UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ de pharmacie de Lille

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Les études cardiovasculaires dans le diabète : impact sur la prise en charge des patients et l'utilisation des traitements

---

Soutenue publiquement en visioconférence

Le 17 décembre 2020

M. Merwann Boitte

Né le 1er septembre 1993, à Lille

Membres du jury :

Président : Sergheraert Eric, Professeur des universités, faculté de pharmacie université de Lille
Assesseur : Pinçon Claire, Maitre de conférences, faculté de pharmacie université de Lille
Membre extérieur : Brongniart Robin, docteur en pharmacie, MSL chez Urgo

RESTRICTED

Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

RESTRICTED

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique

RESTRICTED

M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

RESTRICTED

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale

RESTRICTED

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique

RESTRICTED

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

RESTRICTED

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

RESTRICTED

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

RESTRICTED

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

RESTRICTED

REMERCIEMENTS

A Madame Claire Pinçon,

Je vous remercie pour votre accompagnement et vos conseils durant la rédaction et préparation de ce travail, ainsi que durant mes années à la faculté

A Monsieur Eric Sergheraert,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury. Merci pour votre disponibilité et pour vos retours sur mon travail.

A Monsieur Robin Brongniart,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse ainsi que pour ton amitié durant toutes ces années.

A ma famille et mes amis,

Ce ne sont pas les raisons qui manque, je me contenterai donc juste de vous remercier d'être là et de participer à rendre ma vie aussi belle.

A ma mère,

Merci d'être toujours là pour moi.

A Sarah,

Merci d'avoir était à mes côtés durant toutes ces belles années et merci d'avance pour celles à venir.

RESTRICTED

GLOSSAIRE

ACC = Americain College of Cardiology

ADA = Americain Diabetes Association

ADO = Anti Diabétiques Oraux

AE : Accord d'experts

AGL= Anomalie de la Glycémie à Jeun

AMM = Autorisation de mise sur le marché

AVC = Accidents Vasculaires Cérébraux

CV = Cardiovasculaire

IDM = Infarctus du Myocarde

DT2 = Diabète de type 2

CVOT = Cardiovascular Safety Outcome Trial

EASD = European Association for the Study of Diabetes

EIG = Evénement Indésirable Grave

ESC = European Society of Cardiology

EMA = European Medicine Agency

FDA = Food and Drug Administration

GAJ = Glycémie à Jeun

GLP1= Glucagon Like Peptide 1

HAS = Haute Autorité de Santé

HbA1c = hémoglobine glyquée

HDL = Lipoprotéines de Haute Densité

HGPO = Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale

HMJ = Hyperglycémie Modérée à Jeun

HPLC= Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance

HR = Hazard Ratio

iDPP4 = Inhibiteurs du dipeptidyl peptidase-4

IMC = Indice de Masse Corporelle

IC = Intervalle de Confiance

IG = Intolérance au Glucose I

IR = Insuffisance Rénale

LDL = Lipoprotéines de Faible Densité

MACE = Major Adverse Cardiac Events

RESTRICTED

NEJM = New England Journal of Medicine

NS = Non Significative

OMD = Œdème Maculaire du Diabétique

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

RCT = Randomized Controlled Trial

SC = Sous Cutané

iISGLT2 = Inhibiteur du Co-transporteur de réabsorption du glucose et Na+ dans le tube contourné proximal rénal nommé SGLT2

SU = Sulfamides Hypoglycémiants

SFD = Société Francophone du Diabète

TG= Triglycérides

RESTRICTED

Introduction 18
1 Le diabète 20
1.1 Physiopathologie du diabète (1) 20
1.2 Distinction et description des différents types de diabète 21
1.2.1 Le diabète de type 1(5) 21
1.2.2 Le diabète de type 2 (6): 21
1.2.3 Le diabète gestationnel (7) 22
1.3 Affections associées 22
1.3.1 Diagnostic (8) 22
1.3.2 L'hémoglobine glyquée (HbA1c) 24
1.4 Complications du diabète de type 2 (9) 26
1.4.1 Troubles oculaires : 26
1.4.2 Neuropathies : 26
1.4.3 Infections : 27
1.4.4 Néphropathies : 27
1.4.5 Maladies cardiovasculaires : 27
1.4.6 Mortalité liée au diabète dans le monde 32
1.1.2 Epidémiologie en France (10) 34
1.5 Les traitements du diabète 35
1.6 Stratégies thérapeutiques dans le diabète de type 2 37
1.6.1 Objectifs thérapeutiques 37
1.6.2 Prise en charge du diabète d'après les recommandations de bonnes pratiques de la HAS de 2013 (11) (dernières recommandations publiées officiellement). 38
1.6.3 En monothérapie : 39
1.6.4 En bithérapie : 40
1.6.5 En trithérapie (grade AE des recommandations de la HAS) : 40
1.7 Impact économique du diabète 42
1.7.1 Dans le monde 42
1.7.2 En France 44
2 Evaluation du lien entre la prise en charge du diabète et ses complications macro et micro vasculaires 45
2.1 Contexte 45

RESTRICTED

2.2 Etudes sur l'intensification de la prise en charge du diabète 48
2.2.1 L'étude University Group Diabetes Program – UGDP (14) 48
2.3 L'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (15) 51
2.4 Les études ayant établi les standards actuels : VADT, ACCORD et ADVANCE 57
2.4.1.1 VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) (17) 58
2.4.1.2 ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) (19) 61
2.4.1.3 ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (18) 63
2.5 L'impact des études évaluant l'intensification de la prise en charge du diabète 66
3 Les études de type CVOT 69
3.1 Les Glitazones (20) 69
3.1.1 Actos®, la Pioglitazone (22) (23) 70
3.1.2 L'alerte sur les glitazones (24) 74
3.1.3 Avandia®, la Rosiglitazone (25) 74
3.1.4 Impact des études sur les glitazones 76
3.2 Directives de la FDA (27) 77
3.2.1 CVOT (Cardiovascular safety Outcome Trial). (27) 77
3.3 Les CVOT réalisées 79
3.3.1 Les insulines 80
3.3.1.1 Les CVOT des insulines 80
3.3.2 Les Gliptines 83
3.3.2.1 Les CVOT des Gliptines 83
3.4 Les SLGT2 85
3.4.1.1 Les CVOT des gliflozines 86
3.4.1.2 Effet cardioprotecteur des Gliflozines 88
3.5 Les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 88
3.5.1 Les CVOT des analogues du GLP-1 89
3.5.2 Effet cardioprotecteur des analogues du GLP-1 92
3.6 Conclusion 92
3.7 Impact sur les recommandations de la prise en charge du diabète 93
3.7.1 Impact des CVOT sur les recommandations dans la prise en charge du diabète 93
- European Society of Cardiology (ESC), 2016 93

RESTRICTED

- Canadian Diabetes Association (CDA) (43), 2016 94
- Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie(44) (SSED), 2017 94
- Italian Society of Diabetes (SID) (45), 2016 94
- American Diabetes Association (ADA) (46),2016- 2017 95
- Consensus ADA/EASD de 2018 (47) 95
- Consensus d'experts American College of Cardiology (ACC) novembre 2018 (48) 96
- Guideline de l'European Society of Cardiology (ESC) août 2019 (49) 96
- Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) en 2019 (50) 96

Note de cadrage de la HAS sur la « Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 » (51) 97

3.8 Changement des recommandations de la FDA (52) 97

4 Conclusion 99

RESTRICTED

Table des figures

Figure 1 : Repères diagnostiques et définition du trouble hyperglycémique. 23
Figure 2 : Evolution du diabète dans le monde 29
Figure 3: Estimation du nombre total d'adultes (20 à 79 ans) vivant avec le diabète en 2019 (Atlas du diabète 2019) 30
Figure 4 : Nombre de décès liés au diabète chez les adultes (20 à 79 ans) par âge et par sexe en 2019 32
Figure 5 : Carte mondiale représentant le pourcentage de personne décédées des suites d'un diabète avant 60 ans en 2019 33
Figure 6 : Total des dépenses de santé dues au diabète chez les adultes (20 à 79 ans) vivant avec le diabète 42
Figure 7 : Total des dépenses de santé dues au diabète (USD) chez les adultes (20 à 79 ans) vivant avec le diabète en 2019 43
Figure 8: Recrutement et répartition des patients dans l'étude UGDP 49
Figure : 9 Illustration de l'étude UKPDS 51
Figure 10 : Orientation du choix thérapeutique, après échec de la metformine en monothérapie d'après le consensus ADA/EASD 2018 95

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Liste des facteurs de risques reconnus par les autorités 25
Tableau 2 : Résumé des cas de diabète et leur projection dans 25 ans 31
Tableau 3 : Nombre d'adultes (20 à 79 ans) vivant avec un diabète selon la classification par niveau de revenu de la Banque Mondiale en 2019, 2030 et 2045 31
Tableau 4: Les traitements antidiabétiques Les traitements présents dans le tableau ci-dessous ne sont pas tous pris en charge en France. 35
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des différentes études sur le risque cardiovasculaire et diabète 47
Tableau 6 : Récapitulatif des résultats d'UKPDS 55
Tableau 7 : Récapitulatif des résultats de VADT 60
Tableau 8: Récapitulatif des résultats d'ADVANCE 62
Tableau 9: Récapitulatif des résultats d'ACCORD 64
Tableau 10: Résumé des résultats des études de la partie 1 65
Tableau 11 : Résumé des résultats des études de la partie 1 phase d'extension 66
Tableau 12: Résumé des résultats des études de la partie 1 72
Tableau 13: Résumé des résultats des études de la partie 1 76
Tableau 14 : Récapitulatif des CVOT des insulines 82
Tableau 15: Récapitulatif des CVOT des iDPP4 84
Tableau 16: Récapitulatif des CVOT des iSGLT2 87
Tableau 17: Récapitulatif des CVOT des GLP-1 91

RESTRICTED

Introduction

Le diabète est une pathologie chronique grave caractérisée par une hyperglycémie chronique pouvant être mortelle. C'est une pathologie pour laquelle il existe beaucoup de traitements efficaces et bien tolérés, ce qui en fait une pathologie chronique avec une faible mortalité aiguë quand on a accès aux traitements. Cependant, même avec une prise en charge thérapeutique adéquate et équilibrée, le diabète a un réel impact sur la vie des patients. Il réduit l'espérance de vie des personnes touchées et impose une surveillance quotidienne. Le diabète demeure un facteur de risque de nombreuses autres pathologies, notamment les pathologies cardiovasculaires. (1)

En 2019, on dénombrait plus de 460 millions de personnes diabétiques dans le monde et ce nombre devrait atteindre 578 millions en 2030 et 700 millions en 2045. Ainsi, c'est une pathologie qui concerne une large partie de la population mondiale et qui, par le mode de vie des pays développés, en touchera encore d'avantage dans l'avenir (2) (3).

La prise en charge thérapeutique du diabète est un enjeu de santé publique majeur pour de nombreux pays et son impact est crucial aussi bien sur le plan sanitaire qu'économique. Ceci en fait un domaine thérapeutique stratégique pour les soignants, les autorités et les industriels. Il y a donc de ce fait de nombreuses recherches menées pour améliorer les connaissances sur la maladie et sa prise en charge.

L'arsenal thérapeutique du diabète s'est appuyé pendant de nombreuses années sur la combinaison metformine / insuline principalement, ainsi que des molécules anciennes aujourd'hui génériquées qui ont prouvé leur efficacité dans la gestion de la glycémie. Pour les nouvelles molécules, il s'agit donc d'apporter un bénéfice supplémentaire par rapport à ces traitements de référence et de prouver une sécurité au moins équivalente.

Parmi les sujets actuels de recherche portant sur le diabète, nombreux sont ceux explorant les interactions du diabète et sa prise en charge vis-à-vis des évènements cardiovasculaires. Parmi ces recherches, certaines ont prouvé que les pathologies cardiovasculaires représentent une part importante de la mortalité des patients diabétiques (4). Il y a plusieurs années, il a été

RESTRICTED

prouvé qu'un contrôle du diabète, de ses paramètres, de ses complications et du traitement mis en place améliorait la survie des patients.
En parallèle, certains essais cliniques avaient mis en évidence un risque cardiovasculaire accru chez des patients qui avaient reçu certains traitements tels que le Médiator® (benfluorex) ou l'Avandia® (rosiglitazone) qui se sont révélés être de véritables scandales sanitaires.

De tels événements ont bien évidemment soulevé beaucoup de questions autour de ce que nous pensions savoir des liens entre le diabète et le risque d'événements cardiovasculaires associé, poussant les autorités du médicament, telle que la FDA, à imposer aux industriels des recherches plus approfondies sur le risque cardiovasculaire associé aux traitements anti-diabétiques.

Dans une première partie, nous exposerons les caractéristiques du diabète, sa physiopathologie et les complications cardiovasculaires associées, ainsi que la prise en charge thérapeutique de cette pathologie. Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux études centrées sur la prise en charge intensive du diabète et son influence sur le risque cardiovasculaire des patients. Enfin, dans une troisième partie, nous établirons une revue rétrospective des études de sécurité cardiovasculaire dans le diabète, évaluant la sécurité d'une molécule spécifique, et les changements qu'elles ont apportées à la prise en charge du diabète.

RESTRICTED

1 Le diabète

1.1 Physiopathologie du diabète (1)

Le diabète est une maladie métabolique grave caractérisée par une hyperglycémie chronique, définie par une concentration anormalement élevée de glucose dans le sang, supérieure à 1,16 g/L à jeun ou à 2,00 g/L le reste du temps.

Cette hyperglycémie se déclare lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (diabète de type 1), ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit (diabète de type 2).

L'insuline est une hormone protéique sécrétée par les cellules bêta des îlots de Langerhans, elle a pour effet une régulation métabolique des glucides, des protéines et des lipides en augmentant l'absorption du glucose dans le sang, les cellules adipeuses, hépatiques et musculo squelettiques. Ce glucose sera ensuite transformé en glycogène ou triglycérides qui serviront de réserve d'énergie aux cellules. En l'absence de cette hormone, le glucose reste dans le sang et s'accumule, causant une hyperglycémie.

L'hyperglycémie a pour symptômes aigus une fatigue/somnolence, une irritabilité, une forte soif et une envie d'uriner. Hormis ces symptômes, une hyperglycémie n'a pas de conséquences graves à court terme. Cependant, de manière chronique, elle met en péril la vie des sujets atteints en augmentant notamment les risques de problèmes rénaux, cardiaques, ophtalmique et/ou infectieux.

RESTRICTED

1.2 Distinction et description des différents types de diabète

1.2.1 Le diabète de type 1(5)

Également appelé diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile, il se caractérise par une production insuffisante d'insuline dans l'organisme, puis par une non-production d'insuline à la suite de la destruction des îlots de Langerhans. Le diabète de type 1 est une pathologie auto-immune où les anticorps du patient sont responsables de la destruction des îlots de Langerhans. La cause de la destruction des îlots de Langerhans n'est pas connue mais elle se fait par un mécanisme immunologique. Il n'existe pas de manière de la prévenir. Elle a majoritairement lieu durant l'enfance, mais il arrive que cette pathologie se déclare à un âge plus important pouvant aller jusqu'à 30 ans ou plus. Une administration quotidienne d'insuline devient nécessaire pour les personnes présentant un diabète de type 1 pour réguler leur glycémie. Sans traitement, les personnes malades souffriront d'hyperglycémie chronique. Ces injections se font de nos jours par voie sous cutanée plusieurs fois par jour. Il est également possible pour les patients d'utiliser des pompes à insuline pour alléger le fardeau des injections. Faute de pouvoir accéder à de l'insuline, leur survie est compromise. Le risque principal du diabète de type 1 non traité est l'hyperglycémie. Les symptômes sont notamment les suivants : émission d'urine et soif excessive, faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue. Due à l'insulinodépendance qu'il crée, le diabète type 1 est souvent vu comme la forme sévère de diabète, en l'absence de traitement il est mortel en quelques mois.

1.2.2 Le diabète de type 2 (6):

Également appelé diabète non insulinodépendant ou diabète de l'adulte, il résulte de l'utilisation inefficace de l'insuline par l'organisme, le corps continue de produire de l'insuline mais ce dernier est devenu « résistant » à ses effets. Le diabète de type 2 représente la majorité des patients diabétique (90 %). Les symptômes peuvent être similaires à ceux du diabète de type 1, mais ils sont souvent moins marqués ou absents. Aussi, la maladie peut rester non diagnostiquée pendant plusieurs années, jusqu'à ce que des complications existantes soient constatées (hyperglycémie, troubles rénaux etc). Le diabète de type 2 survient essentiellement chez les adultes d'âge mûr mais peut également survenir à un âge plus jeune, voire même pendant l'adolescence. Au début de la maladie, du fait de l'absence de

RESTRICTED

réponse à l'insuline, le corps en augmente la production jusqu'à épuisement. Le diabète de type 2 insulino-résistant peut alors devenir insulino-dépendant.

1.2.3 Le diabète gestationnel (7)

Le diabète gestationnel est une affection provisoire qui survient pendant la grossesse, et il est associé à un risque à long terme de diabète de type 2. L'affection est présente lorsque la glycémie est supérieure à la normale mais néanmoins inférieure aux seuils fixés pour le diagnostic du diabète. Les femmes présentant un diabète gestationnel sont plus exposées au risque de complications pendant la grossesse, comme c'est aussi le cas pour leur nourrisson. Le dépistage du diabète gestationnel s'effectue lors des examens prénataux, et non par la déclaration de symptômes.

1.3 Affections associées

L'intolérance au glucose (IG) et l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ) sont des affections transitoires entre une glycémie normale et un diabète (notamment de type 2), bien que la transition ne soit pas inévitable. Les personnes présentant une intolérance au glucose ou une HMJ sont davantage exposées au risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral.

Pour la suite de notre analyse, nous allons surtout nous focaliser sur les patients atteints d'un diabète de type 2. Cette forme étant la plus répandue (90 %) et celle ayant le plus de complications cardiovasculaires, cela est grandement lié aux facteurs de risques associés à cette pathologie.

1.3.1 Diagnostic (8)

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang), pour cela trois méthodes sont possibles et, en l'absence d'hyperglycémie sans équivoque, chacune doit être confirmée un autre jour par la répétition d'une de ces trois méthodes. Le patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes :

RESTRICTED

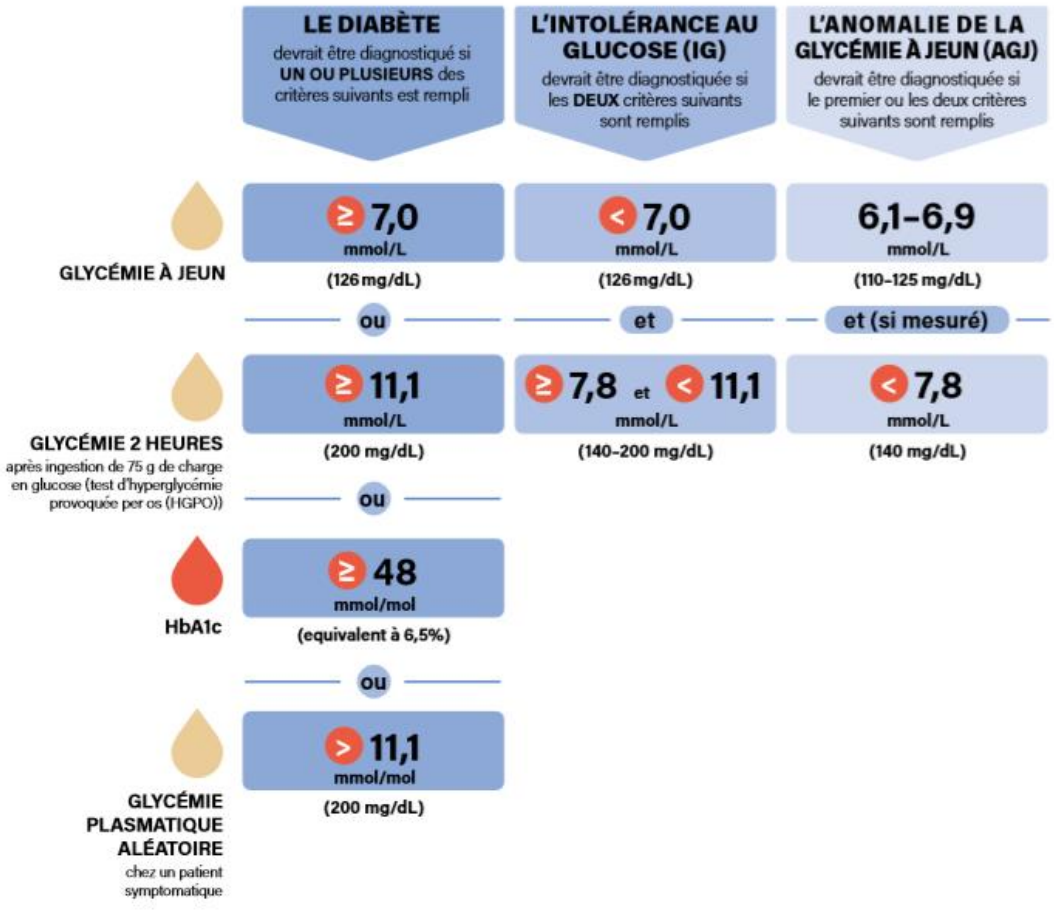
- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 mg/dL ou 7mmol/L.

- Glycémie à la 2ème heure d'une HGPO (Hyperglycémie Provoquée par voie Orale selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau) supérieure ou égale à 200 mg/dl ou 11,1 mmol/L.

- Glycémie à un moment quelconque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200 mg/dl ou 11,1 mmol/L.

- Une hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure à 48 mmol/mol à n'importe quel moment.

Figure 1 : Repères diagnostiques et définition du trouble hyperglycémique.



Atlas du diabète 2019

RESTRICTED

Les valeurs normales de glycémies sont inférieures à 100 mg/dl à jeun et inférieures à 140 mg/dl à la deuxième heure d'une HPGO.

Aussi il existe un groupe intermédiaire de sujets dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant pas aux critères diagnostiques du diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux (Figure1) :

- Si la glycémie à jeun est comprise entre 100 et 125 mg/dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/L) on parle d'Anomalie de la Glycémie à Jeun (AGJ)
- Si à la 2ème heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 140 et 199mg/dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/L) on parlera d'IG.

L'IG et l'AGJ ne sont pas des entités cliniques en elles-mêmes mais des facteurs de risque d'un futur diabète ou maladies cardiovasculaires.

1.3.2 L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir un reflet de la glycémie moyenne de manière rétrospective. C'est la donnée principale pour suivre le traitement d'un patient diabétique. Sa valeur permet la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques, on l'exprime souvent en pourcentage d'HbA1c.

Ce suivi de l'équilibre glycémique est déterminé par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

L'hémoglobine glyquée est issue de la glycation de l'hémoglobine au cours d'un épisode d'hyperglycémie prolongée. La glycation est une réaction non enzymatique au cours de laquelle le glucose se lie aux protéines de manière irréversible. Plus l'exposition au glucose est longue et d'un niveau important, plus la glycation sera importante et donc plus le pourcentage d'Hb1Ac sera important. Ceci permet d'établir une corrélation entre la glycémie moyenne et le pourcentage d'HbA1c.

Un patient non diabétique a une Hb1Ac d'environ 5,5 %. On considère que l'HbA1c d'un patient diabétique bien équilibré doit être aux alentours de 7 %. Au-delà, il existe un risque accru de complications micro et macro vasculaires. Ainsi, on considère que 1 % d'Hb1Ac cause une augmentation relative de 30 % de complications microvasculaires.

RESTRICTED

L'Hb1Ac est un marqueur rétrospectif de la glycémie des deux à trois derniers mois. Il permet d'évaluer et réadapter si besoin les traitements. On considère qu'un pourcentage supérieur à 7,5 % est un facteur de risque cardiovasculaire.

L'Hb1Ac sert de critère principal à la majorité des études pivot des traitements antidiabétiques. C'est un excellent moyen de comparer l'efficacité de deux traitements. De cette manière, ce critère est reconnu comme le paramètre standard actuel dans l'évaluation des traitements antidiabétiques. Facteurs de risque du diabète de type 2 (6)

Le diabète de type 2 est causé par une résistance à l'insuline aboutissant à la pathologie. Les patients sont donc qualifiés « d'insulino-resistant ». Cette résistance est fortement liée à un surpoids, c'est pourquoi la prévalence du diabète est plus grande chez les populations avec un IMC important.
L'insulino-résistance est également favorisée par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Les études épidémiologiques ont mis en évidence qu'un âge avancé, une mauvaise alimentation, la sédentarité et le tabagisme sont des facteurs augmentant le risque de développer cette pathologie.

Tableau 1 : Liste des facteurs de risques reconnus par les autorités

• Être âgé(e) de 40 ans ou plus • Avoir un proche (parent, frère ou sœur) atteint de diabète du type 2 • Appartenir à un groupe ethnique à risque élevé, par exemple être d'origine autochtone, latino-américaine, asiatique, sud-asiatique ou africaine • Avoir des antécédents d'intolérance au glucose ou d'anomalie de la glycémie à jeun • Être atteint d'une maladie du cœur • Être atteint d'apnée obstructive du sommeil	• Avoir des antécédents d'utilisation de glucocorticoïdes • Avoir des antécédents de diabète gestationnel • Avoir une tension artérielle élevée • Avoir un taux de cholestérol élevé • Avoir un excès de poids spécialement au niveau de l'abdomen • Présenter des signes de complications du diabète, comme des dommages aux yeux, aux nerfs ou aux reins

RESTRICTED

1.4 Complications du diabète de type 2 (9)

Le diabète de type 2 est une maladie chronique et, sans une prise en charge adaptée, les complications du diabète sont nombreuses et peuvent impacter le pronostic vital des patients. Les complications aiguës sont responsables de la mortalité et des hospitalisations en urgences :

- Une glycémie anormalement élevée peut mettre la vie en danger en déclenchant :
    - Une acidocétose diabétique, elle consiste en une acidité du sang causée par l'accumulation de corps cétoniques.
    - Un coma hyperosmolaire
- Une glycémie trop basse peut provoquer une crise épileptique ou une perte de conscience. Cela peut se produire lorsque le patient n'adapte pas son traitement à son alimentation ou à son activité physique, ou si la posologie d'un antidiabétique était trop élevée.

Les complications chroniques du diabète sont nombreuses et ont un fort impact sur la qualité de vie des patients. Pratiquement toutes les parties du corps peuvent souffrir d'un diabète mal contrôlé. Ainsi, on dénombre plusieurs formes de complications, énoncées ici.

Les principales complications sont :

1.4.1 Troubles oculaires :

Ce sont les complications les plus courantes du diabète, elles consistent en une détérioration progressive de la vision, pouvant aller jusqu'à la perte totale. L'hyperglycémie entraîne une destruction progressive des cellules photoréceptrices de la macula au niveau de la rétine via un processus inflammatoire. On parle alors d'œdème maculaire du diabétique (OMD).

1.4.2 Neuropathies :

On note que 40 % à 50 % des patients développeront des neuropathies dues à une mauvaise circulation sanguine. Les patients ressentent des picotements, des pertes de sensibilité et des douleurs dans les extrémités des doigts et des pieds. Ces neuropathies peuvent également atteindre les nerfs qui contrôlent la pression sanguine, la digestion, le rythme cardiaque et les organes sexuels.

RESTRICTED

1.4.3 Infections :

Une glycémie élevée et la fatigue pouvant être causée par la pathologie causent une hausse du risque infectieux. Ces infections touchent principalement la peau, les gencives et les voies respiratoires. Une glycémie élevée ralentit également le processus de cicatrisation, cela peut causer des infections récalcitrantes dans les plaies. Les infections comme le pied diabétique sont des infections fréquentes. Les neuropathies et les infections peuvent aboutir à des gangrènes et des amputations.

1.4.4 Néphropathies :

Les reins sont constitués de nombreux minuscules vaisseaux sanguins qui forment un filtre dont le rôle est d'éliminer les toxines et déchets du sang. Comme le diabète cause des troubles vasculaires, les petits vaisseaux des reins peuvent en être affectés au point d'entraîner une détérioration progressive des reins qui se manifestera par divers problèmes, allant de l'insuffisance rénale à la maladie rénale irréversible. Notons que l'hypertension participe aussi considérablement à la néphropathie.

1.4.5 Maladies cardiovasculaires :

Les maladies cardiovasculaires sont la raison principale de décès chez les patients diabétiques. Elles sont responsables d'environ 50 % de l'ensemble des décès et entraînent un grand nombre de handicaps. En moyenne, les diabétiques de type 2 meurent jusqu'à 8 ans plus tôt que les non-diabétiques, et cette surmortalité est principalement liée aux maladies cardiovasculaires. Un taux élevé de glucose dans le sang contribue à la coagulation du sang, rendant les diabétiques de type 2 plus susceptibles d'avoir une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébrale par rapport à la population générale :

- Le risque de crise cardiaque chez les patients diabétiques est similaire à celui observé chez des personnes ayant déjà eu une crise cardiaque.
- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont deux fois plus fréquents chez les hypertendus diabétiques que chez les patients seulement hypertendus.
- Le risque d'amputation d'une jambe est 15 à 40 fois plus élevé chez les diabétiques que dans la population générale.
- Le risque d'athérosclérose est deux à quatre fois plus élevé chez les diabétiques que chez les non-diabétiques.

RESTRICTED

Une partie du risque cardiovasculaire lié à IG et au diabète est indiscutablement liée à leur association avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension, le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL-C), le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et le tabagisme.

Les modifications de l'hygiène de vie qui améliorent le contrôle de la glycémie, par exemple la perte de poids, les modifications du régime alimentaire et l'augmentation de l'activité physique sont également susceptibles d'améliorer ces autres facteurs de risque cardiovasculaire.Epidémiologie

Le diabète est reconnu depuis des années comme un problème majeur de santé publique. Le nombre de patients diabétiques était de 108 millions en 1980 et a quadruplé depuis, pour atteindre 463 millions de personnes dans le monde en 2018 soit 9.3 % de la population mondiale âgée de 20 à 79 ans. On estime que 79,4 % d'entre elles vivent dans des pays à faible niveau socio-économique.

Il y a dix ans, en 2010, on projetait que 438 millions de personnes dans le monde seraient atteintes de diabète en 2025. Il ne reste plus que cinq ans avant que cette échéance n'arrive, mais cette prévision a déjà explosé (25 millions de cas en plus). Ce chiffre continue d'augmenter de manière importante chaque année, le diabète est une pathologie surtout présente dans les pays développés. L'avancée du développement de certains pays avec une population très importante comme la Chine, l'Inde ou le Brésil augmente ce chiffre de manière significative chaque année.
D'après les estimations de 2019, on pense que 578,4 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans d'ici 2030 et que 700,2 millions d'ici 2045 vivront avec un diabète (Figure 1). Cette hausse mondiale fait de cette pathologie l'un des plus grands problèmes de santé publique dans le monde.

RESTRICTED

Figure 2 : Evolution du diabète dans le monde

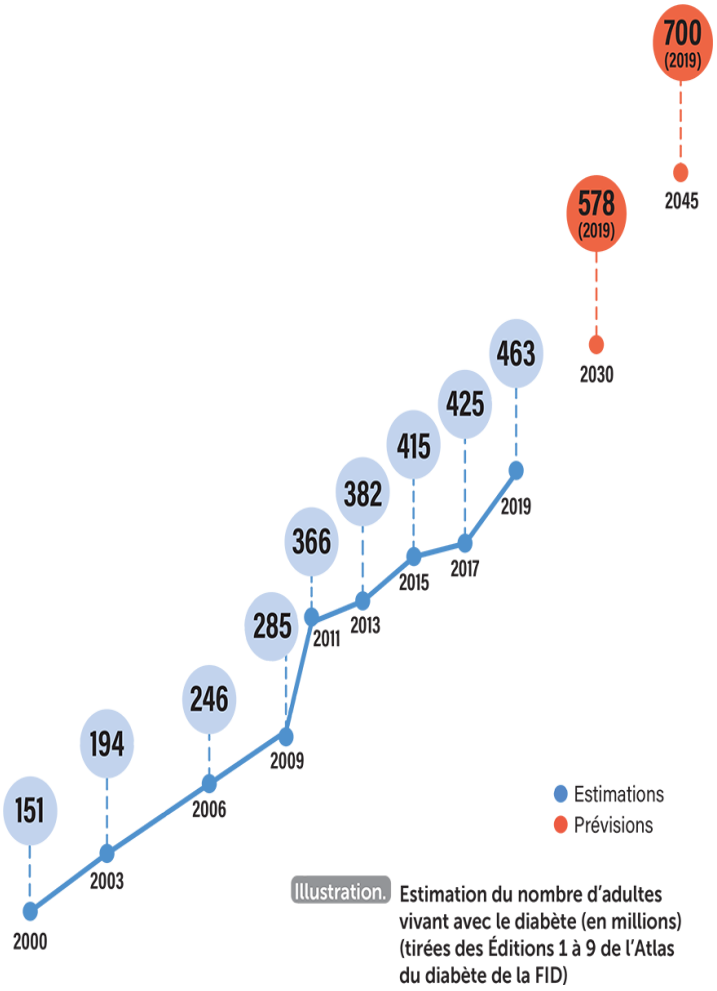
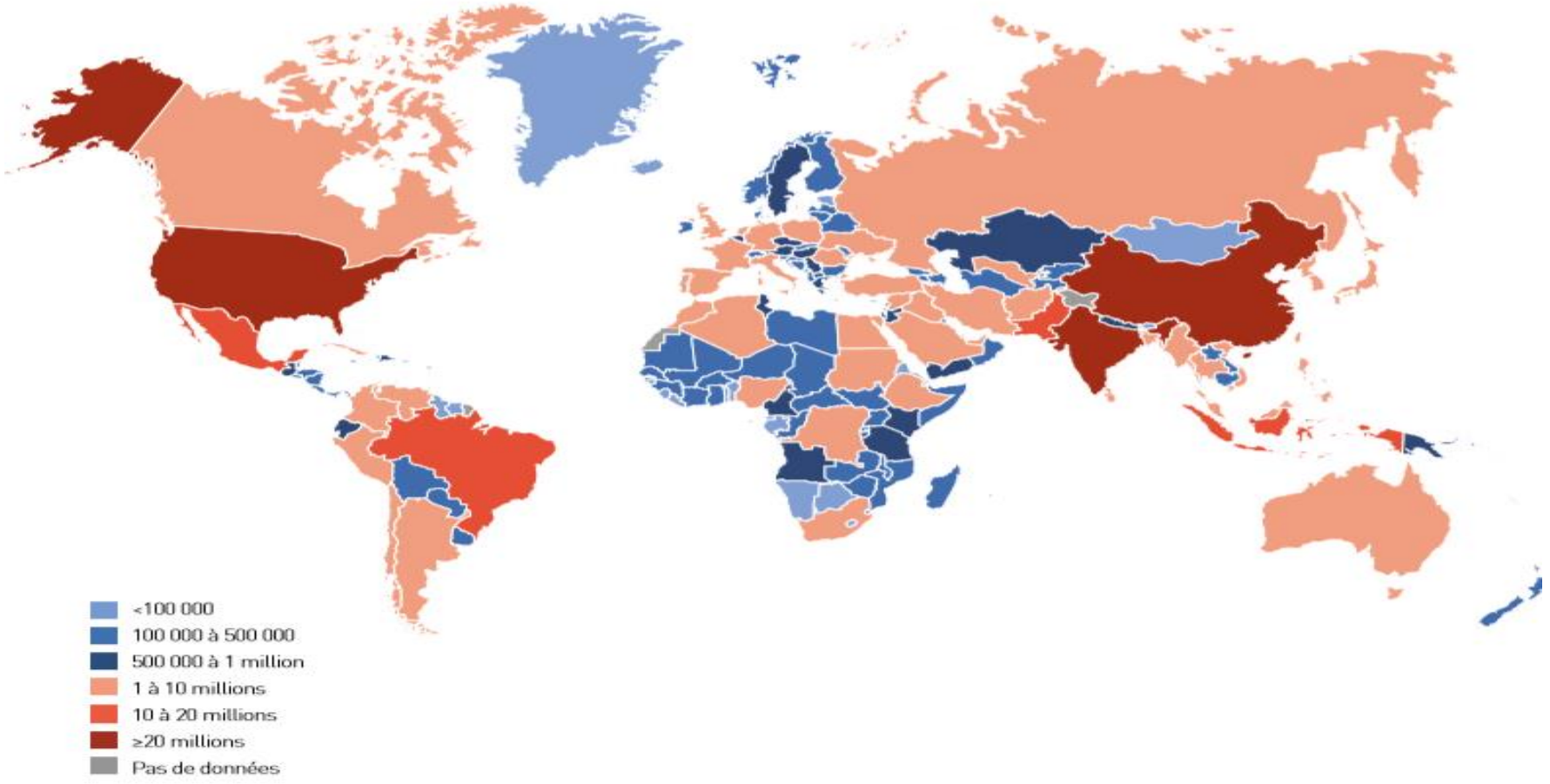


Illustration. Estimation du nombre d'adultes vivant avec le diabète (en millions) (tirées des Éditions 1 à 9 de l'Atlas du diabète de la FID)

Atlas du diabète 2019

RESTRICTED

Figure 3: Estimation du nombre total d'adultes (20 à 79 ans) vivant avec le diabète en 2019 (Atlas du diabète 2019)



Atlas du diabète 2019

RESTRICTED

Tableau 2 : Résumé des cas de diabète et leur projection dans 25 ans

En bref	2019	2030	2045
Population mondiale totale	7,7 milliards	8,6 milliards	9,5 milliards
Population adulte (20 à 79 ans)	5,0 milliards	5,7 milliards	6,4 milliards
Diabète (20 à 79 ans)			
Prévalence	9,3 %	10,2 %	10,9 %
Nombre de personnes vivant avec le diabète	463,0 millions	578,4 millions	700,2 millions
Nombre de décès dus au diabète	4,2 millions	-	-
Dépenses totales de santé pour le diabète[i]	760,3 milliards USD	824,7 milliards USD	845,0 milliards USD

Atlas du diabète 2019

Si cette projection s'avère vraie, en 2045, 700 millions de personnes vivront avec un diabète. Cela représentera plus de 10 % de la population mondiale de 20 à 79 ans et un impact colossal sur les dépenses de santé estimées à près de 850 milliards de dollars. Le diabète figure déjà parmi les principaux problèmes de santé mondiale et sa rapide expansion surtout dans les pays en voie de développement est un problème majeur pour l'avenir.

Tableau 3 : Nombre d'adultes (20 à 79 ans) vivant avec un diabète selon la classification par niveau de revenu de la Banque Mondiale en 2019, 2030 et 2045

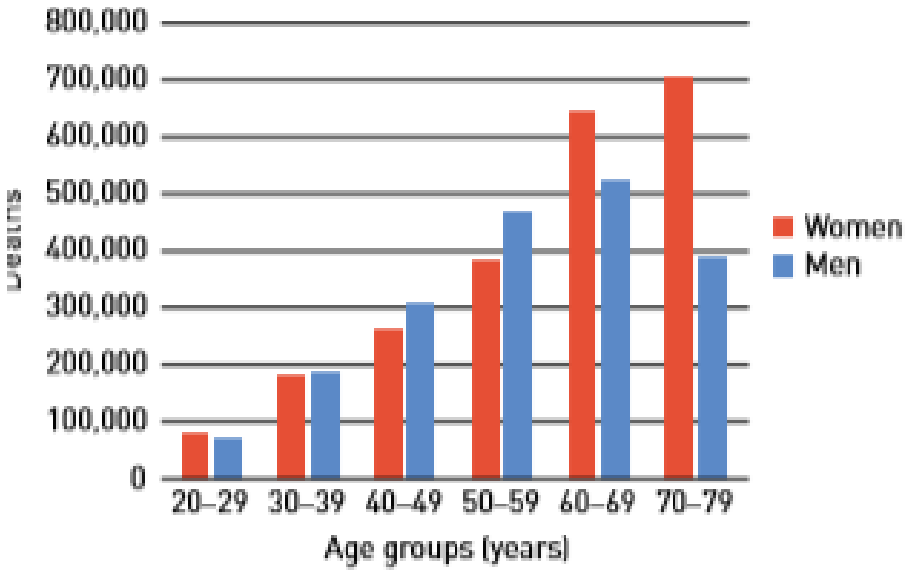
	2019		2030		2045	
Classification par niveau de revenu de la Banque Mondiale	**Prévalence du diabète (%)**	**Nombre de personnes vivant avec le diabète (millions)**	**Prévalence du diabète (%)**	**Nombre de personnes vivant avec le diabète (millions)**	**Prévalence du diabète (%)**	**Nombre de personnes vivant avec le diabète (millions)**
Pays à revenu élevé	10,4 (8,6–13,3)[i]	95,2 (78,7–120,9)	11,4 (9,4–14,3)	107,0 (88,3–134,4)	11,9 (9,8–14,8)	112,4 (92,2–139,2)
Pays à revenu intermédiaire	9,5 (7,6–12,3)	353,3 (280,1–455,3)	10,7 (8,4–13,7)	449,6 (353,0–576,7)	11,8 (9,0–15,0)	551,2 (422,7–705,2)
Pays à faible revenu	4,0 (2,8–6,7)	14,5 (10,0–24,3)	4,3 (3,0–7,1)	21,9 (15,2–36,4)	4,7 (3,3–7,8)	36,5 (25,8–60,2)

i Les intervalles de confiance de 95 % sont indiqués entre parenthèses.

Atlas du diabète 2019

1.4.6 Mortalité liée au diabète dans le monde

Figure 4 : Nombre de décès liés au diabète chez les adultes (20 à 79 ans) par âge et par sexe en 2019



Atlas du diabète 2019

Le diabète et ses complications sont responsables de plus de 4,2 millions de morts en comptant les morts directes, celles liées à une glycémie supérieure à la normale, ainsi qu'au risque accru de maladies cardiovasculaires. C'est l'équivalent d'un décès toutes les huit secondes dans le monde. D'après les estimations, le diabète est lié à 11,3 % des décès dans le monde, toutes causes confondues. Près de la moitié (46,2 %) des décès liés au diabète dans la tranche d'âge 20 à 79 ans concernent les moins de 60 ans, autrement dit la population active (Figure 3).

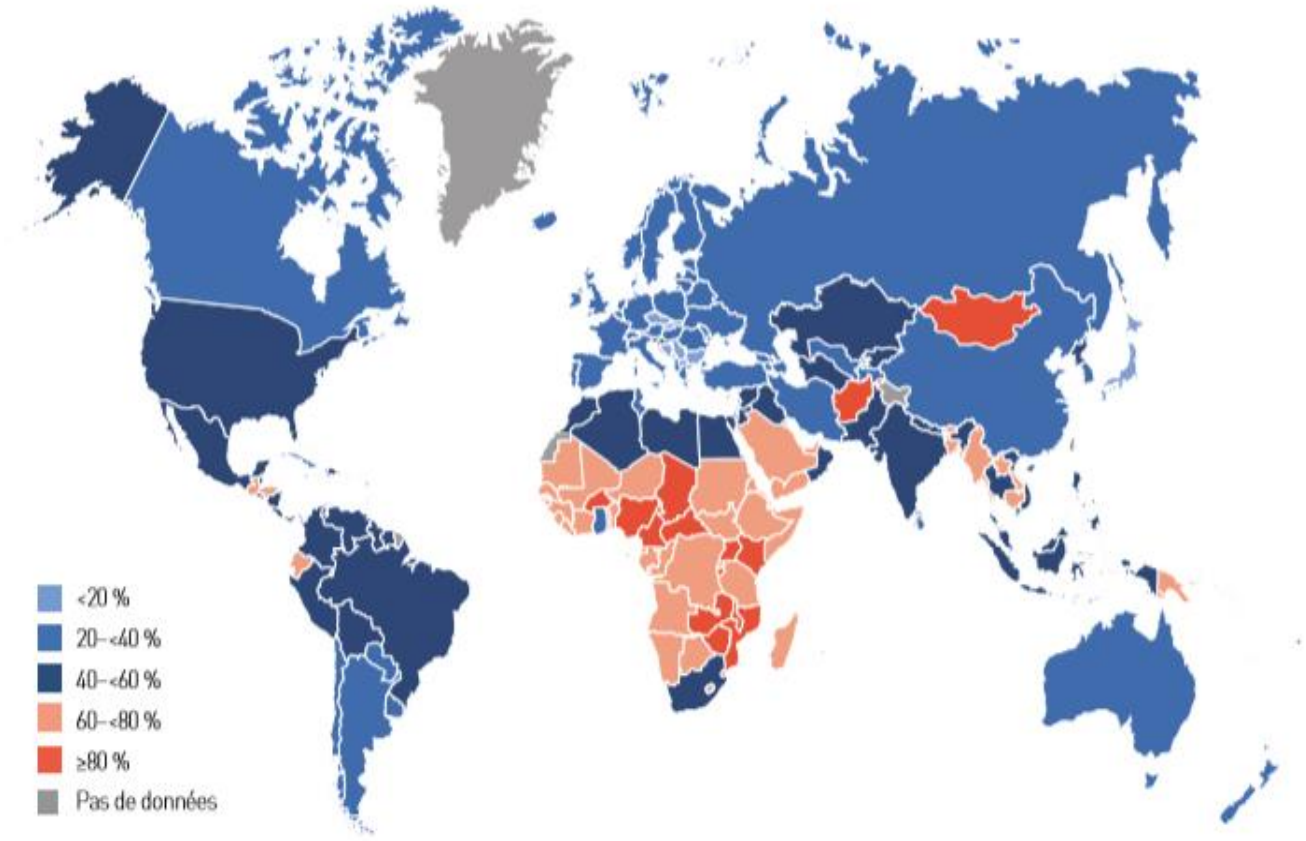
La glycémie commence à influer sur la morbidité et la mortalité même avant que soit atteinte la valeur seuil de diagnostic du diabète. Le diabète et une glycémie supérieure à la normale sont conjointement responsables de nombreux décès, dont un grand nombre pourrait être évité.

En plus d'être une importante cause de décès, le diabète est aussi responsable de nombreuses comorbidités telles que la survenue de cécité, d'insuffisance rénale, d'amputation des membres inférieurs et d'autres conséquences à long terme qui affectent sérieusement la qualité de vie. Ces complications sont principalement dues à sa non ou mauvaise prise en charge.

Les complications du diabète ont de graves effets sur les personnes qui en souffrent et leurs proches.

Ces chiffres font du diabète l'une des causes principales de morbi/mortalité dans le monde.

Figure 5 : Carte mondiale représentant le pourcentage de personne décédées des suites d'un diabète avant 60 ans en 2019.



Atlas du diabète 2019

1.1.2 Epidémiologie en France (10)

D'après Santé Publique France, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement était estimée à 4,7 % en 2013 et a été actualisée à 5,0 % en 2016. Un pic de prévalence se situe entre 75 et 79 ans, atteignant 20 % des hommes et 14 % des femmes. Cette prévalence ne cesse d'augmenter depuis 1985. Elle a augmenté de 5,1 % par an sur la période 2006-2009 et de 2,4 % par an sur la période 2009-2013. Il s'agit essentiellement de diabète de type 2.
Le nombre de patients diabétiques traités pharmacologiquement en 2016 est estimé à environ 3,3 millions de personnes, selon une analyse des registres digitaux français, 95,2 % des patients diabétiques sont de type 2 soit environ 3,128 millions de personnes.

La mortalité liée au diabète est élevée en France. En 2009, plus de 34 600 décès ont été rapportés comme liés au diabète, soit 6,3 % de l'ensemble des décès survenus. Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont les premières causes de mortalité chez les patients diabétiques de type 2. Sur une population évaluée à 2,2 millions de patients diabétiques de type 2 traités (France métropolitaine) en 2007, un effectif de 367 000 patients avait un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde (prévalence : 16,7 %), 306 000 patients un antécédent de revascularisation coronaire (prévalence 13,9 %), 139 000 patients un antécédent d'insuffisance cardiaque (prévalence 6,3 %), 110 000 patients un antécédent d'accident vasculaire cérébral (prévalence 5,0 %).

Ces pathologies sont mentionnées dans 60 % des certificats de décès de personnes diabétiques entre 2001 et 2005, soit environ 2 décès sur 3 sont attribuables aux MCV chez les patients diabétiques de type 2. A 50 ans, un patient diabétique de type 2 a perdu 6 ans d'espérance de vie en moyenne par rapport à un patient non diabétique. Cette différence de survie est attribuable majoritairement (60 % des cas) à la mortalité cardiovasculaire.

1.5 Les traitements du diabète

L'arsenal thérapeutique permettant la prise en charge du diabète est très large et regroupe des traitements ayant tous des avantages et des inconvénients

Tableau 4 : Les traitements antidiabétiques Les traitements présents dans le tableau ci-dessous ne sont pas tous pris en charge en France.

Classe	Molécules	Effets princeps	Avantages	Inconvénients
Biguanides	Metformine	Diminution de la production hépatique de glucose	• Pas d'hypoglycémie • Pas de prise de poids • Faible coût	• Intolérance digestive • Acidose lactique
Sulfamides	Glibenclamide Gliclaziede Glimépiride Glipizide	Augmentation de l'insulinosécrétion	• Faible coût	• Risque d'hypoglycémie • Prise de poids • Risque CV
Glitazones	Pioglitazone	Augmentation de la sensibilité à l'insuline	• Pas d'hypoglycémie • Meilleure durabilité • Protection CV ?	• Prise de poids • Risque insuffisance cardiaque • Fracture • Cancer de la vessie ?

Gliptines	Sitagliptine Saxagliptine Vidagliptine Linagliptine Alogliptine	Potentialisation de l'insulinosécrétion Inhibition de la sécrétion de glucagon	• Pas d'hypoglycémie • Pas de prise de poids • Bonne tolérance	• Coût important • Risque de pancréatique • Insuffisance cardiaque
Gliflozines SLGT2	Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine	Inhibition de la réabsorption de glucose (glucosurie)	• Pas d'hypoglycémie • Perte de poids • Sécurité CV	• Infection • Déplétion volémique
GLP-1	Liraglutide Dulaglutide Exénatide Lixisénatide	Potentialisation de l'insulinosécrétion Effet de satiété	• Pas d'hypoglycémie • Perte de poids	• Pancréatite
Insuline Rapide	Analogues Humaines	Similaire à l'insuline endogène	• Efficacité • Similarité biologique	• Prise de poids • Hypoglycémie
Insuline Basale	Glargine Detemir	Modification de l'insuline	• Efficacité • Similarité biologique	• Prise de poids • Hypoglycémie

Tous ces traitements régulent la glycémie en limitant ainsi les complications éventuelles chez les patients. Ils ont aussi des effets sur d'autres paramètres physiologiques comme le poids, la pression artérielle ou des fonctions du métabolisme.

1.6 Stratégies thérapeutiques dans le diabète de type 2

1.6.1 Objectifs thérapeutiques

Les complications micro- et macrovasculaires du diabète sont fréquentes et graves. Toutefois, elles peuvent être retardées, voire évitées, grâce à un bon contrôle du niveau glycémique et par la prise en charge des facteurs de risques associés tels que surpoids, hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme et sédentarité.

L'objectif du traitement dans le diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique correct : contrôle de l'HbA1c et contrôle des facteurs de risque associés. L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires font, l'un et l'autre, partie intégrante du traitement du diabète de type 2 :

- L'objectif à court terme est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire).
- L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

L'amélioration des symptômes passe par un meilleur contrôle de la glycémie, on essaie de maintenir le plus possible la glycémie des patients dans un intervalle de glycémie normale (1g/l à jeun et 1,4 g/l deux heures après un repas).

1.6.2 Prise en charge du diabète d'après les recommandations de bonnes pratiques de la HAS de 2013 (11) (dernières recommandations publiées officiellement).

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique, et leur application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge.
Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux sera débuté.

L'objectif du contrôle glycémique doit être individualisé selon le profil du patient.
Il convient :

- D'expliquer le choix de l'objectif et de s'accorder avec le patient dans le cadre d'une éducation thérapeutique ;
- D'encourager la personne à atteindre et maintenir son objectif individualisé ;
- De mobiliser les moyens thérapeutiques recommandés pour atteindre la cible d'HbA1c, notamment les mesures hygiéno-diététiques ;
- De réévaluer l'objectif et/ou les moyens :
    - Si les effets secondaires (dont les hypoglycémies et la prise de poids) ou les efforts fournis altèrent sensiblement la qualité de vie ;
    - Si le profil clinique du patient se modifie ;
- D'informer la personne ayant une HbA1c au-delà de l'objectif fixé qu'une diminution de l'HbA1c vers sa cible thérapeutique s'accompagne de bénéfices pour sa santé.

Pour les patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si le taux d'HbA1c est supérieure à 7 %.

Cas particulier pour les patients diabétiques de type 2 :

- Dont le diabète est nouvellement diagnostiqué ;
- ET dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans ;
- ET sans antécédents cardio-vasculaires.

Un objectif inférieur ou égal à 6,5 % est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques.

En cas d'échec Une cible de 8 % ou moins est recommandée :

- Avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ;
- OU avec des complications macro vasculaires évoluées ;
- OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et les patients pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoquerait des hypoglycémies sévères.

Selon les recommandations du traitement du diabète de type 2 de la HAS, mises à jour en 2013 lors qu'un traitement antidiabétique est nécessaire il est recommandé de prescrire :

1.6.3 En monothérapie :

Il est recommandé de prescrire la **metformine** en première intention lorsqu'elle est tolérée et non contre indiquée.

En cas d'intolérance ou contre-indication, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant en surveillant la prise de poids et les événements d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, d'autres alternatives sont possibles :

- Repaglinide si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de son administration à chaque repas (demi-vie courte) ;
- Inhibiteurs des alphaglucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante.
- Le profil de patients qui pourraient bénéficier des inhibiteurs de la DPP-4 est proche de ceux pouvant bénéficier des inhibiteurs des alphaglucosidases. Cependant il n'y a pas suffisamment de recul sur leurs effets à long terme. Par ailleurs, ces molécules ne sont pas remboursées en monothérapie. Pour ces raisons, les inhibiteurs de la DPP-4 ne peuvent être utilisés en monothérapie que lorsqu'aucun autre traitement oral ne peut être proposé, après avis d'un diabétologue. Le patient doit être informé de l'absence de remboursement.

Pour les patients dont l'objectif est un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5 %, la monothérapie doit reposer sur la metformine. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les inhibiteurs des alphaglucosidases peuvent être envisagés. Si l'objectif n'est pas atteint malgré cette monothérapie, l'objectif doit être redéfini avec un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 7 %.

1.6.4 En bithérapie :

Si monothérapie par metformine :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint (écart supérieur à 1 % de l'objectif) malgré une monothérapie par metformine (ou autres si contre-indiquée), l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant est recommandée en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant ou d'échec de la bithérapie orale :

- Association metformine + insuline ;
- Association metformine + analogues du GLP-1 si IMC ≥30 kg/m2ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

Si monothérapie par sulfamides hypoglycémiant :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint (écart supérieur à 1 % de l'objectif) malgré une monothérapie par sulfamides hypoglycémiant, il recommandé d'utiliser :

- Association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases,
- Association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4.

Ou possiblement, surtout en cas d'échec de bithérapie orale :

- Association sulfamide hypoglycémiant + insuline ;
- Association sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC ≥30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par Repaglinide, inhibiteurs des alphaglucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4 (metformine et sulfamide hypoglycémiant non tolérés ou contre-indiqués), il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie.

1.6.5 En trithérapie (grade AE des recommandations de la HAS) :

Si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- Association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases ;
- Association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4.

Si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- Association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline ;
- Association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC ≥ 30 kg/m2ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- Association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline ;
- Association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante

La quadrithérapie ne se justifie pas en général.

L'insulinothérapie :

L'instauration d'une insulinothérapie est l'objet d'une discussion avec le patient (et/ou son entourage) dans le cadre de l'éducation thérapeutique. Elle doit être accompagnée et idéalement précédée d'une autosurveillance glycémique, et fera l'objet d'un apprentissage.

Elle nécessite la définition d'objectifs glycémiques clairs, la réalisation d'une autosurveillance glycémique, l'adaptation des doses d'insuline afin d'atteindre les objectifs glycémiques, la connaissance des moyens de prévenir et de corriger les hypoglycémies et la réalisation adéquate de l'injection d'insuline.

Les recommandations de la HAS ne précisent pas de spécifications particulières pour les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

Il existe dans d'autres pays des recommandations pour la prise en charge des patients diabétiques de types 2 à haut risque cardiovasculaire.

En conclusion, le traitement antidiabétique n'a plus pour unique objectif de traiter la glycémie mais aussi de prévenir au maximum ses complications micro et macro vasculaires.

1.7 Impact économique du diabète

1.7.1 Dans le monde

En plus d'une mortalité précoce et d'une diminution de la qualité de vie due aux complications, le diabète fait également peser un poids économique considérable sur les pays, sur les systèmes de santé ainsi que sur les patients vivant avec le diabète et leurs familles. Le diabète et ses complications sont responsables d'un impact important sur l'économie du système de soins et l'économie mondiale en général. Le coût annuel direct du diabète dans le monde est estimé à plus de 700 milliards de dollars en 2019, ce qui le place dans les pathologies engendrant le plus de dépenses.

La Fédération Internationale du Diabète (FID) estime que les dépenses de soins de santé mondiales consacrées au diabète ont plus que triplé entre 2003 et 2013 sous l'effet de l'augmentation du nombre de diabétiques et de la hausse des dépenses liées au diabète par habitant.

D'après l'OMS, l'un des éléments qui contribuent à cette augmentation est la hausse des dépenses liées aux spécialités pharmaceutiques utilisées pour traiter les diabétiques, notamment les nouveaux traitements contre le diabète de type 2 et les analogues de l'insuline. Mais malgré cette hausse du coût des traitements antidiabétiques, le coût de prise en charge ne représente qu'une partie mineure des dépenses liées à la maladie. La prise en charge des complications est responsable de la majeure partie des dépenses liées au diabète. Parmi ces complications, celles liées aux risques cardiovasculaires représentent la majeure partie des dépenses. (12)

Figure 6 : Total des dépenses de santé dues au diabète chez les adultes (20 à 79 ans) vivant avec le diabète

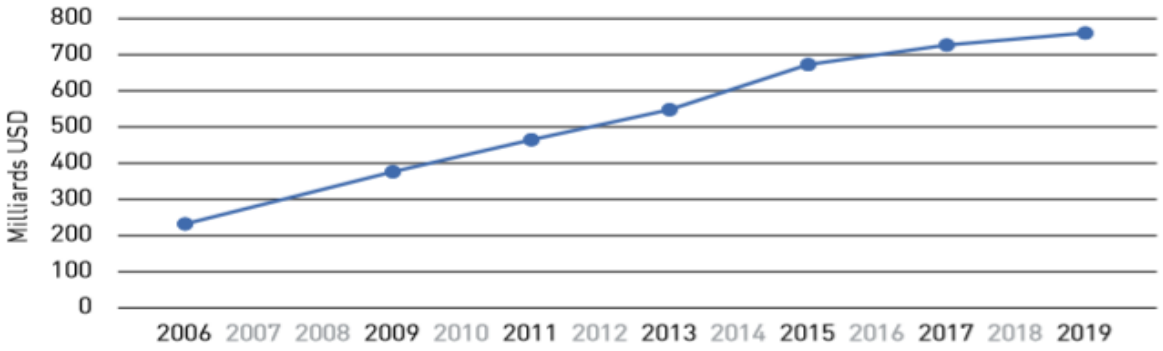
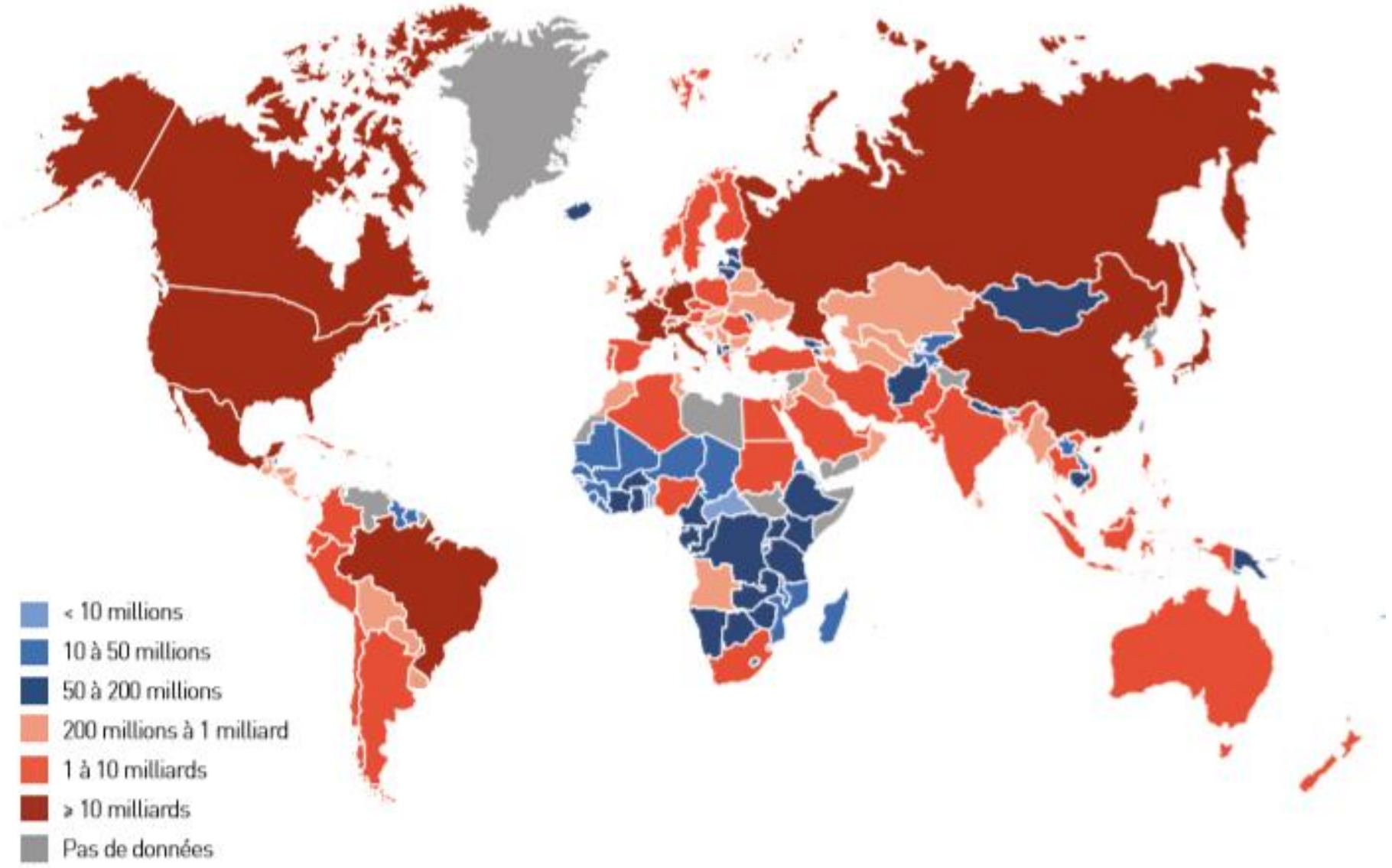


Figure 7 : Total des dépenses de santé dues au diabète (USD) chez les adultes (20 à 79 ans) vivant avec le diabète en 2019



1.7.2 En France

En 2014, le coût du diabète (traitement et complciations) en France s'est élevé à 10 milliards d'euros par an, dont 2,3 milliards pour les dépenses directement imputables et 7,7 milliards pour les complications (amputation du pied, dialyse, cécité...). Si on considère la somme de l'ensemble des dépenses remboursées à des patients diabétiques, on atteint la somme de 19 milliards d'euros par an, soit environ 15 % des dépenses d'assurance-maladie. Le coût des traitements ne représente que 1,1 milliard d'euro. Ce sont les complications liées au diabète qui sont responsables de la grande majorité des dépenses pour les patients diabétiques.

Le diabète a un fort impact sur les dépenses de santé d'un pays, parmi ces dépenses celles liées aux problèmes cardiovasculaires sont les plus élevées. Les effets du diabète, de ses complications et de ses traitements pour le risque cardiovasculaire sont donc très importants.

2 Evaluation du lien entre la prise en charge du diabète et ses complications macro et micro vasculaires

2.1 Contexte

Comme vu dans la première partie, le diabète est un facteur de risque pour les pathologies cardiovasculaires (13), c'est d'ailleurs la première cause de mortalité dans cette population. Ce risque est souvent augmenté par le fait que les patients diabétiques sont porteurs de comorbidités et polymédicamentés. On retrouve beaucoup de traitements visant à prendre en charge un surrisque cardiovasculaire dans cette population comme les bêta-bloquants, des antihypertenseurs et des hypocholestérolémiants. Des études ayant pour but d'évaluer le risque cardiovasculaire lié au diabète ont été réalisées et cela dès les années 1960 (14).
Dans un premier temps, les données sur le risque cardiovasculaire accru des patients diabétiques de type 2 proviennent des études ayant pour but d'évaluer les effets de la prise en charge du diabète sur les risques microvasculaires et ses complications. Les données intéressantes de ces études ont suscité la mise en place d'études rétrospectives et prospectives afin d'étudier la relation entre diabète et risque CV.

Pour bien comprendre ces données on différenciera pour la suite deux types d'études :

Les études ayant pour but de vérifier les effets de l'intensification de la prise en charge du diabète sur les évènements micro et macro vasculaires :
Ce sont les premières études ayant été mises en place, elles visaient à prouver que la prise en charge du diabète avait un effet sur les complications micro et macro vasculaires. Elles avaient en général un objectif glycémique (HbA1en majorité) fixé pour chacun des traitements (X %), avec l'objectif du traitement « intensification » plus bas. Après un suivi plus ou moins long, il était effectué une comparaison des traitements sur le taux/ l'incidence d'évènements micro et/ou macrovasculaires survenus. Les premières études de ce type se sont surtout focalisées sur les microangiopathies (rétinopathie et néphropathie), alors que les plus récentes se sont focalisées sur les évènements cardiovasculaires majeurs et le taux de mortalité. Ces études ont souvent une limitation méthodologique pour prouver l'effet CV :

soit un critère primaire composite incluant événement micro et macro vasculaire ne permettant pas de conclure de manière forte sur les critères CV seuls, soit un nombre de traitements différents important, ou encore une puissance statistique faible à cause de la durée ou de l'effectif réduit (les évènements CV étant plus rares que les complications microangiopathiques). Ces biais font de ces études des pistes sur la relation diabète et risque CV mais pas des sources d'une grande fiabilité. Elles apportent cependant souvent une preuve solide sur les complications microvasculaires et des éléments importants sur la sécurité des traitements.

Les études ayant pour but de tester la sécurité cardiovasculaire d'un médicament antidiabétique précis (Partie 3) :

Ces études sont aussi appelées **CVOT** (CardioVascular safety Outcome Trial).

Les patients de chaque groupe recevaient un traitement standard du diabète et le médicament étudié était rajouté dans un groupe, l'autre groupe recevant un placebo. Les posologies de traitement étaient ajustées de manière à garantir le meilleur contrôle glycémique dans les deux traitements. Ces études se différencient du premier type d'études par leur objectif principal. Elles évaluent un principe actif précis et intègrent uniquement les événements macroangiopathiques dans le critère primaire. La méthodologie impose aussi un contrôle glycémique équivalent dans les deux traitements pour exclure l'effet d'une intensification du traitement sur les résultats.

Le but était de montrer une non-infériorité du traitement vs placebo sur les événements cardiovasculaires et/ou la mortalité, mais certaines de ces études ont choisi un design permettant de mettre en évidence une supériorité comparée au placebo**.** Ces études ont un design créé pour mettre en évidence l'absence d'un surrisque CV avec le traitement de l'étude.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des différentes études sur le risque cardiovasculaire et diabète

Type d'étude	Etude sur l'intensification	Etude CVOT
Caractéristiques	Etudes évaluant l'effet d'une intensification du contrôle glycémique sur les complications micro et macro angiopathiques	Etudes évaluant le risque CV d'un traitement antidiabétique précis.
Type d'essai	Efficacité des traitements	Sécurité du traitement
Objectif principal	Démontrer la supériorité de l'intensification de la prise en charge du diabète comparé a une prise en charge standard	Démontrer la non-infériorité sur le risque cardiovasculaire vs placebo
Objectif secondaire	Valider la tolérance de l'intensification de la prise en charge du diabète	Démontrer une supériorité sur le risque cardiovasculaire vs placebo
Gestion du Taux d'HbA1c	Précisé dans le protocole et différent entre les deux bras (spécifique par étude)	Optimisé dans les deux bras pour éviter un impact sur le risque CV
Approche thérapeutique	Intensification par des schémas thérapeutiques plus ou moins complexes, à la discrétion de l'investigateurs	Ajout du médicament actif étudié versus un placebo au traitement en cours (avec possibilité d'ajout ultérieur d'autres médicaments, si nécessaire)
Essais Cliniques	UGDP, UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT	PROactive, ORIGIN, SAVOR, EXAMINE, TECOS, EMPAREG, ELIXA, LEADER, SUSTAIN 6, REWIND

Dans un premier temps, nous allons voir les grandes études qui posent la question « Est-ce qu'un contrôle glycémique strict prévient les complications cardiovasculaires, quelles que soient les médications antidiabétiques utilisées pour obtenir le contrôle glycémique ? ». Les études en question sont UGDP, UKPDS, VADT, ACCORD et ADVANCE. Ensuite nous exposerons les études ayant évalué le risque CV d'un traitement antidiabétique spécifique via une étude CVOT.

2.2 Etudes sur l'intensification de la prise en charge du diabète

2.2.1 L'étude University Group Diabetes Program – UGDP (14)

L'une des premières études publiées dans le DT2 est l'étude UGDP. Le but de cette étude était de mettre en évidence la sécurité et l'efficacité CV des traitements utilisé dans le diabète avec une étude multicentrique et randomisée. C'est un essai ayant une forte couverture médiatique du fait de ses résultats fortement controversés, particulièrement aux US.

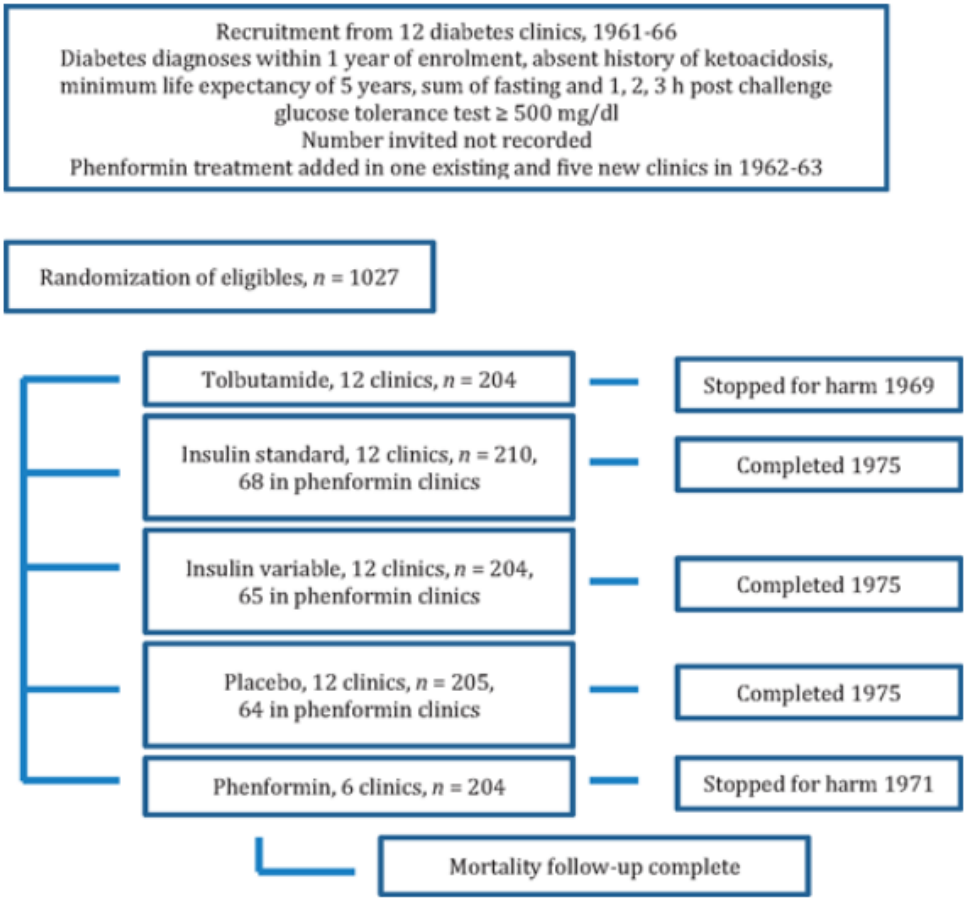
Méthodologie : C'est une étude multicentrique, contrôlée et randomisée réalisée aux Etats-Unis, vers la fin des années 1960. C'est l'une des premières études au format RCT (Randomized Controlled Trial) qui est maintenant le standard dans l'évaluation de l'effet thérapeutique d'un traitement mais qui était rare en 1960.

Objectif de l'étude/Critère principal :
Comparer la survenue d'événements cardiovasculaire dans cinq approches thérapeutiques toutes associées à un régime alimentaire et de l'exercice physique.
Cette étude a inclus plus de plus de 1000 patients récemment diagnostiqué DT2.
Les 5 stratégies étaient :

- Placebo
- Tolbutamide (SU de 1ère génération et principal traitement du diabète aux US quand l'étude a débuté)
- Insuline à dose fixe,
- Insuline à dose optimisée,
- Phenformine (biguanide de 1ère génération.

Chaque traitement sera ensuite comparé au placebo sur le taux de mortalité et des évènements CV. Cela correspond donc bien à comparer une prise en charge plus forte du diabète en ajoutant un traitement aux mesures diététiques.

Figure 8: Recrutement et répartition des patients dans l'étude UGDP



Issu de la publication de l'étude UGDP

Résultats :

Après plusieurs années de suivi (variable dans les différents bras, cf figure 8), les résultats de cette étude ont mis en avant des risques quant à la sécurité de certains traitements antidiabétiques. En effet deux des cinq stratégies évaluées (le Tolbutamil, Phenformine) ont été arrêtées avant la fin de l'étude :

- La phenformine à cause d'un risque plus important d'acidose lactique. Cela sera la cause de l'arrêt prématuré de l'étude et plus tard du retrait du marché de la molécule au profit d'une molécule de la même famille mieux tolérée, la metformine, qui est actuellement le traitement de première ligne du DT2.
- Les résultats concernant le tolbutamide mettent en avant une surmortalité CV importante et significative par rapport au placebo, résultat conduisant à l'arrêt de l'étude et remettant en question l'utilisation très courante de cette molécule dans la prise en charge du diabète.

Les résultats du traitement insuline (forte et faible doses) montraient une absence de différence de mortalité avec le traitement placebo donc pas d'effet sur les évènements macro vasculaires mais une amélioration sur les événements micro vasculaires. Ils serviront de base pour mettre en avant la bonne sécurité de l'insuline et comme piste sur le fait qu'une bonne prise en charge du diabète influe sur les événements micro vasculaires.

Cette étude fut fortement critiquée à l'époque car le tolbutamide était le standard of care utilisé depuis plus de 15 ans, et mettre en évidence une surmortalité liée à son utilisation parut comme un bouleversement des pratiques. Les points avancés pour critiquer l'étude étaient un non-respect de l'objectif glycémique, donc aucune preuve que les traitements étaient bien utilisés par les patients inclus, et une trop faible population pour démontrer l'effet et assurer une bonne randomisation (surtout dans 5 traitements).

En conclusion, l'étude UGDP possède des points forts : durée de suivi satisfaisante, RCT, des critères définis, mais également des points faibles : faible population, objectifs glycémiques mal définis, mélange des événements micro et macro vasculaires (problématique pour l'évaluation robuste du risque CV). Elle a toutefois mis en évidence plusieurs points intéressants :

- L'insuline semble bien tolérée et ne pas augmenter le risque de mortalité vs placebo,
- Une intensification de la prise en charge du diabète améliore les paramètres microvasculaires,
- Il existe un surrisque d'acidose lactique avec la phenformine,
- Le tolbutamide est responsable d'un risque accru de mortalité CV.

L'importante couverture médiatique de cette étude lança une vague de questions sur les traitements du diabète et le risque cardiovasculaire. D'autres études allaient donc être mises en place pour évaluer les informations d'UGDP.

2.3 L'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (15)

L'étude UKPDS a été mise en place pour répondre aux incertitudes laissées par l'étude UGDP et infirmer ou confirmer ses résultats. C'est l'une des études les plus célèbres dans le diabète également, et la principale après UGDP.

Le début de l'étude UKPDS date de 1977, c'est une étude observationnelle multicentrique d'une durée de 10 ans. Elle a inclus au départ 2729 patients qui ont reçu un traitement intensif avec SU ou insuline et 1138 patients qui ont reçu un traitement conventionnel avec un régime alimentaire, soit un total de 3867 patients.

Méthodologie :

L'étude était prospective, multicentrique et randomisée, sans insu, dans 23 centres à travers le Royaume-Uni, avec un suivi moyen de 10 ans.

Figure : 9 Illustration de l'étude UKPDS

Objectif principal

Le but de l'étude UKPDS était d'évaluer l'intérêt du contrôle glycémique le plus strict possible chez des patients venant d'être diagnostiqués, les stratégies étaient :

- **Un traitement intensif :** Avec pour objectif de Glycémie A Jeun (GAJ) <6 mmol/L (108 mg/dL) avec l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline,
- **Un traitement conventionnel** : Avec pour objectif une GAJ <15mmol/L (270 mg/dL) avec une méthodologie proche de la pratique quotidienne usuelle, principalement un régime alimentaire adapté puis, si l'objectif n'était pas atteint, l'instauration d'un traitement conventionnel du diabète.

Il faut noter que les SU utilisés ne sont pas les mêmes que dans UGDP : chlorpropamide / glibenclamide pour UKPDS, alors que dans UGDP le SU utilisé était le tolbutamide.

L'étude UKPDS aura par la suite une phase d'extension appelée « long term » (16) consistant en un allongement du suivi sur 10 années supplémentaires. Durant ces 10 années, les patients n'avaient pas d'objectif glycémique imposé. Ils étaient suivis par leur médecin traitant, le but était de voir si une prise en charge précoce du diabète aurait des impacts sur le long terme.

UKPDS inclura également un bras avec des patients utilisant la metformine, traitement apparu après le début de l'étude et très vite adopté dans la prise en charge du diabète. Les patients du bras metformine devaient être obèses pour être inclus (IMC < 30 kg/m^2).

Critère principal :

Le critère principal de l'étude est composite et agrège : décès soudain, décès à la suite d'une hypo ou hyperglycémie, IDM, angor, arrêt cardiaque, AVC, IR, amputation, hémorragie vitreuse, rétinopathie nécessitant une photo-coagulation, cécité à un œil ou extraction de la cataracte, décès liés au diabète et mortalité toutes causes.

La cohorte UKPDS a suivi des patients récemment diagnostiqués (donc sans risque accru de maladie cardiovasculaire liée à leur diabète) pendant une moyenne de 10 ans pour comparer l'impact d'une prise en charge intensive du diabète vs un traitement conventionnel. Les patients pouvaient avoir traitement diététique exclusif ou accompagné d'un traitement médicamenteux.

Résultats :

Dans l'analyse principale qui réunit l'ensemble des 3867 patients sur une durée moyenne de 10 ans, on constate bien une réduction moyenne de 11 % de l'HbA1c (HbA1c à 7,0 vs 7,9 %) des patients avec un contrôle intensif versus un contrôle conventionnel, donc une bonne utilisation des traitements et un respect du protocole d'étude.

Seulement 17% des patients ont vu leur diabète contrôlé sous traitement conventionnel au bout de trois mois (glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/l), après dix ans de suivi seuls 3 % de ces nouveaux diabétiques avaient été maintenus sous traitement diététique exclusif. Il a été démontré avec le traitement intensif :

Critère principal :

- Une réduction globale de 10 % (HR =0,90 [0,73 -1,11] (p = 0,34)) de la morbi mortalité cardiovasculaire liée au diabète non significative dans le traitement contrôle strict.

Critères secondaires :

- Une réduction de 16 % (HR = 0,84(0,71-1,00) p = 0,052 du risque d'infarctus du myocarde non mortel non significative, possiblement liée à un manque de puissance statistique,
- Une réduction significative de 25 % des complications de microangiopathie diabétique (p = 0,001).

Aucune différence n'a pu être démontré entre, le traitement par sulfamide et par insuline, mettant en avant une efficacité aussi forte des SU vs l'insuline.

La phase principale de l'étude UKPDS possède une bonne méthodologie : un choix de patients adapté, une étude randomisée, des critères définis et une durée d'étude suffisante. Ses points faibles sont l'absence de double aveugle, un critère composite trop large et mélangeant évènement micro et macro vasculaires, ce qui empêche de conclure sur les différents éléments un à un (pas de hiérarchisation des critères formant le critère composite, donc pas de puissance statistique).
Elle a pu démontrer de manière significative qu'une intensification de la prise en charge du diabète permettait une diminution de 25 % du risque microangiopathique. Cependant, elle n'a pas pu mettre en évidence une diminution du risque cardiovasculaire significative malgré des résultats allant numériquement dans ce sens. Elle n'a pas confirmé la suspicion d'une augmentation du risque CV avec l'intensification du traitement hypoglycémiant par sulfamides hypoglycémiants telle que supposée par l'étude UGDP.

L'étude UKPDS a intégré une analyse secondaire (différente de long term), cette dernière a inclus une sous population utilisant la metformine (n = 342) chez des patients obèses avec un DT2. Elle a testé la protection CV de la metformine dans cette population à risque CV accru.
Sur une période de suivi moyen de 6,6 années, les résultats montrent une réduction :

- De la mortalité (principalement sur les événements CV) en relation avec le diabète (-42 % ; p = 0,017),
- De la mortalité toutes causes -36 % HR = 0,64 [0,45-0,91] p = 0,011),
- Des IDM -39 % HR = 0,61[0,41-0,89] ; p = 0,011)
- Des AVC (-41 % HR = 0,59 [0,29-1,18] p = 0,13, avec le traitement metformine par rapport au traitement contrôle
- Des complications liées au diabète de 32 % (95% CI 13-47, p=0.002)

Les résultats en termes de protection CV sont donc bien plus évidents avec la metformine.

De plus, par rapport au traitement intensif utilisant des sulfamides hypoglycémiants ou de l'insuline, le traitement intensif utilisant la metformine a montré parmi ses critères secondaire une réduction significative de la mortalité toutes causes (p = 0,021) et des AVC (p = 0,032).

UKPDS démontre que la prise en charge précoce et intensive du diabète par la metformine (chez des patients en surpoids) apporte un vrai bénéfice à la fois sur les événements microvasculaires comme UKPDS (phase principale) mais surtout sur les événements cardiovasculaires, et confirme le sens de la phase principale d'UKPDS. Les résultats du traitement metformine et son excellente balance bénéfice risque ont participé au fait que la metformine soit devenue le premier choix du traitement antidiabétique.

Durant la phase d'extension « long term » qui a duré 10 ans après la fin de l'étude (soit 20 ans de suivi total), période durant laquelle le niveau de contrôle glycémique était devenu quasi comparable entre les deux traitements (intensification et non intensification), une différence significative sur la survenue des infarctus du myocarde (-15 % , HR = 0,85 [0,74–0,97]; p = 0,01) et la mortalité toutes causes (-13 % ; HR =0,87 [0,79–0,96] p = 0,007) a pu être démontrée chez les patients ayant appartenu au traitement plus intensif.

Tableau 6 : Récapitulatif des résultats d'UKPDS

Etudes	UKPDS	UKPDS Metformine	UKPDS « Long Term »
Suivi moyen (années)	10,0	10,7	10,0 ± **10,0**
Patients (n)	3 867	753	3 867
Traitement	SoC –Objectif Glycémique	Metformine	SoC – Objectif Glycémique
Critères CV composite (HR)	ND*	ND*	ND*
Infarctus du myocarde non mortel (HR)	0,84 (0,71-1,00) p = 0,052	0,61 [0,41-0,89] p = 0,01	0,85 [0,74–0,97] p = 0,01
AVC non mortel (HR)	1,11 (0,81-1,51) p = 0,52	0,59 [0,29-1,18] p = 0,13	0,91 [0,73–1,13] P = 0,39
Insuffisance Cardiaque (HR)	0,91 [0,54-1,52] p = 0,63	0,73 [0,27-1,97] p = 0,41	ND
Mortalité CV (HR)	0,90 [0,73 -1,11] p = 0,34**	0,58 [0,37-0,91] p = 0,017**	0,83 [0,73–0,96] p = 0,01**
Mortalité globale	0,94 [0,80-1,10] p = 0,44	0,64 [0,45-0,91] p = 0,011	0,87 [0,79–0,96] p = 0,007

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif
**UKPDS possède un critère composite différent des prochaines études présentées, il inclut un grand nombre d'événements et mélange événements micro et macro vasculaires. Il n'est pas donc pertinent dans l'analyse du risque CV.*
*** Décès liés au diabète et non décès CV stricts*

Conclusion : 'UKPDS a donc démontré dans sa phase d'extension une réduction de la mortalité CV avec une prise en charge plus intensif.

Les auteurs qualifient cet effet de « Legacy Effect » et il serait dû au bon contrôle glycémique antérieur avec le traitement intensif de patients, car durant les 10 ans de suivi post étude, l'intensification n'était plus mise en place et chaque patient était traité « normalement ».

Les résultats long terme du traitement intensif (insuline / SU) seront confirmés par le suivi à 10 ans dans des patients qui avaient bénéficié initialement du traitement par metformine par rapport au bras conventionnel avec une réduction finale :

- Des IDM de 33 % HR = 0,87 [0,79–0,96] p = 0,007;
- De la mortalité toutes causes de -27 % HR = 0,83 [0,73–0,96] p = 0,01

Ces résultats allant dans le sens du possible phénomène de « legacy effect » mis en avant par l'équipe ayant effectué l'étude UKPDS.

UKPDS a permis avec des données robustes de démontrer qu'un traitement intensif et efficace de la glycémie :

- **Permettait de diminuer la survenue des événements microvasculaires de manière significative,**
- **Les sulfamides et l'insuline n'avaient pas de surrisque cardiovasculaire. Cela aura d'ailleurs pour effet de faciliter le passage à l'insulinothérapie pour les DT2,**
- **L'utilisation de la metformine permettrait de diminuer le risque de mortalité CV et toutes causes.**

L'étude démontre qu'une prise en charge précoce et intensive du diabète semble avoir un effet sur la survie générale au long terme et diminue le risque cardiovasculaire.
Cette étude est souvent vue comme la base des recommandations de prise en charge du diabète telles que nous les connaissons.

Suite à cette étude, la prise en charge du risque CV chez le patient diabétique reste basée sur le contrôle du cholestérol et la prise de traitements spécifiques aux pathologies CV, mais l'importance du contrôle du diabète dans cette prévention commence à grandir.

2.4 Les études ayant établi les standards actuels : VADT, ACCORD et ADVANCE

L'année 2008 est une année majeure dans la publication de données analysant la prise en charge intensive du diabète et le risque cardiovasculaire.

La phase principale de l'étude UKPDS a pu mettre en évidence une diminution significative du risque microangiopathique. Mais concernant le risque macroangiopathique, malgré des résultats rassurants, aucune significativité n'a pu être démontrée. Elle ne sera montrée que plus tard dans la partie long term (« legacy effect ») et de manière forte dans avec le traitement metformine. C'est sur la base de ce début de réponse que de grands essais cliniques ayant pour but de montrer le lien entre intensification du diabète et risque CV ont été mis en place dans les années 2000. Ces études comparent toutes leurs résultats à ceux d'UKPDS mais n'ont pas choisi la même méthodologie ni la même population d'étude. Il est important de noter que ces études vont plus loin dans l'intensification de la prise en charge du diabète que UKPDS. Les résultats d'UKPDS ayant mis en avant les bienfaits d'une prise en charge intensive du diabète, le SoC de ces études est équivalent au bras intensif d'UKPDS.

2008 fut donc l'année de publication des études :

- VADT (17) (Veterans Affairs Diabetes Trial)
- ADVANCE (18) (Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)
- ACCORD (19) (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)

2.4.1.1 VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) (17)

L'étude VADT est une étude incluant 1791 patients, qui a comparé un contrôle glycémique intensif (objectif -1,5 % vs groupe standard) à une prise en charge standard chez des patients DT2 non correctement contrôlés.
L'objectif de l'étude était de mettre en évidence une diminution du risque d'événements CV et donc de confirmer statistiquement les résultats observés dans UKPDS.
VADT est une étude randomisée, en ouvert, avec pour critère principal le délai jusqu'à un événement macrovasculaire. Le critère primaire était la première occurrence d'un des événements composant le critère composite incluant : IDM, AVC, décès CV, revascularisation coronaire, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et amputation des membres inférieurs.

Résultats :
Après une moyenne de 5,6 ans de suivi, le taux d'HbA1c était en moyenne de :

- 6.9 % avec le traitement intensif
- 8.5 % avec le traitement standard.

On retrouve donc bien l'écart cible d'HbA1c entre le traitement intensif et le standard, VADT a un objectif glycémique encore plus important que dans UKPDS, et l'écart entre les deux bras est de 0 ,9 % d'HbA1c plus important. La population est également très différente :

- UKPDS a inclus des patients en moyenne plus jeunes, avec un diabète récent et à faible risque CV,
- VADT a inclus des patients avec un diabète diagnostiqué depuis plusieurs années, et avec un surrisque CV.

Le critère primaire a montré une diminution non significative du risque d'événement CV de 12 % avec le traitement intensif (HR : 0,88, $IC_{95\ \%}$: 0,74-1,05, p = 0,14).

Il a également été observé une augmentation des décès CV dans le bras intensif de 32% (HR : 1,32, $IC_{95\ \%}$ [0,81-2,14], p = 0,26) et des décès toutes causes de 7% (HR : 1,07, $IC_{95\ \%}$ [0,81-1,42], p = 0,62), mais l'augmentation n'était pas significative pour ces deux critères.

VADT n'a pas montré de différence sur les risques d'événements microvasculaires entre le traitement intensif et le traitement standard, mettant en avant qu'une prise en charge intensive du diabète serait moins bénéfique chez des patients diabétiques depuis longtemps, ou que l'apport d'une prise en charge intensive n'est pas proportionnel à son intensité.
VADT met aussi en avant une augmentation des hypoglycémies dans le traitement intensif. L'hypothèse expliquant la surmortalité est qu'elle serait corrélée aux hypoglycémies. L'objectif glycémique du bras intensif, surtout chez des patients avec un diabète ancien, a nécessité l'utilisation d'un nombre plus important de traitements et donc augmenté le risque d'hypoglycémie.

Dans sa phase principale, VADT a démontré qu'une intensification encore plus importante de la prise en charge du diabète n'entraîne pas une amélioration du risque CV, ni une amélioration sur les événements microvasculaires, et entraînerait un surrisque d'hypoglycémies. Ces résultats iraient même dans le sens opposé sur le risque CV et la mortalité. L'hypothèse retenue est que le choix de la population à haut risque CV et l'intensification trop importante du traitement antidiabétique sont responsables de la surmortalité numérique observée.

Extension de VADT :

Après un suivi moyen de 9,8 ans (les patients n'avaient plus d'objectif glycémique), le risque de survenue du critère primaire était significativement inférieur avec le traitement intensif : RR=0,83 ; [0,70-0,99] ; p=0,04, soit une réduction de 17%, qui correspond à une réduction absolue de 8,6 évènements CV pour 1000 patients années, ou d'un évènement pour 116 patients années.

En revanche, la mortalité CV (RR=0,88 ; [0,64-1,20] ; p=0,42) et la mortalité toutes causes (RR=1,05 ; [0,89-1,25] ; p=0,54), considérées comme critères secondaires, n'étaient pas significativement diminuées avec le traitement intensif.

Tableau 7 : Récapitulatif des résultats de VADT

Etudes	VADT	VADT Extension
Suivi moyen (années)	5,6	5,6 ± **4,2**
Patients (n)	1791	1 391
Traitement	SoC – Objectif Glycémique	SoC – Objectif Glycémique
Critères CV composite (HR)	0,88 [0,74-1,05] p = 0,14	0,83 [0,70-0,99] p = 0,04
Infarctus du myocarde non mortel (HR)	0,82 [0,59-1,14] p = 0,24	0,85 [0,65-1,11] NS
AVC non mortel (HR)	0,78 [0,48-1,28] p = 0,32	0,98 [0,71-1,36] NS
Insuffisance Cardiaque (HR)	0,91 [0,67-1,25] p = 0,57	0,92 [0,71-1,18] NS
Mortalité CV (HR)	1,32 [0,81-2,14] p = 0,26	0,88 [0,64-1,20] p = 0,42
Mortalité globale	1,07 [0,81-1,42] p = 0,62	1,05 [0,89-1,25] p = 0,54

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif

Conclusion :

La phase principale de VADT ne confirme pas les résultats d'UKPDS, et va même à l'opposé numériquement.

L'étude d'extension de VADT semble donc mettre en avant les mêmes résultats que l'étude UKPDS, une intensification du traitement semble ne pas diminuer le risque CV à court terme mais semble avoir un effet sur le long terme. Il semblerait également que les effets bénéfiques de l'intensification sur les complications microvasculaire ne soient plus significatifs passé un certain objectif glycémique et qu'une intensification trop forte soit responsable de prise de poids et d'une augmentation potentiellement dangereuse des hypoglycémies.

L'étude semble confirmer l'existence du « legacy effect » protégeant sur le plan CV les patients ayant eu un bon équilibre glycémique dans le passé.

2.4.1.2 ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) (18)

L'étude ADVANCE a randomisé 11 140 patients DT2 soit dans un bras contrôle intensif de la glycémie (objectif HbA1c≤ 6,5 %) ou dans un bras standard basé sur les recommandations locales en vigueur. Elle avait pour but d'aller plus loin que les résultats d'UKPDS en poussant l'intensification et en voulant conclure sur le risque CV de manière significative. Elle se basait sur le fait que les nouveaux traitements, et notamment le Diamicron (appartenant au laboratoire finançant l'étude), permettraient ce résultat.
La stratégie d'intensification était basée sur l'emploi du gliclazide (Diamicron®), mais en association à d'autres anti-diabétiques (environ 75 % des patients étaient sous metformine et 40 % sous insuline en fin d'étude dans le bras intensif).

Résultats :
Après 5 ans de suivi moyen, les valeurs moyennes d'HbA1c en fin d'étude étaient de 6,3 % avec le traitement intensif et 7,0 % avec le standard, soit des taux d'HbA1c plus faibles en moyenne que dans UKPDS et VADT, le traitement standard étant l'équivalent du traitement intensif de VADT. On pourrait se demander si cet écart n'est pas trop faible pour démontrer une différence entre les deux types de traitement. La population était ici aussi différente de UKPDS, les patients étaient diabétiques depuis plusieurs années et à risque CV. Le nombre de patients et la durée de suivi étaient cohérents avec les objectifs de l'étude.
Le critère primaire, qui était un critère composite agrégant la survenue d'événements microvasculaires (rétinopathie et néphropathie) et macro vasculaires (IDM, AVC, décès CV), a été atteint avec le traitement intensif avec une diminution significative de 10 % (HR : 0,90, $IC_{95\ \%}$: 0,82-0,98, p=0,016).

Néanmoins, ce résultat est principalement lié à une diminution de la microalbuminurie, sans réduction significative des événements CV majeurs (HR : 0,94, $IC_{95\ \%}$:0,84-1,06, p=0,32). Il n'y a pas eu d'augmentation de la mortalité CV (HR = 0,90, $IC_{95\ \%}$ [0,73 -1,11] p = 0,34) ou globale (HR : 0,94, $IC_{95\ \%}$ [0,80-1,10] p = 0,44) dans le bras intensif comparé au bras standard. Le choix d'un critère composite incluant des événements microvasculaires est un biais important de l'étude empêchant de pouvoir conclure sur le volet cardiovasculaire, l'effet d'une intensification diabétique étant déjà prouvé sur ces risques.

Tableau 8: Récapitulatif des résultats d'ADVANCE

Etude	ADVANCE	ADVANCE Extension
Suivi moyen (années)	5,0	5,0 ± **5,4**
Patients (n)	11 140	8 494
Traitement	Diamicron– Objectif glycémique	Diamicron– Objectif glycémique
Critère CV composite (HR)	0,94 [0,84-1,06] p = 0,32	1,00 [0,92-1,08] p = 0,93
Infarctus du myocarde non mortel (HR)	0,98 [0,78-1,23] NS	1,02 [0,89-1,19] p = 0,75
AVC non mortel (HR)	1,02 [0,85-1,24] NS	1,01 [0,89-1,15] p = 0,82
Insuffisance Cardiaque (HR)	0,95 [0,79-1,14] NS	ND
Mortalité CV (HR)	0,88 [0,74-1,04] NS	0,97 [0,86-1,10] p = 0,63
Mortalité globale	0,93 [0,83-1,06] p = 0,28	1,00 [0,92-1,08] p = 0,91

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif

Conclusion :

L'étude ADVANCE a permis de montrer qu'il était possible d'intensifier la prise en charge du diabète jusque 6,5 % d'HbA1c sans surrisque de mortalité mais sans aucun gain sur les événements macrovasculaires, et en diminuant uniquement le risque sur les événements rénaux (comme constaté dans VADT).

Cette étude va également dans le sens d'UKPDS en démontrant une diminution du risque CV non significative dans sa phase principale. Elle confirme aussi qu'une intensification plus importante n'a pas d'effet bénéfique sur les complications microvasculaire (hors complication rénale). Les données à long terme d'ADVANCE ne mettent pas en avant un « legacy effect » comme dans UKPDS et VADT.

2.4.1.3 ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (19)

L'objectif de l'étude ACCORD était de mettre en évidence de manière significative la diminution du risque CV non obtenue dans UKPDS et UGDP. Pour augmenter la pertinence de ces données et prouver un effet favorable, elle respecte une méthodologie en double aveugle, randomisée, avec une population importante et une durée de suivi longue. L'étude regroupe encore les évènements micro et macro vasculaires mais cela était cohérent avec la période.

L'étude ACCORD a inclus 10 251 patients DT2, en prévention secondaire CV. Les patients ont été randomisés soit dans le bras intensif (objectifd'HbA1c < 6,0 %) soit dans le bras conventionnel (HbA1c 7,0 %-7,9 %), en utilisant une combinaison d'antidiabétiques oraux (ADOs) et d'insuline. L'objectif du bras intensif est le plus bas de la littérature et il devait aussi être atteint en un temps rapide d'après le protocole clinique.

Résultats :

Après 12 mois de suivi, les sujets sous traitement intensif ont atteint une HbA1c moyenne de 6,4 % contre 7,5 % pour les sujets avec le traitement contrôle. Ce contrôle glycémique intensif a été obtenu très rapidement (< 6 mois), au prix d'une insulinothérapie associée à de multiples ADOs (plus de la moitié des patients étaient sous insuline, metformine, sulfamides et Rosiglitazone (91 %)), d'une prise de poids significative (>10 kg chez 27,8 % des patients) et d'un nombre plus élevé d'hypoglycémies sévères que dans le bras conventionnel. Pour atteindre l'objectif glycémique fixé par le protocole de l'étude, les patients du traitement intensif ont reçu un traitement très important et souvent un nombre de traitements différents plus important que l'utilisation habituelle. La prise de poids est un événement attendu dans la prise en charge du diabète, surtout avec l'insuline et les glitazones, mais elle est très importante dans cette étude.

En février 2008, l'étude a été prématurément interrompue après 3,5 ans de suivi, à la demande du comité de surveillance indépendant, bien que les deux traitements aient un taux de mortalité inférieur aux données épidémiologique. L'étude a mis en évidence un excès de mortalité dans le bras intensif : 257 décès vs 203 dans le bras contrôle, 1,41 % vs 1,14 % par an ; Hazard ratio [HR] : 1,22 ; $IC_{95\ \%}$: 1,01-1,46),

L'un des faits étonnants de cette étude est que le critère primaire composite regroupant des événements CV (IDM, AVC, décès CV) montre une réduction non significative de 10 % (HR : 0,90, $IC_{95\ \%}$: 0,78-1,04, p = 0,16) du risque d'événements, et que dans le même temps le risque de décès CV est plus important (HR : 1,35, $IC_{95\ \%}$ [1,04-1,76] p = 0,02), ce qui signifierait que les événements sont moins fréquents mais plus mortels lors de leur occurrence.

Les raisons de l'excès de mortalité observé dans ACCORD serait liée au protocole d'intensification trop fort et causant des hypoglycémies sévères.

Aucune donnée à long terme n'a été publiée, ne permettant pas de conclure sur le « legacy effect » d'un contrôle strict de la glycémie.

Tableau 9: Récapitulatif des résultats d'ACCORD

Etudes	ACCORD
Suivi moyen (années)	3,5
Patients (n)	10 251
Traitement	SoC – Objectif glycémique
Critère CV composite (HR)	0,90 [0,78-1,04] p = 0,16
Infarctus du myocarde non mortel (HR)	0,76 [0,62-0,92] p = 0,004
AVC non mortel (HR)	1,06 [0,75-1,50] p = 0,74
Insuffisance Cardiaque (HR)	1,18 [0,93-1,49] p = 0,17
Mortalité CV (HR)	1,35 [1,04-1,76] p = 0,02
Mortalité globale	1,22 [1,01-1,46] p = 0,04

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif

Conclusion

ACCORD aura aussi d'autre effets, elle remet en avant l'importance d'adapter la prise en charge du diabète à chaque patient et de surveiller particulièrement le risque d'hypoglycémie. La proportion de patients utilisant la Rosiglitazone dans le bras intensif sera aussi le début des questions autour de cette classe thérapeutique.

Tableau 10: Résumé des résultats des études de la partie 1

Etude	Résultats en fin d'étude				
	UKPDS	**UKPDS Met**	**ADVANCE**	**VADT**	**ACCORD**
Suivi moyen (années)	10,0	10,7	5,0	5,6	3,5
Patients (n)	3 867	753	11 140	1791	10 251
Traitement	SoC – Objectif Glycémique	Metformine	Diamicron– objectif glycémique	SoC – Objectif glycémique	SoC – Objectif glycémique
Critère CV composite (HR)	ND	ND	0,94 [0,84-1,06] p = 0,32	0,88 [0,74-1,05] p = 0,14	0,90 [0,78-1,04] p = 0,16
Infarctus du myocarde non mortel (HR)	0,84 [0,71-1,00] p = 0,052	0,61 [0,41-0,89] p = 0,01	0,98 [0,78-1,23] NS	0,82 [0,59-1,14] p = 0,24	0,76 [0,62-0,92] p = 0,004
AVC non mortel (HR)	1,11 [0,81-1,51] p = 0,52	0,59 [0,29-1,18] p = 0,13	1,02 [0,85-1,24] NS	0,78 [0,48-1,28] p = 0,32	1,06 [0,75-1,50] p = 0,74
Insuffisance Cardiaque (HR)	0,91 [0,54-1,52]p = 0,63	0,73 [0,27-1,97] p = 0,41	0,95 [0,79-1,14] NS	0,91 [0,67-1,25] p = 0,57	1,18 [0,93-1,49] p = 0,17
Mortalité CV (HR)	0,90 [0,73 -1,11] p = 0,34	0,58 [0,37-0,91] p = 0,017	0,88 [0,74-1,04] NS	1,32 [0,81-2,14] p = 0,26	1,35 [1,04-1,76] p = 0,02
Mortalité globale	0,94 [0,80-1,10] p = 0,44	0,64 [0,45-0,91] p = 0,011	0,93 [0,83-1,06] p = 0,28	1,07 [0,81-1,42] p = 0,62	1,22 [1,01-1,46] p = 0,04

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif

Tableau 11 : Résumé des résultats des études de la partie 1 phase d'extension

	Résultats du suivi post-étude		
Etude	**UKPDS**	**ADVANCE-ON**	**VADT**
Suivi moyen (années)	10,0 ± **10,0**	5,0 ± **5,4**	5,6 ± **4,2**
Patients (n)	3 867	8 494	1 391
Traitement	SoC – Objectif Glycémique	SoC – Objectif Glycémique	SoC – Objectif Glycémique
Critère CV composite (HR)	ND	1,00 [0,92-1,08] P = 0,93	0,83 [0,70-0,99] P = 0,04
Infarctus du myocarde non mortel (HR)	0,85 [0,74–0,97] p = 0,01	1,02 [0,89-1,19] p = 0,75	0,85 [0,65-1,11] NS
AVC non mortel (HR)	0,91 [0,73–1,13] p = 0,39	1,01 [0,89-1,15] p = 0,82	0,98 [0,71-1,36] NS
Insuffisance Cardiaque (HR)	ND	ND	0,92 [0,71-1,18] NS
Mortalité CV (HR)	0,83 [0,73–0,96] p = 0,01*	0,97 [0,86-1,10] p = 0,63	0,88 [0,64-1,20] p = 0,42
Mortalité globale	0,87 [0,79–0,96] p = 0,007	1,00 [0,92-1,08] p = 0,91	1,05 [0,89-1,25] p = 0,54

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif

2.5 L'impact des études évaluant l'intensification de la prise en charge du diabète

Ces 3 études VADT, ADVANCE et ACCORD avaient pour but d'étudier le lien entre intensification de la prise en charge du diabète et risque CV. Elles voulaient valider les résultats obtenus par UKPDS et les approfondir. Elles ont toutes sélectionné une population présentant un diabète plus sévère et visé une intensification de la prise en charge du diabète plus forte. Il faut aussi noter que, depuis UKPDS, la prise en charge des autres facteurs de risques CV (cholestérol, tension artérielle etc) s'est nettement améliorée et qu'il est recommandé de prendre ces paramètres en charge pour améliorer la survie CV.

Les études ont globalement démontré qu'un objectif glycémique bas ne permettait pas de diminuer le risque CV et qu'il fallait même être prudent car il y avait un risque d'hypoglycémie accru. L'intensification est également responsable d'une prise de poids importante. Les études semblent aussi confirmer le « legacy effect » mis en évidence par

UKPDS long term. L'étude ACCORD soulève plus de questions, notamment sur la rosiglitazone, administrée a beaucoup de patients du bras intensif (le cas de la rosiglitazone sera repris dans la partie 3).

Ces études ont confirmé l'importance de la prise en charge glycémique dans la prévention des complications microvasculaires et également mis en évidence qu'une intensification forte n'avait d'effet bénéfique que sur les complications CV. Elles ont jeté les bases d'une personnalisation des objectifs glycémiques pour la prévention CV du DT2. Elles ont également remis les hypoglycémies au centre de la prise en charge du patient DT2, en identifiant possiblement les hypoglycémies sévères comme étant un marqueur de fragilité du patient DT2 et responsables d'une surmortalité.

Les données de ces études ont donné lieu à une mise à jour des recommandations sur les objectifs de la prise en charge du diabète et ont permis d'améliorer la prise en charge des patients. Notamment en termes d'objectif glycémique, elles ont abouti à la publication d'un consensus d'experts des sociétés Américaines (ADA) et Européennes (EASD), repris dans son intégralité par la Société Francophone du Diabète (SFD). Il est souvent considéré que ces études ont fait évoluer les traitements du diabète d'une intensification basée sur un objectif d'HbA1c pour tous à un traitement basé sur la personnalisation de la prise en charge du DT2. Elles mettent en avant un contrôle glycémique adéquat pour aider à la prévention des évènements CV, mais avec une personnalisation pour éviter qu'un sur traitement nuise au patient.

Les changements majeurs sont :

- L'apparition de recommandations sur la prise en charge du risque CV chez les patients DT2 : « La prévention du risque cardiovasculaire chez le DT2 repose sur une prise en charge globale des facteurs de risque CV (LDL-Cs, hypertension artérielle, arrêt du tabac) en plus du traitement de l'hyperglycémie. ». C'est une reconnaissance du surrisque dans cette population et de l'importance qu'a sa prise en charge,
- Des recommandations sur la personnalisation des objectifs glycémiques chez les patients DT2 en fonction de l'âge du patient, de la durée du diabète, des comorbidités associées, de la présence de complications macrovasculaires, du risque d'hypoglycémie, de l'adhésion du patient :

- L’objectif glycémique peut être strict (taux d’HbA1C< 7,0% voire 6,5 % en l’absence de traitement à risque d’hypoglycémies) chez des sujets jeunes, à un stade précoce du DT2 et en l’absence de complications macrovasculaires.
- L’objectif glycémique devra être plus large (taux d’HbA1C : 7,0 %-8,0 %) chez des sujets âgés avec une espérance de vie limitée, avec des comorbidités et/ou des complications macrovasculaires évoluées et/ou ayant des antécédents d’hypoglycémies, surtout sévères.

Ces études conduiront également à l’arrêt de certains traitements comme les SU de 1ère génération (tolbutamide), la phenformine et la mise en avant d’autres traitements comme standard of care, notamment l’insuline et la metformine.

3 Les études de type CVOT

L'objectif du traitement du diabète est d'empêcher la glycémie d'atteindre des taux importants, et donc de diminuer les complications liées à une glycémie importante. De nombreuses études ont confirmé l'effet bénéfique du contrôle glycémique intensif sur les complications microvasculaires mais les preuves sur le risque macrovasculaire restent faibles. Il était donc temps pour la recherche d'investiguer plus en détail le risque macrovasculaire lié à la glycémie, mais également l'effet des traitements antidiabétiques sur ce dernier.

Les études ACCORD, ADVANCE et VADT, en plus des changements qu'elles ont apportés sur la prise en charge du diabète, ont apporté un doute sur la sécurité de certains traitements du diabète, surtout l'étude ACCORD et l'utilisation importante de glitazones dans son bras intensif.

3.1 Les Glitazones (20)

Les Glitazones sont des traitements antidiabétiques oraux apparus à la fin des années 1990. Ce sont des agonistes PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptors gamma). Leur liaison aux récepteurs nucléaires PPARγ a pour conséquence l'augmentation ou la répression de l'expression de plusieurs gènes intervenant notamment dans le métabolisme glucidique, le métabolisme lipidique, le contrôle de l'inflammation et du métabolisme du tissu adipeux.

Ces molécules ont des effets bénéfiques notables sur le métabolisme glucidique, la sensibilité à l'insuline et possiblement la préservation de la cellule β des îlots de Langerhans (21). Elles permettent donc de potentialiser l'effet de l'insuline endogène ou exogène chez les patients DT2 et on constate une baisse de l'HbA1c de l'ordre de 1 à 1,5 % dans leurs études de phases III.
Ces études ont également mis en évidence que l'action de ces molécules sur les tissus adipeux ajoute d'autres effets notables comme une baisse des Triglycérides (TG), une hausse du HDL cholestérol (le « bon » cholestérol), avec cependant souvent une hausse du LDL cholestérol et une prise de poids. Ces effets et les premières études suggèrent même un effet athéro-protecteur de ces molécules.

Le principal effet indésirable des glitazones est une rétention hydrosodée entrainant une prise de poids et des œdèmes.

Les glitazones étant des traitements fortement prescrits dans la prise en charge du diabète, on a d'ailleurs constaté que 91 % des patients de l'étude ACCORD prenaient une glitazone.
Pour rappel, ACCORD a été prématurément interrompue après 3,5 ans de suivi, à la demande du comité de surveillance indépendant, en raison d'un excès de mortalité dans le bras intensif : 257 décès vs 203 dans le bras contrôle, 1,41 % vs 1,14 % par an (HR = 1,22 ; $IC_{95\%}$:1,01-1 ,46).

Malgré une réduction NS de 10 % (HR = 0,90 $IC_{95\%}$ [0,78-1,04] p = 0,16) du critère primaire composite (IDM, AVC, décès CV), ces résultats ont laissé un doute sur la sécurité de cette classe. Il était donc très important de s'assurer du risque CV des glitazones, surtout de la pioglitazone (glitazone utilisée dans ACCORD). Des études rétrospectives et prospectives visant à l'évaluer ont donc été mises en place.

3.1.1 Actos®, la Pioglitazone (22) (23)

L'étude PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive) avait pour objectif principal de démontrer l'effet protecteur sur les événements cardiovasculaires de la pioglitazone, chez des patients à haut risque cardiovasculaire.

Au vu des effets observés dans les études de phase III, il était espéré qu'un médicament insulino sensibilisateur et avec des effets métaboliques, comme une thiazolidinedione (glitazone), diminue le risque de morbi-mortalité CV. Les données de cette étude étaient aussi l'occasion de réassurer sur la bonne tolérance de la pioglitazone dans la prise en charge du diabète à la suite des données d'ACCORD.

Objectif principal de PROactive
Démontrer que la pioglitazone diminue la mortalité totale et la morbidité macro vasculaire dans une population de patients diabétiques de type 2 ayant des antécédents cardiovasculaires.

Méthodologie

PROactive est un essai clinique prospectif, multicentrique, randomisé, en double aveugle vs placebo. Elle a inclus 5238 patients (2605 avec le traitement pioglitazone, 2633 avec le traitement placebo), avec un âge moyen de 62 ans.

Critère principal

Le critère principal était un critère composite, délai de survenue du premier des événements suivants : décès toute causes, IDM non fatal (IDM silencieux inclus), AVC, syndrome coronarien aigu, intervention cardiaque incluant dilatation coronarienne percutanée ou pontage aorto-coronarien, amputation d'une jambe (au-dessus de la cheville), revascularisation artérielle au niveau d'un membre inférieur.

Ce type de design servira de base aux futures études CVOT suivant des guidelines de la FDA publiées en 2008. C'est donc une méthodologie adaptée pour démontrer un effet sur les événements cardiovasculaires.

Résultats

Après une période de suivi moyenne de 34,5 mois, le risque de survenue d'un des événements du critère composite principal n'a pas différé entre les deux traitements :

On dénombre 803 événements chez 514 (19,7 %) patients du traitement pioglitazone versus 900 événements chez 572 (21,7 %) avec le traitement placebo, soit une réduction de 10 % dans le traitement Pioglitazone mais non significatif (HR 0,90 $IC_{95\%}$ [0,80-1,02], p=0,095).

La pioglitazone a, dans cette étude de morbi-mortalité, conduite chez des patients diabétiques de type 2 ayant des antécédents macrovasculaires, n'a pas mis en évidence de surrisque CV (parmi les critères choisis) avec son utilisation.

Le critère secondaire principal combinant la mortalité toutes causes, les infarctus non mortels et les accidents vasculaires cérébraux (équivalent du MACE qui sera le critère demandé par la suite par la FDA) montre, lui, une réduction significative du risque de ces évènements de 16 % avec la pioglitazone vs le placebo (HR 0,84 ; $IC_{95\%}$: 0,72-0,98 ; p = 0,027).

La mortalité cardiovasculaire seule faisait également partie des critères secondaires : 127 (4,9 %) événements avec la pioglitazone vs 136 (5,2 %) avec le placebo, (HR = 0,96 ; $IC_{95\%}$ [0,74,1,18]), soit une réduction de 4 % du risque de décès CV, mais sans significativité.

Tableau 12: Résumé des résultats des études de la partie 1

Etude	PROactive
Suivi moyen (années)	2,9
Patients (n)	5 238
Traitement	Pioglitazone
Critère CV composite (HR)	0,90 [0,80 – 1,02] ; p = 0,095
Infarctus du myocarde (HR)	0,93 [0,65 – 1,06] NS
AVC (HR)	0,81 [0,61 – 1,07] NS
Hospitalisation pour Insuffisance Cardiaque (HR)	1,41 [1,10–1,80] ; p= 0,007
Mortalité CV (HR)	0,96 [0,75 – 1,18] NS
Mortalité globale	0,84 [0,72-0,98] ; p = 0,027

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif

Les résultats de PROactive montrent donc au minimum un risque CV équivalent entre la pioglitazone et un placebo, montrant même un bénéfice dans les critères secondaires CV. On ne retrouve pas ici la différence sur la mortalité toutes causes trouvées dans ACCORD. La stratégie d'intensification plus faible dans PROactive explique probablement cette différence. Il faut, à ces données rassurantes, mettre en exergue les données de tolérance plus générale.

Dans l'analyse des événements indésirables, on retrouve parmi les EI les plus fréquemment rapportés :

- Les hypoglycémies : 27,2 % d'événements avec la pioglitazone versus 18,8 % avec le placebo, avec 1 coma hypoglycémique non fatal pour chacun des 2 traitements. Ce risque est lié à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline causée par la pioglitazone, une mention spécifique à ce sujet apparaitra dans le RCP des produits.
- Un pourcentage plus fréquent d'IC dans le groupe pioglitazone : 417 notifications chez 11 % des patients sous pioglitazone versus 302 chez 8 % sous placebo, soit une différence de 115 événements. (p<0,0001) :
    - Le taux d'hospitalisation pour IC était plus élevé dans le groupe glitazone (149 parmi 2065 patients sous pioglitazone, soit 6 %, versus 108 parmi 2633 patients sous placebo, soit 4 % ; p = 0,007)
    - Le taux d'IC fatale a été similaire dans les 2 groupes (0,96 % versus 0,84 %).
- Une prise de poids a été observée chez 3,6 % des patients sous pioglitazone versus 1,3 % de ceux sous traitement placebo (en moyenne +3,8 kg (±6,4) et -0,6 kg (±5,3).

La rétention hydrosodée liée à l'utilisation de la pioglitazone semble être responsable du nombre plus important d'IC répertorié dans l'étude. Cela pourrait expliquer le nombre d'IC diagnostiquées plus important et l'absence de différence sur le nombre de cas fatals. Il peut effectivement être étonnant de conclure dans la même étude à une équivalence sur le risque CV, voire même un effet protecteur, mais de retrouver aussi plus de cas d'IC. Cela est dû au choix des événements dans le critère composite. La prise de poids semble, elle, être due à la fois à la rétention hydrosodée et à la sensibilisation à l'insuline.

Malgré des résultats mettant en avant chez ces patients avec des antécédents macrovasculaires une équivalence voire même une diminution du risque CV avec la pioglitzone vs le placebo, l'incidence plus élevée de l'IC sous pioglitazone augmente l'incertitude sur la sécurité de ce produit et de sa classe thérapeutique. Ces incertitudes ont pour effet l'exclusion des patients à risque d'IC dans les recommandations d'utilisations de la pioglitazone, ainsi qu'une surveillance accrue de cette classe thérapeutique.

Cette étude met donc en avant une équivalence entre la pioglitazone et les autres traitements antidiabétiques (metformine, SU et insuline principalement) sur le risque cardiovasculaire. Cependant, PROactive met aussi en avant certains désavantages cliniques des glitazones.

3.1.2 L'alerte sur les glitazones (24)

La FDA émet un avertissement en 2007 à propos du risque d'accidents cardiovasculaires avec la rosiglitazone. Celui-ci fait suite à la publication de l'étude ACCORD et d'une méta analyse dans le NEJM (24) ayant évalué le risque d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire de la rosiglitazone. (22)

Cette méta-analyse a inclus 42 études randomisées contrôlées d'une durée d'au moins 6 mois, dans lesquelles la rosiglitazone était comparée à un autre traitement du DT2 ou à un placebo chez des sujets DT2. Les résultats suggèrent :

- Un risque significativement accru d'infarctus du myocarde,
- Un risque non significativement accru de mortalité cardiovasculaire avec la rosiglitazone par rapport au placebo.

Les auteurs de cette méta analyse ajoutent qu'elle n'est pas suffisante pour prouver un surrisque avec les glitazones mais que ces résultats demandent d'être investigués plus en profondeur. Ces données allaient dans le même sens que celles de l'étude ACCORD, dans laquelle une augmentation de la mortalité avait été observée chez les patients sous contrôle glycémique intensif, parmi lesquels 91 % prenaient une glitazone au début de l'étude.

L'étude PROactive, a permis de rassurer sur le risque CV avec la pioglitazone, les soupçons furent encore plus importants sur la rosiglitazone.

3.1.3 Avandia®, la Rosiglitazone (25)

À la suite de la publication de cette méta analyse et pour prouver la sécurité CV de la rosiglitazone, des analyses intermédiaires (non planifiées dans le protocole) de l'étude Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes (RECORD), mise en place pour prouver la protection CV apporté par la rosiglitazone, ont été effectuées.

Objectif principal : comparer, à contrôle glycémique équivalent, l'impact de la rosiglitazone associé à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide, gliclazide ou glimépiride) sur le risque d'événements cardiovasculaires par rapport à la bithérapie de référence actuelle (metformine + sulfamide).

Méthodologie : étude de non-infériorité, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles incluant 4447 patients diabétiques de type 2 traités soit par la rosiglitazone associée à la metformine soit par un SU (2220 dans le groupe rosiglitazone et 2227 dans le groupe contrôle).

Critère primaire : Hospitalisation pour causes CV ou décès pour causes CV

Résultats : L'analyse intermédiaire après un suivi moyen de 3,75 ans (l'étude est prévue pour une durée de 6 ans) ne montre pas de différence significative entre les deux traitements sur le critère primaire (HR =1,11 ; $IC_{95\%}$ [0,93 – 1,32] ; p=0,26).
En analysant la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire, aucune différence n'est mise en évidence entre les traitements.
L'analyse des critères composant le critère principal amena à des résultats NS pour la majorité malgré des différences notables :

- Une diminution de la mortalité CV de 20 %, (HR = 0,80 [0,52 – 1,24] p=0,32)
- Une augmentation du taux d'IDM de 11% (HR := 1,11 [0,93 – 1,32] p=0,26), mais très peu d'évènements observés donc résultat peu exploitable,
- Mais comme dans PROactive, un risque accru d'insuffisance cardiaque avec la rosiglitazone (HR =2,15 ; IC95 % [1,30 - 3,57] ; p= 0,003).

L'augmentation d'hospitalisation pour IC malgré l'absence de surmortalité CV augmenta les inquiètes autour de la rosiglitazone et les doutes sur sa sécurité.

Les résultats finaux de RECORD publiés en 2017 confirmeront les résultats intermédiaires et ne mettent pas en évidence un surrisque de mortalité CV avec la rosiglitazone dans le critère primaire, et cela malgré un risque plus important d'IC avec la rosiglitazone toujours présent. Ce risque augmenté justifiera la fin de l'utilisation de la rosiglitazone dans de nombreux pays.

Tableau 13: Résumé des résultats des études de la partie 1

Etude	RECORD
Suivi moyen (années)	3,75 (analyse intermédiaire)
Patients (n)	4 447
Traitement	Rosiglitazone
Critère CV composite (HR)	*1,11 (0,93 – 1,32) p=0,26
Infarctus du myocarde (HR)	*1,23 (0,81 -1,86) p=0,34
AVC (HR)	ND
Hospitalisation pour Insuffisance Cardiaque (HR)	2,15 (1,30 – 3,57) p= 0,003
Mortalité CV (HR)	*0,80 (0,52 – 1,24) p=0,32
Mortalité globale	0,93 (0,67 – 1,27) p=0,63

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif
**résultats incluant les événements arbitrés après la fin de l'étude.*

3.1.4 Impact des études sur les glitazones

Bien que les données CV issues d'études spécifiques mettent en avant un risque CV équivalent avec les glitazones et un placebo, les données issues de la méta analyse et les données de tolérance sur le risque d'hospitalisation pour IC et le risque d'œdèmes ont eu pour conséquences que :

- Pour la rosiglitazone son retrait des traitements du DT2 dans une majorité de pays (dont la France), cela au vu du risque d'IC plus important de manière significative mis en avant dans RECORD. Son AMM sera même abrogée par l'EMA à la suite de des résultats finaux de l'étude et de la réevaluation de son AMM
- La pioglitazone est soit retirée du marché de certains pays (comme en France), soit relativement peu promotionnée, et donc peu prescrite en pratique clinique. Dans les pays où la pioglitazone fait toujours partie des possibilités de traitements, elle est maintenant recommandée en dernière ligne après échec de la metformine, d'après un consensus de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) (26).

Ainsi, les études CV sur les glitazones eurent pour principal effet de ralentir voire stopper leur utilisation dans le monde, notamment la rosiglitazone.

L'autre effet important de ces données sur les glitazones fut d'obliger les autorités à reconsidérer la sécurité perçue comme acquise des traitements du diabète. Cela donnera lieu à une guideline de la FDA suivie par l'EMA.

3.2 Directives de la FDA (27)

À la suite de la publication de données évoquant un surrisque cardiovasculaire dans l'utilisation de certains traitements du diabète de type 2 (notamment celles sur la rosiglitazone), il s'est avéré nécessaire de disposer de données démontrant un profil de sécurité cardiovasculaire fiable sur l'utilisation à long terme d'antidiabétiques. L'effet sur la glycémie n'est plus jugé suffisant pour conclure à une sécurité cardiovasculaire des antidiabétiques.
En décembre 2008, la FDA a publié des recommandations pour évaluer le risque cardiovasculaire associé aux nouveaux traitements du diabète type 2. Il a été demandé aux laboratoires d'évaluer la survenue d'évènements cardiovasculaires (MACE) dans des études cliniques (CVOT, CardioVascular safety Outcome Trial), que leurs produits soient déjà sur le marché ou en phases de développement.

3.2.1 CVOT (Cardiovascular safety Outcome Trial). (27)

La guideline publiée en 2008 par la FDA reprend les éléments nécessaires pour établir la bonne tolérance des traitements antidiabétiques, elle impose à tous les traitements antidiabétiques de fournir des données robustes sur la non-existence d'un surrisque CV et détaille certains points méthodologiques à suivre.

Les données doivent être fournies par un essai en double aveugle, randomisé, d'une durée d'au moins 3 ans et spécifique au risque CV (CVOT). Les traitements des patients dans tous les groupes doivent être comparables sauf pour ce qui est de l'exposition au traitement de l'étude (objectif d'HbA1c, schéma d'intensification et suivi). Presque tous les CVOT, dans le diabète, sont contrôlés versus placebo et évaluent l'intérêt de l'ajout du médicament d'intérêt aux traitements standards.

La FDA et l'EMA exigent que la mortalité CV, l'IDM non fatal et l'AVC non fatal soient inclus dans le critère d'évaluation principal composite lors de l'évaluation CV des nouveaux antidiabétiques, tandis que les cas d'hospitalisation pour un syndrome coronaire aigu, une procédure de revascularisation et, éventuellement, d'autres critères d'évaluation peuvent être inclus dans le critère secondaire. On retrouvera ces critères dans tous les CVOT, souvent sous la forme d'un critère composite appelé MACE.

L'utilité des critères composites est souvent nécessaire, car la survenue d'événements CV d'intérêt est souvent faible. Des effectifs trop importants d'un point de vue logistique seraient dès lors nécessaires pour fournir la puissance statistique essentielle à l'identification d'une différence statistiquement significative entre les traitements, en tenant compte des taux de survenue d'un type d'événement simple. Le recours à un critère d'évaluation composite permet d'augmenter la probabilité de trouver une différence entre les traitements.

Les CVOT devront également inclure des patients à haut risque CV (patients âgés, insuffisants rénaux) et représentatifs de la population utilisant des antidiabétiques.

Une méthodologie et une collecte de données strictes permettront de réaliser des analyses complémentaires et la réalisation de méta analyses avec d'autres études de type CVOT.

Sur le plan statistique, les CVOT devront avoir une puissance suffisante pour que la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du Hazard-Ratio (HR, ratio du risque d'événement traitement expérimental vs comparateur) soit inférieure à 1,8. Si la borne supérieure de l'intervalle de confiance du HR était comprise entre 1,3 et 1,8, la sécurité cardiovasculaire du traitement devrait être démontrée au cours d'études post-AMM complémentaires. Au vu du critère principal et de la puissance demandée par la FDA, un nombre de patients important est nécessaire à la réalisation de ces études.

Dans le domaine thérapeutique du diabète, les CVOT sont réalisées pour exclure une augmentation inacceptable du risque cardiovasculaire avec un nouveau traitement : si la supériorité sur le risque CV est un critère d'évaluation prédéfini, elle sera évaluée si et seulement si la non-infériorité sur le risque CV a été confirmée.

3.3 Les CVOT réalisées

À la suite de la directive de la FDA, les antidiabétiques doivent prouver leur sécurité cardiovasculaire. Ces études ayant pour but initial de prouver une non-augmentation du risque cardiovasculaire lors de la prise d'un traitement antidiabétique, les traitements incapables de prouver une non-infériorité sur le risque cardiovasculaire seraient retirés du marché ou ne seraient jamais commercialisés. Ces études sont donc cruciales pour l'accès au marché des antidiabétiques.

Certaines études ont même inclus un test de supériorité dans la méthodologie de leur essai, souhaitant prouver un effet bénéfique supplémentaire du traitement expérimental sur les complications CV du diabète, la preuve d'une supériorité pouvant améliorer leur place dans la stratégie thérapeutique des patients à haut risque CV.

Il y eut donc de nombreuses études évaluant la sécurité CV d'un traitement précis, pour la suite de cette rétrospective nous allons regrouper les traitements par classe thérapeutique.

3.3.1 Les insulines

L'insuline, comme vu dans la partie 1, est l'hormone à la base du diabète, elle n'est plus produite dans le DT1 et elle perd son efficacité ou sa production est diminuée dans le DT2. L'insuline dans le traitement du diabète est donc un substitut à l'insuline endogène.

On retrouve deux catégories d'insuline fabriquée en laboratoire : l'insuline humaine et l'insuline analogue. La structure moléculaire de l'insuline humaine est identique à l'insuline produite par le pancréas humain, alors que la structure de l'insuline analogue est légèrement modifiée par rapport à l'insuline humaine afin de lui donner de nouvelles propriétés (durée de vie plus longue ou action plus rapide).

Qu'elle soit humaine ou analogue, elle a les mêmes effets que l'insuline endogène : stimulation du transport et du métabolisme du glucose ; inhibition de la lipolyse et de la glycogénolyse ; inhibition de la néoglucogenèse. L'effet attendu de l'insuline est de retrouver l'équilibre non pathologique du glucose. Il faut faire attention car son dosage doit être précis pour éviter les hyper ou hypoglycémies responsables d'effets indésirables. Souvent, dans le diabète de type 2, l'insuline est la dernière option de traitement, du fait de sa voie et son nombre d'injections (sous cutanée ; de 1 à 4 fois par jour) et son taux d'hypoglycémies plus important que les autres traitements.

La sécurité CV des insulines humaines n'est plus à démontrer car elle est similaire à l'insuline endogène et a déjà été évaluée dans les études précédemment citées.

3.3.1.1 Les CVOT des insulines

Deux études respectant les guidelines de la FDA ont étudié des insulines : ORIGIN (insuline glargine) et DEVOTE (insuline dégludec).

ORIGN (28) a inclus 12 537 patients randomisés en deux groupes : le groupe insuline glargine (6 264 patients) et le groupe soins standards (6 273 patients), pendant une durée moyenne de 6,2 ans.

DEVOTE (29) a inclus 7 637 patients randomisés en deux groupes, en double-aveugle et avec un comparateur actif, et visait à confirmer la tolérance cardiovasculaire de degludec 100 unités/ml comparé à l'insuline glargine 100 UI/ml (borne supérieure de l'intervalle de confiance < 1,3) pendant une durée moyenne de 2 ans.

Résultats :

Dans l'étude ORIGIN le risque de survenue des co-critères de jugement principal (infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et décès), et de ces mêmes évènements cardiovasculaires associés à une procédure de revascularisation ou à une hospitalisation liée à une insuffisance cardiaque, n'a pas différé significativement entre les deux traitements (insuline glargine versus soins standards) :

- 2,94 versus 2,85 pour 100 patients-années (HR=1,02 ; $IC_{95\%}$: [0,94 ; 1,11] ; p=0,63) pour le premier co-critère de jugement principal
- 5,52 versus 5,28 pour 100 patients-années (HR=1,04 ; $IC_{95\%}$: [0,97 ; 1,11] ; p=0,27) pour le deuxième co-critère de jugement principal.

Dans l'étude DEVOTE, le risque d'événements MACE (décès cardiovasculaire, IDM non-fatal ou AVC non-fatal) était équivalent entre degludec et l'insuline glargine

- 325 cas avec l'insuline degludec versus 356 avec l'insuline glargine 100 UI/ml. Le HR était estimé à 0,91 ; $IC_{95\%}$ [0,78 ; 1,06] ; (p<0,001) pour degludec comparé à l'insuline glargine 100 UI/ml.
- La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%, inférieure à 1,3, confirmait la non-infériorité de degludec par rapport à l'insuline glargine 100 UI/ml sur la sécurité cardiovasculaire.

Tableau 14 : Récapitulatif des CVOT des insulines

Etudes	ORIGIN	DEVOTE
Suivi moyen (années)	6,2	2,0
Patients (n)	12 537	7 637
Traitement	Insuline Glargine	Insuline Degludec
Critère CV composite (HR) Non infériorité	1,02 (0,94 – 1,11) p= 0,63	0,91 (0,80 – 1,05) p< 0,001
Infarctus du myocarde non fatal (HR) **Infarctus du myocarde (HR)**	ND 1,02 (0,88 – 1,19) p=0,75	0,85 (0,68 – 1,06) p= 0,15 ND
AVC non fatal (HR) **AVC (HR)**	ND 1,03 (0,89 – 1,21) p=0,69	0,90 (0,65 – 1,23) p= 0,50. ND
Mortalité CV (HR)	1,00 (0,89 – 1,13) p= 0,98	0,96 (0,76 – 1,21) p= 0,71
Mortalité globale	0,98 (0,90 – 1,08) p= 0,70	0,91 (0,76 – 1,44) p= 0,35

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif

En conclusion, l'insuline Glargine a démontré sa non-infériorité en termes de risque cardiovasculaire comparé aux standards of care, comme l'insuline dégludec comparée à l'insuline glargine. C'était un résultat attendu de la part des insulines analogues mais ces études confirment également des choses connues sur l'insuline :

- Elle engendre un taux d'hypoglycémies plus important que les traitements standard (Metformine + antidiabétique oraux).
    - Dans l'étude ORIGIN, les hypoglycémies globales ont été plus fréquentes avec l'insuline glargine (57,1% des patients) qu'avec les soins standards (25,2 % des patients, p<0,001) et les hypoglycémies sévères ont été plus fréquentes avec l'insuline glargine (1,00 / 100 patients-années ayant au moins eu 1 épisode) qu'avec les soins standards (0,31/ 100 patients-années ayant au moins eu 1 épisode, p<0,001).
    - L'étude DEVOTE étant VS insuline glargine, elle ne fournit que des données vs insuline

- Son utilisation est associée à une prise de poids moyenne plus importante également (prise de poids moyenne sous insuline +1,6 kg vs +0,5 kg sous soins standards, données observées dans la majorité des études utilisant l'insuline).
- Son utilisation permet une diminution des complications microvasculaires en permettant un contrôle plus important de la glycémie.

Ces études évaluant le risque CV des insulines ont permis de conclure à la bonne sécurité des insulines mais non à un effet bénéfique sur le risque CV. Elles permettent principalement de continuer en toute sécurité l'utilisation de l'insuline analogue pour traiter les patients diabétiques et de fournir une quantité importante de données de tolérance sur leur utilisation en vie réelle. L'insuline reste donc l'un des traitements principaux du diabète.

3.3.2 Les Gliptines

Les Gliptines agissent en inhibant la dipeptidyl-peptidase-4 (DDP-4). Cette inhibition permet l'augmentation du taux de certaines molécules qui favorisent la libération d'insuline, surtout à la suite de l'arrivée de glucose dans l'organisme (après un repas).

L'intérêt des Gliptines est l'absence d'hypoglycémies liées à leur utilisation ; elles ne font jamais baisser le taux de sucre dans le sang en dessous d'une valeur critique, contrairement aux sulfamides hypoglycémiants par exemple. Leur efficacité est prouvée dans de nombreuses études de phase III, par rapport aux standards of care. Elles permettent une diminution de l'hémoglobine glyquée de 0,5 à 1 %.
Ces caractéristiques en font un des traitements antidiabétique oraux les plus utilisés avant le passage aux traitements injectables, souvent associés à la metformine. Les prochains chapitres parleront des Gliptine couramment utilisées et de leurs données CV.

3.3.2.1 Les CVOT des Gliptines

Il y a eu 3 grandes études de CVOT sur les gliptines ayant pour but de prouver la sécurité CV de différentes molécules.

- Pour l'Alogliptine, l'étude SAVOR-TIMI53 (30), incluant 16 492 patients, randomisée (1:1) durant un suivi moyen de 2,1 ans.
- Pour la Saxagliptine, l'étude EXAMINE (31), incluant 5380 patients randomisés (1:1) avec un suivi pouvant aller jusque 4,5 ans ou l'accumulation de 550 évènements.
- Pour la sitagliptine, l'étude TECOS (32), incluant14 671 patients randomisés (1:1) avec un suivi pouvant aller jusqu'à 5 ans ou l'accumulation de 1300 événements.

Toutes ces études suivaient les recommandations de la FDA et comparaient le risque d'événements MACE (mortalité CV, IDM non fatal ou AVC non fatal) vs le risque d'évènements avec le SoC. Elles ont, en plus de la non-infériorité, testé la supériorité du médicament à l'étude.

Résultats :

Aucune des études n'a mis en évidence un surrisque CV :

- Pour l'Alogliptine, l'étude SAVOR-TIMI53 (30), a estimé un HR : 0,96 ; $IC_{95\%}$ [0;1,16] ; marquant la non-infériorité de l'alogliptine par rapport au placebo,
- Pour la Saxagliptine l'étude EXAMINE (31), a estimé un HR = 1,00 et $IC_{95\%}$ [0,89–1,12] ; p<0,001 significatif pour la non-infériorité et NS pour la supériorité.
- Pour la sitagliptine l'étude TECOS (32) a estimé un HR = 0,98 ; $IC_{95\%}$ [0,88-1,09] ;(p < 0,001), la non-infériorité a été démontrée, mais pas la supériorité.

Tableau 15: Récapitulatif des CVOT des iDPP4

Etudes	Savor-Timi 53	EXAMINE	TECOS
Suivi moyen (années)	2,1	1,5	3,0
Patients (n)	16 492	5 380	14 671
Traitement	Saxagliptine	Alogliptine	Sitagliptine
Critère CV composite (HR)	1,00 [0,89-1,12] p=0,99	0,96 [≤ 1,16] p=0,32	0,98 [0,89-1,09] p=0,65
Infarctus du myocarde (HR)	0,95 [0,80-1,12] P=0,52	1,08 [0,88-1,33] p=0,47	0,95 [0,81-1,11] p=0,49
AVC (HR)	1,11 [0,88-1,39] p=0,38	0,95 [≤ 1,14] p=0,71	0,97 [0,79-1,19] p=0,76
Mortalité CV (HR)	1,03 [0,87-1,22] p=0,72	0,85 [0,66-1,10] p=0,21	1,03 [0,89-1,19] p=0,71
Insuffisance Cardiaque (HR)	1,27 [1,07-1,51] p = 0,007	1,07 [0,79-1,46] NS	1,00 [0,83-1,20] p=0,98
Mortalité globale	1,11 [0,96-1,27] P=0,15	0,88 [0,71-1,09] p=0,23	1,01 [0,90-1,14] p=0,88

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif

Les études CVOT sur les gliptines ont mis en évidence l'absence d'une augmentation significative du risque CV (non-infériorité vs placebo) avec leur utilisation pour le traitement du DT2, associée aux traitements antidiabétiques habituels. Aucun des critères formant le critère composite n'est ressorti de manière plus prononcé ou différente des autres. On pourra

toutefois noter que le HR de la saxagliptine montre un surrisque d'IC et d'AVC avec le produit, mais ce résultat n'eut pas d'impact sur sonutilisation. Cependant, les études n'ont pas mis en évidence une diminution du risque CV avec ces traitements.

Ces études ont donc fourni beaucoup de données de tolérance sur l'utilisation des iDPP4 en vie réelle et participé à consolider les preuves de la bonne sécurité de ces traitements. Les iDPP4 font partie des traitements les plus utilisés dans le DT2.

3.4 Les SLGT2

Les iSGLT2 agissent en inhibant le co-transporteur de réabsorption du glucose et Na+ dans le tube contourné proximal rénal nommé iSGLT2. Ils réduisent la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire.

Leur efficacité est prouvée dans de nombreuse études de phase III par rapport aux standards of care. Ils permettent une diminution de l'hémoglobine glyquée de 0,7 % en moyenne, et également une glycosurie qui constitue donc une perte énergétique et une perte de poids de l'ordre de 2 à 3 kg. Ils permettent de faire baisser la glycémie sans risque d'hypoglycémie et de faciliter le contrôle pondéral des patients.

Ces caractéristiques en font un des traitements antidiabétique oraux les plus utilisés avant le passage aux traitements injectables (sauf en France où leur disponibilité est extrêmement récente pour des soucis d'accord sur le prix avec le CEPS) et sont souvent associés à la metformine. Les prochains chapitres parleront des SLGT2 couramment utilisés et de leurs données de sécurité CV.

3.4.1.1 Les CVOT des gliflozines

Il y a eu 3 grandes études de CVOT sur les Gliflozines ayant pour but de prouver la sécurité CV des différentes molécules :

- Pour l'Empaglifozine, l'étude EMPA-REG (33) a inclus 11 531 patients randomisés en 1:1:1 (deux dosages différents de l'empagliflozine) pendant un suivi moyen de 2,6 ans.
- Pour la canagliflozine, l'étude CANVAS (34) a inclus 10 142 patients randomisés en 1:1:1 (deux dosages différents de la canagliflozine) pendant un suivi moyen de 3,6 ans.
- Pour la Dapagliflozine, l'étude DECLARE-TIMI (35) a inclus 17 160 patients randomisés en 1:1 pendant un suivi moyen de 4,2 ans.

Toutes ces études suivaient les recommandations de la FDA et comparaient le risque d'événements MACE (mortalité CV, IDM non fatal ou AVC non fatal) vs le risque d'évènements sous placebo. Elles ont, en plus de la non-infériorité, testé la supériorité du médicament à l'étude.

Résultats :

Les trois études ont démontré la non-infériorité sur l'augmentation du risque CV comme vu avec les iDPP4 et l'insuline, mais 2 d'entre elles ont en plus démontré une supériorité sur le critère principal et donc mis en évidence une amélioration du risque CV associé à leur utilisation :

- Pour l'empaglifozine, l'étude a estimé un HR = 0,86, $IC_{95\%}$ [0,74–0,99], p < 0,001 pour la non-infériorité et p = 0,04 pour la supériorité. L'empagliflozine est le 1er traitement à démontrer une diminution du risque CV dans le cadre d'une CVOT.
- Pour la canaglifozine, l'étude a estimé un HR =0,86, $IC_{95\%}$ [0,75–0,97], p < 0,001 pour la non-infériorité et p = 0,02 pour la supériorité.
- Pour la dapaglifozine, l'étude a estimé un HR $IC_{95\%}$, 0,93 [0,84-1,03] p<0.001 pour la non infériorité et p = 0,17 pour supériorité.

Tableau 16: Récapitulatif des CVOT des iSGLT2

Etudes	EMPAREG	CANVAS	DECLARE TIMI
Suivi moyen (années)	3,1	3,6	4,2
Patients (n)	7 020	10 142	17 160
Traitement	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine
Critère CV composite (HR) **Non infériorité**	0,86 [0,74-0,99] p < 0,001 (supériorité) p < 0,001	0,86 [0,75-0,97] p=0,02 (supériorité) p < 0,001	0,93 [0,84-1,03] p=0,17 (supériorité) p < 0,001
Infarctus du myocarde (HR)	0,87 [0,70-1,09] p = 0,23	0,89 [0,73-1,09] NS	0,89 [0,77-1,01] NS
AVC (HR)	1,18 [0,89-1,56] p = 0,26	0,87 [0,69-1,09] NS	1,01 [0,84-1,219] NS
Mortalité CV (HR)	0,62 [0,49-0,77] P < 0,001	0,87 [0,72-1,06] NS	0,98 [0,82-1,17] NS
Hospitalisation pour Insuffisance Cardiaque (HR)	0,65 [0,50-0,85] p = 0,002	0,67 [0,52-0,87] Significatif	0,73 [0,61-0,88] p < 0,005
Mortalité globale	0,68 [0,57-0,82] p < 0,001	0,87 [0,67-1,01] p=0,24	0,93 [0,824-1,04] NS

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif

L'empagliflozine et le canagliflozine ont donc démontré une diminution du risque cardiovasculaire avec leur utilisation. L'empagliflozine a également démontré une diminution de la mortalité globale. On constate également que dans ces 3 études le critère principal composite était principalement affecté par une diminution très importante de la mortalité liée aux IC. Ce fort effet sur les IC permet une diminution significative de la mortalité malgré peu de différence sur les autres critères composant le score MACE. En effet, on constate, en regardant les critères composant le critère primaire un à un, que la diminution du risque sur les AVC et les IM n'est pas significatif.

Les gliflozines ont donc, à la suite de leur étude CVOT, démontré plus qu'une simple non-infériorité sur le risque CV vs placebo. Elles ont démontré leur effet cardioprotecteur, ces résultats leur ont permis de devenir un traitement de choix et souvent recommandé en 1ère intention pour les patients présentant un risque accru d'IC et à moindre niveau pour les patients ayant un surrisque CV.

3.4.1.2 Effet cardioprotecteur des Gliflozines

L'effet de protection CV démontré avec les inhibiteurs de iSGLT2 semblent provenir d'effets autres que celui déjà prouvé sur la glycémie (36), ils semblent également avoir :

- Une action diurétique (liée à son action sur les co transporteurs sodium glucose), qui permet de diminuer la volémie et la tension artérielle.
- Une augmentation de la production de cytokines pro et anti inflammatoires, liée à une réduction des fibroses cardiaques.
- Une augmentation de la concentration en globules rouges circulant et une production augmentée d'érythropoïétine.
- Une amélioration du métabolisme cardiaque.

Dans l'ensemble les iSGLT2 semblent diminuer le risque d'insuffisance cardiaque surtout en influant sur la volémie, la tension artérielle et en diminuant l'inflammation vasculaire.

Les bons résultats de ces études ont même donné lieu à des études visant à démontrer l'efficacité des iSGLT2 dans le traitement de l'IC chez des patients non diabétiques. Ces études ont donné lieu à une AMM auprès de la FDA (37) pour leur utilisation dans cette population et probablement bientôt auprès de l'EMA.

3.5 Les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une hormone intestinale sécrétée par les cellules entéro-endocrines de l'estomac pour stimuler la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie est trop élevée (après un repas par exemple), on appelle aussi ces hormones les incrétines. Cette hormone fait aussi partie des hormones générant le sentiment de satiété et ralentissant la vidange gastrique, ce qui expliquera une partie de son action sur le poids (ces traitements sont aussi étudiés pour lutter contre l'obésité). Elle inhibe également la libération du glucagon au niveau du pancréas avant d'être dégradé par le iDPP4.

Les traitements à base de GLP-1 sont sous cutanés avec une injection par jour voire par semaine. Un traitement oral vient d'avoir son AMM auprès de l'EMA en mars 2020 (Semaglutide Orale).

Leur efficacité est prouvée dans de nombreuses études de phase III par rapport aux standards of care. Ils permettent une diminution de l'hémoglobine glyquée très significative.

L'autre intérêt des analogues de GLP-1 est l'absence d'hypoglycémies liées à leur utilisation comme pour les DPP-4, mais aussi une baisse de poids pour les patients.

Ces caractéristiques en font un des traitements antidiabétiques les plus utilisés avant le passage aux insulines, souvent associé à la metformine ou à un autre AOD.
Les prochains chapitres parleront des analogues de GLP-1 couramment utilisés et de leurs données CV.

3.5.1 Les CVOT des analogues du GLP-1

On compte 5 CVOT ayant évalué le risque CV des analogues du GLP-1, elles respectent toutes les guidelines de la FDA mais ont des différences de méthodologie. Néanmoins, le niveau de preuve reste suffisamment important dans toutes les études pour pouvoir conclure sur leur impact sur le risque CV :

- Pour le lixisénatide, l'étude ELIXA (38) ayant randomisé 6 068 patients avec un suivi moyen de 2 ans.
- Pour l'exénatide, l'étude EXSCEL (39) ayant randomisé 14 752 patients avec un suivi moyen de 3,2 ans.
- Pour le liraglutide, l'étude LEADER (40), ayant randomisé 9 340 patients avec un suivi moyen de 3,8 ans.
- Pour le semaglutide, l'étude SUSTAIN 6 (41), ayant randomisé 3 297 patients avec un suivi moyen de 2 ans.
- Pour le dulaglutide, l'étude REWIND (42), ayant randomisé 9 901 patients avec un suivi moyen de 5,4 ans.

Résultats :

Comme pour les autres classes thérapeutiques détaillées précédemment, toutes les CVOT des analogues de GLP-1 ont démontré la non-infériorité du traitement expérimental vs placebo pour le critère principal d''évaluation. Seules 3 ont démontré une supériorité, et donc un effet cardioprotecteur (LEADER, SUSTAIN 6 et REWIND) :

- Pour le lixisénatide, l'étude a démontré que son utilisation n'était pas liée à une augmentation du risque CV (HR = 1,02 ; $IC_{95\%}$ [0,89-1,17] ; p<0,001 pour la non-infériorité ; p=0,81 pour la supériorité).
- Pour l'exénatide, l'étude a démontré que son utilisation n'était pas liée à une augmentation du risque CV (HR = 0,91 ; $IC_{95\%}$ [0,83-1,00] ; p<0,001 pour la non-infériorité ; p=0,06 pour la supériorité).
- Pour le liraglutide, l'étude a démontré une réduction de 13 % du risque cardiovasculaire (HR = 0,87; $IC_{95\%}$ [0,78-0,97] ; p<0,001 pour la non-infériorité ; p=0,01 pour la supériorité)
- Pour le dulaglutide, l'étude a démontré une réduction de 12 % du risque cardiovasculaire (HR = 0,88, $IC_{95\%}$ [0·79-0,99] ; p=0·026, pour la non-infériorité et p= 0,0467 pour la supériorité)
- Pour le semaglutide, l'étude a démontré une réduction de 26 % du risque cardiovasculaire (HR =0,74 ; $IC_{95\%}$, [0,58-0,95] ; p<0,001, pour la non-infériorité et p = 0,02 pour la supériorité).

Tableau 17: Récapitulatif des CVOT des GLP-1

Etude	ELIXA	EXSCEL	LEADER	SUSTAIN 6	REWIND
Suivi moyen (années)	2,1	3,2	3,8	2,1	5,4
Patients (n)	6 068	14 752	9 340	3 297	9 901
Traitement	Lixisénatide	Exénatide	Liraglutide	Semaglutide	Dulaglutide
Critère CV composite (HR) Supériorité Non infériorité	1,02 [0,89-1,17] P=0,81 p<0,001	0,91 [0,83-1,00] P=0,06 p<0,001	0,87 [0,78-0,97] p = 0,01 p<0,001	0,74 [0,58-0,95] p = 0,02 p<0,001	0,88 [0,79-0,99] p = 0,026 p=0,026
Infarctus du myocarde (HR)	1,03 [0,87-1,22] NS	0,97 [0,853-1,10] NS	0,86 [0,73-1,00] p = 0,046	0,74 [0,51-1,08] p = 0,12	0,96 [0,79-1,16] p = 0,65
AVC (HR)	1,12 [0,79-1,58] NS	0,85 [0,70-1,03] NS	0,86 [0,71-1,06] p = 0,16	0,61 [0,38-0,99] p = 0,04	0,86 [0,61-0,95] p = 0,017
Mortalité CV (HR)	0,98 [0,78-1,22] NS	0,88 [0,76-1,02] NS	0,78 [0,66-0,93] p = 0,007	0,98 [0,65-1,48] p = 0,92	0,91 [0,786-1,06] p = 0,21
Hospitalisation pour Insuffisance Cardiaque (HR)	0,96 [0,75-1,23] NS	0,87 [0,76-1,02] NS	0,87 [0,73-1,05] p = 0,14	1,11 [0,77-1,61] p = 0,57	0,93 [0,77-1,12] p = 0,46
Mortalité globale	0,94 [0,78-1,13] NS	0,86 [0,77-0,97] NS	0,85 [0,74-0,97] p = 0,02	1,05 [0,74-1,50] p = 0,79	0,90 [0,80-1,01] p=0·067

HR = Hazard Ratio ; ND = Non défini ; NS = Non Significatif

Les analogues du GLP-1 ont donc tous démontré l'absence d'un surrisque CV avec leur utilisation dans le traitement du DT2. Certaines molécules ont même démontré un effet cardioprotecteur, qui, contrairement aux iSGLT2, ne semble pas majoritairement lié à l'un des 3 critères composant le score MACE. Ces preuves font des analogues de GLP-1 un traitement très répandu chez les sujets DT2, principalement pour ceux en surpoids et avec un surrisque CV.

3.5.2 Effet cardioprotecteur des analogues du GLP-1

L'effet de protection CV démontré avec les analogues de GLP-1 semble provenir d'effets autres que celui déjà prouvé sur la glycémie, ils agissent également sur (36):

- Les lipides, en diminuant les LDL et les TG, notamment les TG post-prandiaux,
- La pression artérielle, en diminuant particulièrement la pression artérielle systolique,
- Les cytokines pro inflammatoires,
- Les tissus cardiovasculaire et coronaire.

Dans l'ensemble, les analogues du GLP-1 semblent réduire le risque athéromateux en réduisant le poids des patients, en agissant sur leur taux de lipides circulant ainsi qu'en améliorant leur fonction cardiaque.

3.6 Conclusion

À la suite des recommandations de la FDA sur l'étude du risque cardiovasculaire lié à l'utilisation des traitements du diabète, de nombreuses études de type CVOT furent menées. Au terme de longues périodes d'étude et du recrutement de nombreux patients pour évaluer les grands traitements sur le marché, la grande majorité des études confluèrent à l'absence d'un surrisque cardiovasculaire, certaines études allant jusqu'à faire la preuve d'un effet cardioprotecteur de leur molécule. L'obtention d'une quantité de données si importante et la démonstration d'effets complémentaires sur le risque CV se devaient d'avoir un impact sur la prise en charge du diabète et les recommandations sur les programmes de développement clinique des nouvelles molécules. Ce sont ces impacts que nous allons voir dans la prochaine partie.

3.7 Impact sur les recommandations de la prise en charge du diabète

À la suite de la demande de la FDA, les études CVOT ont été, pendant des années, une étape obligatoire et importante dans le développement des traitements du diabète. Pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), la démonstration d'une non-infériorité sur le risque CV par rapport au standard of care est devenue obligatoire. Une augmentation du risque cardiovasculaire ou l'absence de non-infériorité provoque l'arrêt ou la non-commercialisation d'un traitement.

À la suite des premières études démontrant une supériorité sur le risque cardiovasculaire et sur la mortalité toutes causes, il est intéressant de voir si cela a eu un impact sur les recommandations de la prise en charge du diabète. Avoir un effet cardioprotecteur dans une population à haut risque cardiovasculaire devrait être un réel gain pour les patients et donc se traduire par un changement des pratiques.

3.7.1 Impact des CVOT sur les recommandations dans la prise en charge du diabète

Peu de temps après la publication des premiers résultats démontrant un effet cardioprotecteur des inhibiteurs des iSGLT2, certaines sociétés savantes ont commencé à ajouter dans leur recommandations l'utilisation des iSGLT2 dans la population à haut risque CV. Ces recommandations ont souvent pris la forme d'une mention simple, sans intégrer totalement cette option dans leur arbre de décision. Le nombre d'études mettant en avant des données similaires a permis de consolider l'effet bénéfique apporté par ces traitements, et de les inclure dans les recommandations de la prise en charge du diabète, mais également de cardiologie.

- European Society of Cardiology (ESC), 2016

L'ESC précise que chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires, l'utilisation d'un inhibiteur des iSGLT2 devrait être envisagée au début de la maladie pour réduire la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale.
La stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 doit donc être globale et dirigée, au-delà de l'hyperglycémie, contre tous les facteurs de risque des complications.

- Canadian Diabetes Association (CDA) (43), 2016

Le CDA précise que chez les patients diabétiques de type 2 qui présentent une maladie cardiovasculaire et pour lesquels la cible glycémique n'est pas atteinte, un traitement antidiabétique ayant démontré son bénéfice cardiovasculaire devrait être utilisé en association aux autres traitements antidiabétiques pour réduire le risque de survenue d'évènements cardiaques majeurs :

- Empaglifozine : recommandation de Grade 1, niveau 1A,
- Liraglutide, recommandation de Grade 1, niveau 1A chez les patients ≥ 50 ans,
- Liraglutide, recommandation de Grade D, avis d'experts chez les patients < 50 ans.

- Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie(44) (SSED), 2017

La SSED précise que si, dans un délai de 3 mois après l'initiation de la metformine, la valeur cible d'HbA1c individuelle n'est pas atteinte, le traitement doit être complété avec un ou plusieurs autres principes actifs hypoglycémiants.

En présence d'une maladie cardiovasculaire, il faut privilégier un traitement associant metformine et un inhibiteur des iSGLT2 (empaglifozine) ou un agoniste du récepteur GLP-1 (liraglutide). Le choix entre l'inhibiteur des iSGLT2 ou l'agoniste du récepteur GLP-1 se fait en fonction des préférences que le médecin doit évaluer de façon individuelle avec le patient.

Le liraglutide est à privilégier au sein de son groupe de médicaments (analogues du GLP-1) car ses données actuelles sont plus favorables en ce qui concerne les critères cardiovasculaires et microvasculaires.

- Italian Society of Diabetes (SID) (45), 2016

La SID précise que chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, le traitement antidiabétique devrait inclure l'empagliflozine ou le liraglutide, même chez les personnes ayant un bon contrôle glycémique lors du traitement actuel. L'empagliflozine ou le liraglutide devrait être considéré cardioprotecteur au moins chez les sujets présentant une maladie cardiovasculaire préexistante. Les résultats des essais EMPA-REG et LEADER justifient pleinement une indication supplémentaire qui inclut spécifiquement les patients atteints de diabète de type 2 ayant une maladie cardiovasculaire préexistante.

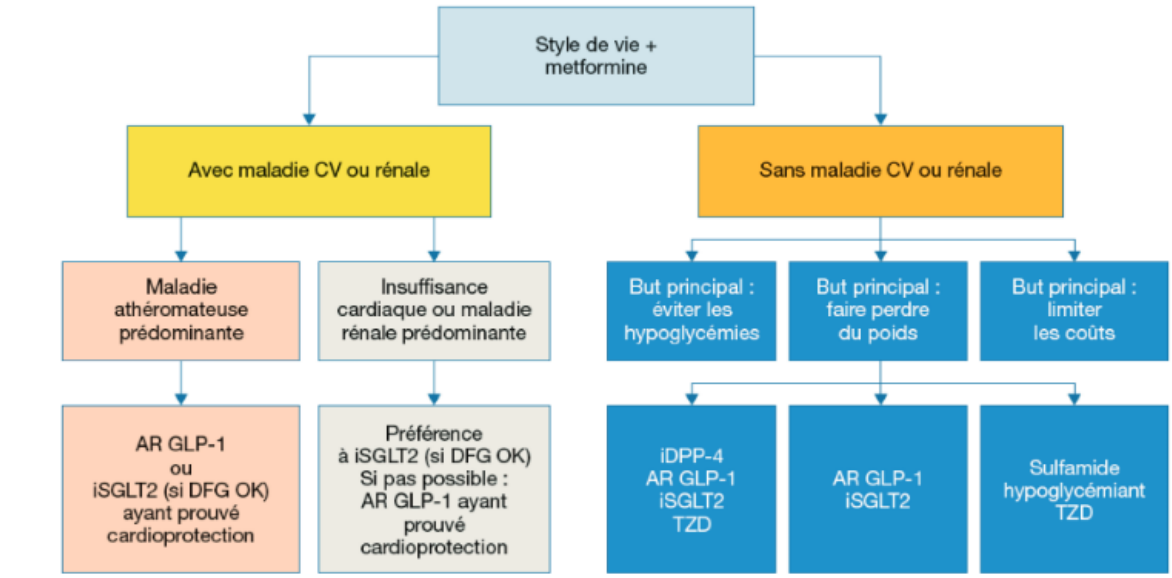
- American Diabetes Association (ADA) (46),2016- 2017

L'ADA précise que les résultats des CVOT ont permis de mettre à jour leurs recommandations et recommandent maintenant l'empagliflozine et le liraglutide chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et présentant une maladie cardiovasculaire établie. En effet, ces traitements ont démontré une réduction de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité toutes causes confondues lorsqu'ils sont associés à un traitement standard.

- Consensus ADA/EASD de 2018 (47)

Dans ce consensus, l'approche prend en compte, en priorité, la présence ou non d'une complication CV athéromateuse, d'une insuffisance cardiaque ou d'une atteinte rénale pour décider du choix du médicament à ajouter au traitement de base par metformine. En présence de ces comorbidités, la prise de position ADA/EASD privilégie la prescription d'un agent ayant démontré un effet de protection CV (et rénale), à savoir un iSGLT2 ou un analogue de GLP-1 ayant fait la preuve de sa cardio-et/ou de sa néphro-protection.

Figure 10 : Orientation du choix thérapeutique, après échec de la metformine en monothérapie d'après le consensus ADA/EASD 2018



Extrait de la référence 45

- Consensus d'experts American College of Cardiology (ACC) novembre 2018 (48)

Ce consensus recommande pour les cardiologues d'envisager l'utilisation d'un analogue du GLP-1 ou d'une gliflozine avec bénéfice CV démontré chez les patients présentant un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire.

- Guideline de l'European Society of Cardiology (ESC) août 2019 (49)

Après avoir mentionné en 2016 l'utilisation des iSGLT2 pour la prise en charge des patients diabétiques afin de réduire la mortalité CV, l'ESC prend en 2019 une position plus forte en recommandant d'initier un analogue du GLP-1 ou une gliflozine comme option thérapeutique de première ligne chez les patients naïfs de traitement et les patients déjà sous metformine présentant une maladie cardiovasculaire ou un risque élève/très élevé de maladie CV.

La recommandation des analogues du GLP-1 et des gliflozines en 1ère ligne chez les patients ayant un risque CV est un changement majeur de la prise en charge du diabète.

- Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) en 2019 (50)

La SFD a publié sa dernière prise de position sur l'évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de iSGLT2 et analogues de GLP-1en mars 2019 (c'est une mise à jour, la première date de 2017). Cette position est basée sur les résultats d'essais de sécurité cardiovasculaire jugés favorables par des experts français. Sur les aspects cardiovasculaires, la SFD recommande :

- La prévention des complications du diabète de type 2 exige une prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque, passant obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique.
- L'HbA1c peut être considérée comme un critère intermédiaire capable de prédire la survenue des complications microvasculaires du diabète, mais pas celle des complications macrovasculaires.
- Au moment d'instaurer un traitement injectable, la SFD donne désormais priorité aux agonistes du GLP-1 plutôt qu'à l'insuline **du fait de leur bénéfice cardiovasculaire**.
- Enfin, en raison des données de sécurité récentes concernant un effet protecteur rénal et cardiovasculaire, **la SFD place les gliflozines comme traitement de seconde ligne après la metformine chez les patients atteints de maladie rénale chronique, d'insuffisance cardiaque ou de maladie cardiovasculaire avérée (avec, pour cette dernière situation, le choix entre une gliflozine ou un agoniste du GLP-1).**

Note de cadrage de la HAS sur la « Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 » (51)

Les recommandations de prise en charge du diabète de la HAS présentées dans la partie 1 n'incluent pas de recommandations dans la prise en charge du patient à haut risque cardiovasculaire. Mais une note de cadrage fait part des futures évolutions des recommandations de la HAS. Il semblerait que l'utilisation des GLP-1 et des gliflozines chez les patients à fort risque cardiovasculaire sera bien intégrée dans les prochaines recommandations de la HAS sur la prise en charge du diabète en France.

3.8 Changement des recommandations de la FDA (52)

Après 12 ans et un nombre d'études important, la FDA a publié en mars 2020 une nouvelle recommandation pour la génération des données de sécurité CV des traitements du diabète de type 2.

Une fois finalisée, elle annulera et remplacera celle de 2008. Elle fait suite à l'analyse des CVOT précédemment détaillés par la FDA qui constate qu'aucun traitement n'a montré de surrisque CV avec son utilisation, certains ayant même mis en évidence une diminution du risque avec leur utilisation. Les raisons ayant poussé la FDA à modifier ses recommandations sur ces études sont qu'elles sont lourdes à mettre en place, commencent à être anciennes et qu'aucune n'a mis en avant de problèmes avec les traitements du diabète.

Cette nouvelle recommandation ne comportera pas de protocole aussi précis que celui de 2008 et ne demandera pas une étude spécifique pour être respectée, mais plutôt un niveau de preuve minimum à fournir.

Les essais devront maintenant présenter pour les données de tolérance au moins 4000 patients années de suivi chez des patients DT2, dont au moins : (53)

- 1500 patients exposés au nouveau traitement au moins 1 an, et 500 au moins 2 ans
- 500 patients avec un trouble rénal de stade 3-4,
- 600 patients avec des pathologies cardiovasculaires,
- 600 patients de plus de 65 ans.

Un patient peut être présent dans plusieurs groupes avec un minimum de 1200 patients.

Les essais devront aussi inclure les évènements CV avec une méthode d'analyse rigoureuse, inclure un comité de surveillance indépendant pour superviser les données de tolérance. En

cas d'apparition d'un évènement de tolérance notable, les études devront spécifiquement inclure un moyen d'analyser ce problème.

Des produits ayant démontré une supériorité sur le risque CV avec leur utilisation (réduction de la mortalité CV et toutes causes), on peut se demander si les nouveaux traitements ne réaliseront pas quand même des CVOT pour pouvoir proposer le même niveau de preuve que leur compétiteur et ainsi éviter de se priver d'un niveau de preuve supérieur aux autres traitements.

4 Conclusion

Le diabète est une pathologie affectant plus de 460 millions de personnes dans le monde, et elle pourrait en affecter 700 millions d'ici 2045. Ce nombre important de patients en fait un enjeu majeur de santé publique. On retrouve parmi les aspects sur lesquels le diabète a un impact le risque cardiovasculaire. Les décès cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les patients diabétiques. Malgré cela, pendant des années, la prise en charge du diabète s'est concentrée uniquement sur la gestion de la glycémie.

Puis les premières études évaluant l'effet du contrôle glycémique sur les événements micro et macro vasculaires (UKPDS notamment) ont confirmé l'importance d'un objectif glycémique bas (Hb1Ac < 7 %). Les preuves étant fortes sur la prévention des complications microvasculaires, elles furent alors incluses dans la bonne prise en charge du diabète.

Ces études ont aussi commencé à mettre en avant le lien entre la prise en charge du diabète et le risque cardiovasculaire, allant jusqu'à démontrer dans la phase d'extension d'UKPDS une diminution de la mortalité cardiovasculaire lors d'une prise en charge précoce du diabète et l'importance d'un objectif glycémique cible dans ce but. La partie « long term » de UKPDS mettra en avant une diminution du risque cardiovasculaire et de la mortalité cardiovasculaire avec la metformine. Ces données, associées à la bonne efficacité et la tolérance de la metformine, expliquent pourquoi ce traitement est depuis de si nombreuses années le traitement de base du diabète de type 2.

Plus tard, les études ADVANCE, VADT et ACCORD n'ont pas permis de confirmer ces résultats. L'hypothèse retenue expliquant cette différence est que l'objectif glycémique de ces études étaient très voire trop strict, obligeant les praticiens à accélérer trop vite le traitement des patients au risque d'augmenter les hypoglycémies et d'autres EI liés aux traitements. L'étude ACCORD créera même le doute sur un surrisque cardiovasculaire avec certains traitements, notamment les glitazones, ce qui donna lieu au scandale de la Rosiglitazone, qui poussa la FDA à durcir les preuves nécessaires pour la mise sur le marché d'un traitement antidiabétique.

Ce changement de réglementation créant l'obligation de fournir une CVOT a permis de générer une très grande quantité de données sur les traitements du diabète et leur influence sur le risque cardiovasculaire. Tous les traitements actuellement utilisés dans sa prise en charge ont démontré une sécurité cardiovasculaire, ceux n'ayant pas réussi à le faire ont été écartés des prescriptions médicales. La preuve de non-augmentation du risque cardiovasculaire a eu pour effet principal sur la prise en charge du diabète d'exclure certains traitements et de consolider la confiance dans les standards of care.

La publication de résultats cliniques prouvant une diminution des risques cardiovasculaires et de la mortalité toutes causes de certains traitements a permis une réelle avancée pour les patients. Au fil des années, les sociétés savantes recommandent l'utilisation de ces molécules dans la prise en charge des patients avec un haut risque cardiovasculaire, ou même en amont d'autres traitements pour diminuer la mortalité.
Nous retrouvons maintenant l'utilisation des traitements ayant démontré cet effet dans la grande majorité des recommandations sur la prise en charge du diabète, et également dans les recommandations de cardiologie.

Après de nombreuses CVOT réalisées, l'absence de surrisque cardiovasculaire mis en avant et parfois même la supériorité sur le risque CV des traitements utilisés, la FDA modifiera ses recommandations pour simplifier le niveau de preuve cardiovasculaire nécessaire aux traitements du diabète pour obtenir une AMM.

A la suite de dizaines d'années de recherche et d'un nombre extrêmement important de données générées sur le diabète et le risque cardiovasculaire, nous comprenons mieux aujourd'hui les liens et interactions qui les relient :

- Il est important de prendre cette pathologie en charge dès que possible pour diminuer les risques de complications (« legacy effect » mis en avant dans UKPDS).
- L'objectif glycémique n'est pas le seul élément à prendre en compte pour diminuer les risques cardiovasculaires (ACCORD, ADVANCE et VADT).
- Il est important de valider la sécurité cardiovasculaire des traitements du diabète (Glitazones, guideline FDA)

- Il existe des traitements permettant une optimisation de la prise en charge des populations à risque cardiovasculaire élevé (Gliflozines et analogues du GLP-1).

Tous ces apprentissages permettent aujourd'hui une prise en charge optimisée du diabète, qui reste malgré tout une pathologie en grande évolution et dans laquelle la mortalité cardiovasculaire est la première cause décès. Cela fait toujours du diabète l'une des problématiques majeures de santé dans le monde dans laquelle il reste encore beaucoup de choses à développer et approfondir pour toujours mieux prendre en charge les patients.

Cette revue des études cardiovasculaires dans le diabète montre bien l'importance des études cliniques dans le développement et le suivi d'un médicament. Elles permettent d'accumuler et d'analyser un nombre très important de données sur un médicament et une pathologie, dans le but d'améliorer la prise en charge d'une pathologie. On constate que les CVOT du diabète ont permis de faire émerger des stratégies permettant une meilleure prise en charge du risque cardiovasculaire chez des patients diabétiques tout en évinçant sur le chemin les traitements moins adaptés.

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 26 juin 2010;375(9733):2215-22.

2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1 sept 1998;21(9):1414-31.

3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice. nov 2019;157:107843.

4. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. The Lancet. mars 2014;383(9921):999-1008.

5. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. The Lancet. janv 2014;383(9911):69-82.

6. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Dia Care. janv 2018;41(Supplement 1):S13-27.

7. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Research and Clinical Practice. févr 2014;103(2):176-85.

8. Bergman M, Manco M, Sesti G, Dankner R, Pareek M, Jagannathan R, et al. Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose ≥ 155 mg/dl (8.6 mmol/L). Diabetes Research and Clinical Practice. déc 2018;146:18-33.

9. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. Journal of Diabetes Research. 2018;2018:1-4.

10. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. 2018;8.

11. Recommandations HAS statégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2.

12. Rapport OMS diabète 2016 pdf.

13. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med. 23 juill 1998;339(4):229-34.

14. Salsburg DS. The UGDP study. JAMA. 13 déc 1971;218(11):1704-5.

15. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes: Therapeutic implications of the UKPDS. British Journal of Clinical Pharmacology. nov 1999;48(5):643-8.

16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 9 oct 2008;359(15):1565-76.

17. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 4 juin 2015;372(23):2197-206.

18. ADVANCE Collaborative Group1. ADVANCE-Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. Diabet Med. juill 2005;22(7):882-8.

19. Buse JB. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: Design and Methods. The American Journal of Cardiology. juin 2007;99(12):S21-33.

20. Krische D. The glitazones: proceed with caution. Western Journal of Medicine. 1 juill 2000;173(1):54-7.

21. Stumvoll M, Häring H-U. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. Ann Med. 2002;34(3):217-24.

22. Scheen AJ. Outcomes and lessons from the PROactive study. Diabetes Research and Clinical Practice. nov 2012;98(2):175-86.

23. Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, Massi-Benedetti M, Charbonnel B. PROactive 07: pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: results of the PROactive study. Vascular Health and Risk Management. :16.

24. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med. 14 juin 2007;356(24):2457-71.

25. Home PD, Jones NP, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months: Original article. Diabetic Medicine. juin 2007;24(6):626-34.

26. ‘Sous la Loupe’ : Dossier Glitazones 20/01/2009.

27. Recommandations CVOT FDA 2008.

28. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med. 26 juill 2012;367(4):319-28.

29. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 24 août 2017;377(8):723-32.

30. Cavender MA, Scirica BM, Raz I, Gabriel Steg Ph, McGuire DK, Leiter LA, et al. Cardiovascular Outcomes of Patients in SAVOR-TIMI 53 by Baseline Hemoglobin A1c. The American Journal of Medicine. mars 2016;129(3):340.e1-340.e8.

31. Scirica BM, Braunwald E, Hirshberg B, Wiviott SD, Cavender MA, Desai NR, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The New England Journal of Medicine. 2013;10.

32. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 16 juill 2015;373(3):232-42.

33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 26 nov 2015;373(22):2117-28.

34. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 17 août 2017;377(7):644-57.

35. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 24 janv 2019;380(4):347-57.

36. North EJ, Newman JD. Review of cardiovascular outcomes trials of sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Current Opinion in Cardiology. nov 2019;34(6):687-92.

37. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure.

38. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 3 déc 2015;373(23):2247-57.

39. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 28 sept 2017;377(13):1228-39.

40. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 28 juill 2016;375(4):311-22.

41. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 10 nov 2016;375(19):1834-44.

42. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet. juill 2019;394(10193):121-30.

43. Booth G, Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich D, Goldenberg R, et al. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Canadian Journal of Diabetes. déc 2016;40(6):484-6.

44. Lehmann R. Recommandation SSED/SGED : Contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré de type 2. :16.

45. Bonora E, Bossi A, Bruttomesso D, Pascale AD, Gruden G, Lauro D, et al. Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali. 2017;16.

46. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. The American Journal of Medicine. juin 2017;130(6):S4-17.

47. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Dia Care. déc 2018;41(12):2669-701.

48. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. déc 2018;72(24):3200-23.

49. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 7 janv 2020;41(2):255-323.

50. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. Médecine des Maladies Métaboliques. mars 2019;13(2):195-209.

51. Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). Activité physique: prévention et traitement des maladies chroniques. Montrouge: EDP Sciences; 2019.

52. Federal Register Vol. 85, No. 47 Tuesday, March 10, 2020.pdf.

53. Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating the Safety of New Drugs for Improving Glycemic Control. Diabetes Mellitus. 2020;7.

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03 20 96 40 40
http://pharmacie.univ-lille.fr/

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BETTE Hewlann INE : 090405297916

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 17 / 12 / 2020 (jour / mois / année) à 16h00 Amphithéâtre ou salle : Visioconférence

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : Pinçon Prénom : Claire

■ Favorable

❑ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : Le 10 nov. 20

Signature:

REÇU le 1 DEC. 2020 Rép.

Avis du président du jury

Nom : F. SERGHERAERT Prénom : .....

☒ Favorable

❑ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 10/11/2020

Signature:

Décision du Doyen

☒ Favorable

❑ Défavorable

Le 3/12/2020

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2020

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire : 2020/2021

Nom : Boitte
Prénom : Merwann

Titre de la thèse :

Les études cardiovasculaires dans le diabète : impact sur la prise en charge des patients et l'utilisation des traitements

Mots-clés :
Diabète, cardiovasculaire, CVOT, recommandations

Résumé :

Les connaissances sur le lien entre risque cardiovasculaire et diabète ont beaucoup évolué ces dernières années. Pourquoi ces données sont importantes dans l'améliorations de la prise en charge du diabète ? Comment et pourquoi leur génération a-t-elle évolué ? Que devons-nous retenir de ces nombreuses années de recherche ?

<u>Membres du jury</u> :

Président : Sergheraert Eric, Professeur des universités, faculté de pharmacie université de Lille

Assesseur : Pinçon Claire, Maitre de conférences, faculté de pharmacie université de Lille

Membre extérieur : Brongniart Robin, docteur en pharmacie, MSL chez Urgo