans l'ensemble de la cohorte étudiée. Par contre, au terme de l'essai, l'intervention plus intensive n'a pas permis de réduire, de façon significative, l'incidence des infarctus du myocarde par rapport au groupe contrôle. Seul le sous-groupe, par ailleurs limité, des patients obèses qui avaient été traités par metformine a tiré un bénéfice significatif du traitement pharmacologique en termes de prévention des complications cardiovasculaires et de réduction de la mortalité liée au DT2.

Il a fallu attendre dix années après la publication de cette étude principes, en 1998, pour avoir les résultats de trois grands essais prospectifs (ACCORD, ADVANCE, VADT) analysant le rapport bénéfices/risques d'un traitement hypoglycémiant intensif chez des patients DT2, dont la plupart avaient déjà une longue histoire de DT2. Aucune de ces études n'a réussi à démontrer un effet sur la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire et les complications de macroangiopathie. Au contraire, une augmentation de la mortalité cardiovasculaire a été observée dans le groupe traité de façon (très, voire trop) intensive dans l'étude ACCORD. Ces résultats ont soulevé pas mal de polémiques et ont mené à revoir les objectifs thérapeutiques dans les nouvelles recommandations internationales. Ils ont aussi semé le doute dans l'esprit de nombre de praticiens quant à l'intérêt d'essayer de bien contrôler la glycémie chez les patients DT2.^{1,2}

En effet, au vu de ces résultats assez décevants, certains se sont mis à douter de l'intérêt d'une intensification du traitement antihyperglycémiant et à remettre en question l'utilisation croissante des différents médicaments antidiabétiques dans le but d'abaisser le taux d'HbA_{1c} pour prévenir les

Articles publiés
sous la direction du professeur



André J. Scheen

Chef de service
Service de diabétologie, nutrition
et maladies métaboliques
et Unité de pharmacologie clinique
CHU Sart Tilman, Liège, Belgique
Président de la Société francophone
du diabète (SFD)



**«... Dans ces conditions,
il ne faudrait pas tirer des
conclusions hâtives quant à
l'absence de bénéfices ...»**

complications. Nous avons eu l'occasion de discuter récemment les raisons qui peuvent expliquer les difficultés à démontrer un bénéfice d'un traitement antihyperglycémiant plus agressif chez le patient DT2, en particulier en ce qui concerne la morbi-mortalité cardiovasculaire.³ Les raisons peuvent être trouvées dans la pathophysiologie complexe du DT2 (où l'hyperglycémie n'est qu'un marqueur/facteur de risque parmi d'autres), dans le mode

d'action des médicaments antihyperglycémiant utilisés (susceptibles de provoquer des effets contre-productifs comme hypoglycémies et prise de poids), dans les caractéristiques de la population étudiée (patients avec déjà une longue histoire de DT2 et, par ailleurs, bien protégés par de multiples médicaments à visée préventive) et, enfin, dans les particularités des protocoles d'étude utilisés (essais sans doute de trop courte durée, objectif primaire de non-infériorité et pas de supériorité). Dans ces conditions, il ne faudrait pas tirer des conclusions hâtives quant à l'absence de bénéfices d'un traitement antihyperglycémiant plus intensif chez le patient DT2.

Enfin, et non des moindres arguments, il existe un lien très étroit entre hyperglycémie chronique et complications microvasculaires dont la plupart ont un impact sur la qualité de la vie mais aussi, parfois, sur le pronostic vital du patient DT2.⁴ Les essais cliniques contrôlés ont montré une réduction de la survenue ou de la progression d'une rétinopathie et d'une microalbuminurie/protéinurie. Certes, il n'existe aucune étude prospective contrôlée ayant démontré une réduction statistiquement significative des événements durs comme la survenue d'une cécité ou encore la nécessité de dialyse ou de transplantation rénale. La relative rareté de ces événements exigerait d'étudier une cohorte très importante pendant une durée prolongée pour avoir une puissance statistique suffisante. Cependant, la longue expérience clinique a clairement démontré que la situation des patients DT2 est incomparable en 2014 par rapport à ce qu'elle était dans les années 70-80. Les complications graves ont pu être évitées ou largement progressées. Si on évite les événements CV par une prise en charge globale, il conviendra de protéger les patients DT2 le mieux possible contre la survenue de complications de microangiopathie qui, même si elles surviendront à un âge avancé, n'en demeureront pas moins très handicapantes pour le patient et coûteuses pour le système des soins de santé. Et, quoi que certains puissent penser, la meilleure façon d'éviter les complications microangiopathiques passe par un bon contrôle de la glycémie, dès le début de la maladie et au long cours.

Il existe des arguments forts en faveur de la correction de l'hyperglycémie chez le patient DT2, mais en évitant des effets délétères, comme la survenue d'hypoglycémie et de prise pondérale, et en intégrant la thérapie antihyperglycémiant dans une stratégie multirisques de façon à réduire l'impact des complications liées à la maladie.

Bibliographie

- 1 Scheen AJ, Paquot N. Approche multirisque du patient diabétique de type 2: désaccord sur les valeurs-cibles suite à l'étude ACCORD. Rev Med Suisse 2010;6:1582-7.
- 2 Scheen AJ. «The lower, the better»: pas d'accord sur le rapport bénéfices/risques après «ACCORD». Rev Med Suisse 2011;7:1603-4.
- 3 Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. Diabetes Metab 2014;40:176-85.
- 4 Halimi S. Do not forget that type 2 diabetes does not only expose to cardiovascular complications. Diabetes Metab 2014;40:167-8.