

# EPILOGUE

## ... de la «mémoire thérapeutique» ...

A.J. SCHEEN (1)

Le traitement pharmacologique est une étape cruciale, et souvent indispensable, dans la pratique de l'art de guérir. Alors que chacun s'accorde à reconnaître l'apport des médicaments dans le combat contre les maladies, aboutissant à une meilleure espérance et qualité de vie des patients, le traitement pharmacologique, paradoxalement, doit faire face à des critiques diverses et affronter de nombreux détracteurs. Outre l'hiatus croissant entre le surcoût, jugé excessif, et la réelle plus-value thérapeutique de nombreux nouveaux médicaments (1), la surconsommation médicamenteuse est souvent épinglée. La rédaction de l'ordonnance représente une tâche importante de la pratique médicale et doit être mûrement réfléchie (2). Il convient, notamment, de l'épurer des médicaments inutiles et de guetter le risque, souvent sous-estimé, des interactions médicamenteuses (3).

La pharmacothérapie s'applique aussi bien aux maladies aiguës qu'aux pathologies chroniques. La prescription d'un traitement pour une maladie aiguë est sensée, si la thérapie est efficace, guérir la pathologie considérée et, une fois celle-ci éradiquée, le traitement peut être interrompu. Le prototype de cette situation est la maladie infectieuse. Au contraire, la prescription d'un traitement pour une maladie chronique s'inscrit dans la durée : généralement, le traitement est administré sans discontinuer, la vie durant. Ceci concerne de nombreux médicaments, parmi les plus prescrits en pratique courante, notamment en médecine générale. Au besoin, le traitement devra être adapté, par exemple si la maladie évolue au cours du temps ou si apparaît une contre-indication à la poursuite du médicament initialement prescrit. Si le traitement est interrompu, pour l'une ou l'autre raison, les symptômes ou signes de la pathologie sous-jacente réapparaissent rapidement. Ceci pose l'importante problématique de l'observance thérapeutique (4). C'est, notamment, le cas dans le domaine de la prévention et de la prise en charge des maladies cardio-vasculaires (5). Celles-ci, et les facteurs de risque principaux qui y conduisent (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète sucré, notamment), rentrent,

en effet, dans cette catégorie des maladies chroniques justifiant un traitement au long cours. De nombreux médicaments se sont révélés efficaces dans des études contrôlées répondant aux critères de la médecine factuelle (6).

La base de la prévention et de la prise en charge des maladies cardio-métaboliques est l'adoption d'un style de vie plus sain, avec une alimentation équilibrée, une activité physique régulière et, le cas échéant, l'arrêt du tabagisme. L'immense avantage de cette stratégie est que, contrairement à la prise d'un médicament, elle ne cible pas un seul facteur de risque et, de plus, ses effets ne s'arrêtent sans doute pas du jour au lendemain. On peut, en effet, espérer que les bonnes habitudes, une fois acquises, vont se perpétuer, devant amener un bénéfice soutenu au long cours. Ce fait vient d'être confirmé, dans une étude récente, analysant les effets à long terme d'une modification du style de vie sur l'incidence du diabète de type 2 (7). Ainsi, la «Finnish Diabetes Prevention Study» a montré une réduction de l'incidence du diabète de type 2 de 58 % après une période médiane de 4 années d'intervention hygiéno-diététique par rapport au groupe témoin. Mais, fait très intéressant, cet effet favorable s'est maintenu à distance de l'intervention, avec une réduction significative de 36 % du risque relatif de diabète de type 2 durant les 3 années de suivi ultérieur. Ainsi, donc, cette étude démontre toute l'importance des mesures hygiéno-diététiques et leur impact positif au long cours. Par ailleurs, les bénéfices à court et long termes de l'arrêt du tabac ne sont plus à démontrer.

Peut-on espérer pareil effet retardé d'une stratégie pharmacologique ? Cela ne semble pas évident si l'on en juge par les résultats d'une sous-analyse de la grande étude américaine DPP («Diabetes Prevention Program») (8). En effet, cette étude a montré que, durant les 3 années suivant l'interruption de la troglitazone (un insulinosensibilisateur de la famille des thiazolidinediones), l'incidence de diabète est sensiblement la même que celle observée dans le groupe placebo, alors que pendant le traitement médicamenteux proprement dit, une importante réduction de l'incidence de près de 75 % avait été observée avec la troglitazone par rapport au placebo. Cette observation plaide donc en faveur d'un effet protecteur éphémère du traitement

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège.

pharmacologique, qui disparaîtrait une fois la prise du médicament arrêtée.

Néanmoins, quelques observations intrigantes ont été rapportées récemment dans le domaine de la prévention des maladies cardio-vasculaires et du diabète sucré et de ses complications et ce, avec différentes approches pharmacologiques. Nous allons détailler quelque peu les résultats illustratifs de trois grandes études importantes supportant ce concept dit de la «mémoire thérapeutique», l'une avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (9), l'autre avec une statine (10, 11), enfin la dernière après une insulinothérapie intensive (12, 13).

L'étude HOPE-TOO, suivi de la célèbre étude HOPE («Heart Outcomes Prevention Evaluation») de prévention cardio-vasculaire avec le ramipril (14), a montré que la protection procurée par l'IEC pendant la période de 4,5 années de prise active du traitement en double aveugle *versus* placebo, en termes de réduction des infarctus du myocarde, des procédures de revascularisation ou des nouveaux cas de diabète, se prolongeait durant une période de 2,6 années de suivi (9). Cette différence continuait à s'observer dans le suivi (avec une réduction significative de 19 % des infarctus myocardiques, de 16 % des revascularisations et de 34 % des nouveaux cas de diabète) alors que, durant cette période, l'utilisation d'un IEC était devenue similaire dans les deux groupes de patients. Ce bénéfice soutenu fut observé indépendamment du profil de risque initial ou des traitements ancillaires des patients.

Une analyse à distance de la renommée étude 4S («Scandinavian Simvastatin Survival Study») de prévention cardio-vasculaire avec la simvastatine a apporté des observations assez similaires. L'étude 4S était une étude contrôlée en double aveugle de 5,4 années, comparant la simvastatine avec un placebo. Elle a démontré, pour la première fois, une réduction de la mortalité cardio-vasculaire et de la mortalité totale avec une statine chez des patients hypercholestérolémiques coronariens avérés. Pour cette raison, cet essai médicamenteux est considéré comme une étude essentielle qui a véritablement consacré la lipidologie clinique (15). Un suivi a été opéré après l'arrêt de l'étude proprement dite et des résultats ont été rapportés 7,4 années (10) et 10,4 années (11) après l'inclusion dans l'essai. Les différences en termes de réduction de la mortalité totale, de la mortalité cardio-vasculaire ou de la mortalité coronarienne, observées après 5 ans (fin de l'étude randomisée), se confirment au bout de 10 années de suivi. Ici, néanmoins, les différences observées après 10

ans s'expliquent entièrement par les réductions d'incidence observées durant la période active, aucune différence significative entre les deux groupes n'apparaissant si l'on limite l'analyse à la période des 5 dernières années de suivi. Il faut dire que, durant cette période, 82 % des patients initialement randomisés vers le placebo et 86 % des patients initialement randomisés vers la simvastatine prenaient un médicament hypolipidémiant, le plus souvent une statine. Les effets favorables d'un traitement par statine persistant de nombreuses années après l'intervention ont été confirmés avec la pravastatine lors du suivi de la cohorte de l'étude WOSCOPS («West Of Scotland Coronary Prevention Study») (J. Shepherd, communication personnelle).

Enfin, le même type d'observation vient d'être rapporté à propos de l'intensification du traitement insulinique et du meilleur contrôle glycémique chez le patient diabétique de type 1. En effet, la fameuse étude américaine DCCT («Diabetes Control and Complications Trial») qui avait comparé deux groupes de patients, l'un traité de façon conventionnelle (une ou deux injections d'insuline par jour) et l'autre traité de façon intensive (au moins 3 injections d'insuline par jour ou pompe portable à insuline) s'est poursuivie par l'étude observationnelle EDIC («Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications») (12, 13). L'étude interventionnelle DCCT avait montré que l'intensification de l'insulinothérapie, en diminuant le taux d'hémoglobine glyquée ( $HbA_{1c}$ ) de 9 % à 7 % environ, permet de réduire, d'au moins de moitié, la survenue et la progression des complications de rétinopathie et de néphropathie chez des patients diabétiques de type 1. La première publication de l'étude EDIC, suivi épidémiologique prospectif du DCCT (12, 16), a démontré que cet effet favorable, non seulement persiste, mais encore s'accroît au moins durant les 4 années suivant la fin du traitement intensif du DCCT, avec une diminution d'environ 80 % de la progression de la rétinopathie et de la néphropathie par rapport à l'évolution observée chez les patients traités de façon conventionnelle durant le DCCT. Cette observation est d'autant plus remarquable que la différence en termes d' $HbA_{1c}$  s'amenuisait et n'était plus statistiquement différente entre les deux groupes durant cette période de suivi. La dernière analyse de l'étude EDIC qui vient d'être publiée confirme ces résultats, mais lors d'un suivi beaucoup plus long, 17 années en moyenne (13). En effet, le meilleur contrôle glycémique obtenu, pendant les 6 premières années, avec le traitement insulinique intensif du DCCT, réduit le risque de néphropathie (microalbuminurie,

protéinurie, créatininémie > 2 mg/dl) quelque 11 années après la fin de l'étude, alors que la différence en HbA<sub>1c</sub> à ce moment n'est plus que de 0,1 % (non significative) entre les deux groupes analysés. Peut-être encore plus surprenante est la diminution, cliniquement impressionnante et statistiquement significative, de 42 % des événements cardio-vasculaires, quels qu'ils soient, et de 57 % des infarctus du myocarde non mortels, des accidents vasculaires cérébraux et de la mortalité cardio-vasculaire. Une analyse détaillée permet de conclure que l'essentiel de la protection cardio-vasculaire observée après un total de 17 ans de suivi s'explique par la réduction des taux d'HbA<sub>1c</sub> observée durant les 6 premières années de suivi, et non par de quelconques différences dans le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaires classiques ultérieurement. Ces résultats plaident donc en faveur d'une mémoire de l'hyperglycémie et, inversement, d'une «mémoire thérapeutique» visant à corriger cette hyperglycémie.

Au vu des résultats de ces trois études remarquables de prévention cardio-vasculaire, chacune pionnière dans leur domaine respectif et recourant à des moyens thérapeutiques très différents (tantôt un IEC, tantôt une statine, tantôt un traitement insulinaire intensif), il semble exister une «mémoire thérapeutique» de telle sorte que le bénéfice tiré du traitement initial se répercute à distance. Ces résultats confortent donc les observations de l'étude finlandaise d'intervention spécifiquement hygiéno-diététique (7). Il s'agit certes là d'un message important à l'intention des cliniciens de terrain, souvent confrontés à la tâche difficile, et parfois ingrate, d'essayer de maîtriser les différents facteurs de risque cardio-vasculaire. Qu'ils sachent que l'effort en vaut certainement la peine et que le rendement de l'intervention s'observera non seulement peu après l'instauration du traitement, mais qu'il pourra également persister, voire s'amplifier, à distance de celui-ci, permettant ainsi de récolter des intérêts de l'intervention initiale. Or, classiquement, l'efficacité d'un médicament est analysée au terme de l'essai clinique contrôlé sensé l'évaluer (6), sans prendre en considération un éventuel effet bénéfique au-delà de la période d'intervention proprement dite. Ces nouvelles données, plaçant pour une certaine «mémoire thérapeutique», devraient sans doute être prises en compte, par exemple pour essayer d'analyser au mieux le coût-bénéfice réel des interventions pharmacologiques de prévention cardio-vasculaire. Elles pourraient, à l'avenir, contribuer à une évaluation plus précise de la plus-value thérapeutique de certains médicaments (1).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— A propos de la plus-value thérapeutique. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 241-243.
2. Scheen AJ, Parada A, Giet D.— Conseils pour une meilleure prescription médicamenteuse. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 488-493.
3. Scheen AJ.— Interactions médicamenteuses : de la théorie à la pratique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 471-482.
4. Scheen AJ.— L'observance thérapeutique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 854-858.
5. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
6. Scheen AJ.— Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266.
7. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group.— Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 2006, **368**, 1673-1679.
8. The Diabetes Prevention Program Research Group.— Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*, 2005, **54**, 1150-1156.
9. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators.— Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes. Results of the HOPE study extension. *Circulation*, 2005, **112**, 1339-1346.
10. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, et al, on behalf of the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.— Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol*, 2000, **86**, 257-262.
11. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, et al, for the 4S Group.— Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 2004, **364**, 771-777.
12. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.— Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 381-389.
13. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.— Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2643-2653.
14. Scheen AJ.— L'étude HOPE : démonstration de la protection cardio-vasculaire du ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 835-836.
15. Scheen AJ, Radermecker RP, De Flines J, et al.— Actualités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
16. Scheen AJ.— L'après DCCT, l'étude EDIC. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 187-189.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1, Belgique.