

Rémy Boussegeon

Médecin généraliste
79290 Saint Martin
de Sanzay
remy.boussegeon2
@wanadoo.fr

Mots clés : Diabète
de type 2 ;
Hypoglycémiant

Le traitement des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) repose sur un principe simple en apparence : si l'hyperglycémie chronique est un facteur de risque de surmortalité, d'événements cardiovasculaires et de complications microvasculaires, il semble logique que tout traitement diminuant cette hyperglycémie sera bénéfique pour les patients. Il en découle que tout médicament dont l'efficacité sur ce critère intermédiaire (HbA1c) est démontrée est *ipso facto* considéré comme efficace sur la prévention des complications cliniques du DT2. C'est ainsi que de nombreux nouveaux antidiabétiques apparaissent sur le marché comme les inhibiteurs de la DPP4, les analogues de la GPL-1 ou encore de nouvelles insulines. Pourtant, la vraie question est celle de l'efficacité clinique, et non biologique, des antidiabétiques actuellement disponibles pour traiter les patients diabétiques de type 2. Dans cette revue, nous allons nous intéresser uniquement aux essais cliniques randomisés et leurs méta-analyses ayant évalué l'efficacité des principaux antidiabétiques actuellement disponibles en France sur des critères cliniquement pertinents (prévention et traitement des complications micro et macrovasculaires du DT2).

Abstract: Clinical efficiency of antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: Evidence Data 2013

- **Metformin:** so far we can only conclude that it is in all cases more efficient than glipizide in secondary cardiovascular prevention, which justifies its place as a first choice treatment recommended for patients with type 2 diabetes, although its clinical effectiveness is still not formally demonstrated.
- **Hypoglycemic sulfonamides:** the data are inadequate to decide using a monotherapy or not and they are not enough regarding important clinical criteria for the patient.
- **Insulin:** as for sulfonamides, the proof of its effectiveness is based only on the decrease of retinal photocoagulation (UKPDS 33). The risk/benefit ratio seems clearly unfavorable for the prevention of macro-and microvascular complications of type 2 diabetes.
- **Alphaglucosidase inhibitors:** clinical efficacy of acarbose is still not known in 2013, about 10 years after being placed on the market... and despite its very wide prescription.
- **Incretins:** a meta-analysis did not show any superiority over the placebo on the risk of cardiovascular disease, and a second showed a reduced risk of major cardiovascular events, the authors warning against extrapolating insufficient trials. But SAVOR TIMI 53 study, the largest randomized study ever done against placebo in diabetes failed to prove the efficacy of saxagliptin.
- **GLP-1 analogues:** No conclusion is possible regarding their clinical efficacy. Because of the probable excess risk of acute pancreatitis or pancreatic cancer, their risk/benefit ratio is so far unfavorable. There are no data allowing to judge the effectiveness of antidiabetic drugs on metabolic complications of T2DM. It is surprising and shocking that these drugs can be sold on the virtue of their effectiveness in HbA1c, which is a bad criterion for surrogate...

Key words: Diabetes Mellitus, Type 2; Hypoglycemic agents

Efficacité clinique des antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2 Où est l'« Evidence Based Medicine » ?

Aujourd'hui, la FDA autorise la mise sur le marché de nouveaux antidiabétiques s'ils diminuent l'HbA1c sans entraîner un sur-risque de 80 % d'événements cardiovasculaires [1] !! L'HbA1c est donc considérée comme un critère de substitution suffisamment fiable

pour ne pas nécessiter d'études sur des critères cliniquement pertinents de morbi-mortalité.

Pourtant, de nombreuses études randomisées, à haut niveau de preuve, réfutent le fait que diminuer l'HbA1c est nécessairement bénéfique pour les patients [2-4].

L'exemple le plus criant est la surmortalité totale et cardiovasculaire (qui a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude) observée dans le groupe des patients traités intensivement dans l'étude ACCORD [2] alors qu'ils avaient en moyenne une HbA1c plus basse de 1,1 %. De même, avec une différence de 1,5 % d'HbA1c entre les 2 groupes tout au long du suivi (6,9 % vs 8,4 %), l'étude VADT [3] n'a montré aucune différence sur la mortalité totale (RR = 1,08 ; 0,83-1,41¹), la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,22 ; 0,78-1,92), ou les infarctus du myocarde non fatals (RR = 0,78 ; 0,55-1,11). Enfin, le benfluorex, la rosiglitazone et la pioglitazone viennent d'être retirés du marché français alors qu'ils diminuaient bien l'HbA1c. Le problème est qu'ils n'avaient pas démontré de façon convaincante leur efficacité sur des critères de morbi-mortalité. Lorsque des effets indésirables sérieux ont été rapportés, leurs rapports bénéfice/risque sont devenus défavorables [5]. Qu'en est-il des médicaments antidiabétiques disponibles actuellement ?

La metformine

Antidiabétique oral (ADO) de la classe des biguanides, elle est considérée comme le traitement pharmacologique de première intention chez les patients diabétiques de type 2 en surpoids. Son efficacité sur la mortalité totale (RR = 0,64 ; 0,45-0,91) ainsi que sur la prévention des infarctus du myocarde (IDM) (RR = 0,61 ; 0,41-0,89) aurait été démontrée vs régime seul dans l'étude UKPDS 34 publiée en 1998 [6]. Néanmoins, bien qu'elle soit randomisée, elle ne comparait pas la metformine au placebo et il n'y avait pas de double insu. Elle n'avait pas pour objectif d'évaluer l'efficacité spécifique de la metformine. Comme l'écrivait le diabétologue David M. Nathan dans l'éditorial concernant la publication des résultats de l'étude UKPDS 34 au sujet de la metformine : « ces données devraient n'être prises en compte qu'avec précaution » [7]. En effet, dans la même étude, une surmortalité a été retrouvée avec l'association metformine-sulfamides hypoglycémisants vs sulfamides seuls : RR = 1,60 ; 1,02-2,52. Chose curieuse, les résultats favorables d'UKPDS 34 ont été considérés comme factuels et ont été abondamment cités mais n'ont jamais été reproduits depuis. L'étude HOME par exemple évaluait l'efficacité de la metformine versus placebo (en ajout de l'insuline) [8]. Après 4 ans de suivi, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée : pour la mortalité totale : RR = 1,48 ; 0,54-4,09 ; pour les IDM : RR = 0,99 ; 0,25-3,90. En science, la reproductibilité des résultats est pourtant un critère essentiel de validité. D'autre part, la surmortalité observée dans le groupe traité par l'association metformine-sulfamides (vs sulfamides) a été jugée « artefactuelle » et a été écartée de l'inconscient collectif puisque l'association est même recommandée dans les guidelines. Si on considère les résultats favorables d'UKPDS 34 comme valides, pourquoi considérer les résultats défavorables comme dus au hasard ? Devant ces contradictions, nous avons réalisé une synthèse de la littérature avec méta-analyse

des essais cliniques randomisés (ECR) ayant évalué l'efficacité spécifique de la metformine chez les patients atteints de DT2 [9] (encadré 1). Notre méta-analyse a confirmé le surrisque lié à l'association sulfamides-metformine en comparaison aux sulfamides seuls : pour la mortalité totale : RR = 1,55 ; 1,03-2,33 comme dans la méta-analyse de Lamana *et al.* : MH-OR² = 1,43 ; 1,06-1,91 ; p = 0,016 [10].

Encadré 1.

Conclusion de la méta-analyse des ECR sur la metformine : pas de modification significative des critères de jugements étudiés [9]

13 ECR (15 comparaisons) : 13 110 patients ; 9 560 ont reçu de la metformine, 3 550 ont été traités par un traitement conventionnel

Risque relatif RR (Intervalle de confiance à 95 %)

Mortalité totale*	0,99 ; 0,75-1,31
Mortalité cardiovasculaire*	1,05 ; 0,67-1,64
Survenue d'IDM	0,90 ; 0,74-1,09
Survenue d'accidents vasculaires cérébraux	0,76 ; 0,51-1,14
Survenue d'insuffisance cardiaque	1,03 ; 0,67-1,59
Survenue d'événements vasculaires périphériques	0,90 ; 0,46-1,78
Survenue d'amputations des membres inférieurs	1,04 ; 0,44-2,44
Survenue de complications microvasculaires	0,83 ; 0,59-1,17

* Il existait une hétérogénéité significative pour les critères mortalité totale et mortalité cardiovasculaire (respectivement p = 0,10, Tau2 = 0,05, I² = 41 % et p = 0,02, Tau2 = 0,17, I² = 59 %), principalement liée à l'inclusion des deux sous-groupes d'UKPDS34.

Un essai clinique randomisé récent (SPREAD-DIMCAD) portant sur 304 patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire montre, après une durée de suivi de 5 ans, une réduction du critère de jugement principal composite (mortalité toutes causes, mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatals, AVC non fatals, revascularisation artérielle) sous metformine en comparaison au glipizide (HR = 0,54 (0,30-0,90 ; p = 0,02)) [11]. Ce résultat intéressant ne signifie pas pour autant que la metformine soit réellement efficace. En l'absence de comparaison avec un placebo, la différence entre les deux groupes peut aussi s'expliquer par une augmentation du risque sous glipizide. De plus, l'analyse des résultats a été effectuée après un suivi des patients de 5 ans,

1. Dans cet article, les risques relatifs rapportés, sauf exception signalée, le sont avec l'intervalle de confiance à 95 % précisé dans la parenthèse.

2. Mantel-Haenszel Odds Ratio.



alors que l'intervention et l'essai avaient été arrêtés 2 ans auparavant, sans que cela soit prédéfini, ce qui jette un trouble sur la qualité méthodologique de l'essai. On notera que dans l'essai ADOPT [12], portant sur plus de 1 400 patients dans chaque groupe, après 4 ans de suivi, il n'y a eu aucune différence significative pour les critères cliniques importants (comme la mortalité totale ou cardiovasculaire) entre les groupes de patients traités par metformine, glyburide et même rosiglitazone. Cette étude concernait des patients intolérants au glucose et non des patients diabétiques de type 2, ce qui peut expliquer leur faible risque cardiovasculaire et le manque de puissance de l'étude pour détecter une différence. Mais de façon étonnante, l'effet sur le critère « événements cardiovasculaires graves », a été opposé à celui de l'étude SPREAD : une meilleure efficacité du glyburide par rapport à la metformine a été constaté : RR = 0,57 ; 0,35-0,92, $p = 0,02$.

Ainsi, on ne peut pas conclure formellement et globalement à la supériorité de la metformine sur les sulfamides hypoglycémisants. Une méta-analyse portant sur cette comparaison devrait être publiée bientôt (Hemmingsen B. *et al.*, contact personnel).

Les sulfamides

Les sulfamides hypoglycémisants ont été évalués sur des critères cliniques dans seulement 2 études : l'étude UGDP [13] et l'étude UKPDS 33 [14].

L'étude UGDP a montré une surmortalité des patients traités par tolbutamide par rapport au placebo et a été l'objet d'une des plus grandes controverses de l'histoire de l'évaluation des médicaments. Ainsi, le premier sulfamide hypoglycémiant prescrit chez les patients diabétiques de type 2 s'est avéré plus toxique que bénéfique.

L'étude UKPDS 33 commencée en 1978 et dont les principaux résultats ont été publiés en 1998 était une étude ouverte évaluant l'effet d'une stratégie thérapeutique (sulfamides, insuline et metformine) visant une glycémie à jeun < 6 mmol/L vs des mesures hygiéno-diététiques et une glycémie à jeun < 15 mmol/L. Après 10 ans de suivi,

en 1987, aucune différence entre les groupes n'ayant été démontrée, il a été décidé de poursuivre l'étude et d'inclure plus de patients. Un critère de jugement supplémentaire a été ajouté en 1991 : la photocoagulation rétinienne [15]. Pour les patients sans surpoids, les résultats des sous-groupes de patients traités par sulfamides (chlorpropamide et glibenclamide) ont été publiés. En comparaison avec des règles hygiéno-diététiques simples, les sulfamides n'ont pas diminué la mortalité ni les complications liées au diabète excepté la photocoagulation rétinienne avec une réduction du risque de 37 % (RR = 0,63 ; IC 99 % 0,40-1,00) pour le glibenclamide. En revanche, le risque d'hypoglycémies pour le glibenclamide est augmenté de 100 % (1,4 %/an vs 0,7 % par an). Enfin, deux récentes méta-analyses d'essais randomisés montrent une absence d'efficacité clinique [16, 17] et l'une suggère même une certaine toxicité cardiovasculaire [17]. La conclusion des auteurs de la méta-analyse *Cochrane* est claire : « Les preuves issues des ECR ne sont pas suffisantes pour prendre la décision d'initier ou non une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant. Les données sur les critères cliniques importants pour le patient font défaut. Par conséquent, des essais cliniques randomisés à faible risque de biais, à grande échelle, et à long terme, sont nécessaires, en se concentrant sur ces critères cliniques importants pour le patient » [16]. On peut se demander sur quels critères d'efficacité clinique les nouvelles recommandations sur le DT2 de la HAS préconisent les sulfamides hypoglycémisants après la metformine, ce d'autant que l'association semble plus dangereuse que bénéfique !

L'insulinothérapie

L'insulinothérapie n'a été évaluée sur des critères cliniquement pertinents que dans l'étude UKPDS33 [14]. Après 10 ans de suivi en moyenne, en comparaison avec des règles hygiéno-diététiques simples, l'insulinothérapie n'a pas diminué la mortalité ni les complications liées au diabète, excepté la photocoagulation rétinienne avec une réduction du risque de 33 % (RR = 0,67 ; IC 99 % 0,45-0,99). En comparaison, le risque d'hypoglycémies sous insuline a été augmenté de 130 % (1,8 % par an vs 0,7 % par an) !

Ainsi en 2013, il n'y a pas de preuve que l'insuline réduise la mortalité ou d'autres critères cliniquement importants chez les patients diabétiques de type 2 (*encadré 2*). Certes, l'étude UKPDS concernait des patients nouvellement diagnostiqués comme diabétiques et ne permet pas d'extrapoler ces résultats aux patients ayant un diabète depuis de nombreuses années. Mais dans les 3 grands essais ACCORD [2], VADT [3] et ADVANCE [4] qui concernaient ce type de patients (ancienneté du diabète de type 2 > 10 ans) l'insuline a été fréquemment utilisée pour atteindre les cibles glycémiques et ces 3 études n'ont pas montré d'efficacité sur des critères cliniquement pertinents. Un excès de mortalité a même été observé dans l'étude ACCORD [2] où 77,3 % des patients du groupe traitement intensif avait reçu de l'insuline contre 55,4 % dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$).

En résumé, la démonstration d'efficacité des sulfamides et de l'insuline ne repose que sur la diminution du nombre de photocoagulations rétinienne dans l'étude UKPDS 33 [14], critère rajouté en cours d'étude 4 ans après une analyse intermédiaire non concluante et dans une étude ouverte. Le rapport bénéfice/risque des sulfamides et de l'insulinothérapie nous paraît clairement défavorable pour la prévention des complications macro- et microvasculaires du DT2.

Encadré 2.

UKPDS en 2008, 10 ans après la publication principale [18]

Holman *et al.* ont rapporté un effet bénéfique dans tous les groupes sur les critères de jugement importants comme la mortalité totale et cardiovasculaire. Ces résultats ont conduit la communauté médicale à parler de « mémoire glycémique » : l'effet des traitements antidiabétiques se révélerait à long terme et nécessiterait donc une prescription précoce, une fois le diagnostic de DT2 établi.

Ces résultats, qui vont certes pour la première fois dans le bon sens, méritent d'être confirmés. Leur niveau de preuve est assez voisin de celui obtenu dans une étude observationnelle : la prudence est de rigueur devant les faiblesses méthodologiques de l'étude UKPDS : biais d'attrition important (78 % des patients inclus initialement ont été analysés), absence d'insu, critères de jugement multiples et rajoutés au fil de l'étude, etc. [7, 15, 19].

Les inhibiteurs des alphaglucohydrolases

Une méta-analyse Cochrane a évalué en 2006 l'efficacité des inhibiteurs de l'alphaglucohydrolase chez les diabétiques de type 2 [20]. Un seul essai clinique randomisé de grande ampleur a été inclus : UKPDS 44 [21]. Mené en double insu contre placebo chez près de 1 000 patients, celui-ci n'a pas montré de supériorité de l'acarbose après 3 ans de suivi. La méta-analyse Cochrane conclut à l'absence de preuve d'efficacité clinique des inhibiteurs de l'alphaglucohydrolase.

Une méta-analyse plus ancienne montrait un effet assez spectaculaire de l'acarbose, en particulier sur la réduction du risque d'infarctus du myocarde (HR = 0,36 ; 0,16-0,89) [22]. Mais la recherche bibliographique n'était pas exhaustive (elle n'incluait que 7 ECR, et non UKPDS44, sans que l'on sache pourquoi), la méthodologie imprécise, les critères et les modalités d'inclusion des études non précisées. Les résultats sont principalement liés à l'inclusion de l'étude STOP-NIDDM [23] qui concernait des patients intolérants au glucose. Elle ne permettait donc pas de conclure à l'efficacité de l'acarbose.

L'étude *Acarbose Cardiovascular Evaluation Trial* actuellement en cours devrait apporter d'autres données [24]. On

peut cependant s'interroger sur le fait que la réponse à la question de l'efficacité clinique de l'acarbose n'est toujours pas connue en 2013, soit environ 10 ans après sa mise sur le marché... et une prescription très large.

Les incrétines ou inhibiteurs de la DDP4 (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors)

Deux méta-analyses d'essais cliniques randomisés ont rapporté l'efficacité des incrétines vs placebo sur des critères cliniques [25, 26]. La première [25] n'a pas montré de supériorité de ces médicaments sur le risque de maladies cardiovasculaires : « le risque de survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2 sous incrétines ne diffère pas significativement de ceux qui sont sous placebo : RR 1,05 ; 0,39-2,82, $p = 0,92$ ». La deuxième a montré une réduction du risque de MACE (*Major Adverses Cardiovascular Events*) : MH-OR = 0,689 ; 0,528 – 0,899 ; $p = 0,006$ [26]. Mais, comme le précisent les auteurs : « ces résultats devraient être interprétés avec réserve, car ces événements ne sont pas le critère d'évaluation principal, la durée des essais est brève, et les patients inclus pourraient avoir des caractéristiques différentes de ceux de la pratique habituelle ». Ils ont tout à fait raison. En effet, les résultats de l'étude SAVOR TIMI 53 [27] évaluant la saxagliptine et ceux de l'étude EXAMINE [28] évaluant l'alogliptine viennent d'être publiés dans le NEJM. Après 2 ans de suivi dans l'étude SAVOR TIMI 53 chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, la saxagliptine (8 280 patients) n'a pas démontré sa supériorité au placebo (8 212 patients) pour réduire le critère de jugement primaire composite (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortels, accidents vasculaires cérébraux non mortels : HR = ,00 ; 0,89-1,12) ni sur les autres critères de jugement (mortalité totale, mortalité cardiovasculaire, IDM, AVC, insuffisance rénale). En revanche un sur-risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été retrouvé (HR = 1,27 ; 1,07-1,51 ; $p = 0,007$). De même, dans l'étude EXAMINE, après 17 mois de suivi environ chez des patients diabétiques ayant fait un syndrome coronarien aigu, l'alogliptine (2 701 patients) n'a pas démontré sa supériorité au placebo (2 679 patients) pour réduire le même critère de jugement primaire composite (HR = 0,96 ; $p = 0,32$) ou les autres critères de jugement étudiés.

Il en ressort qu'avec une méta-analyse incluant SAVOR TIMI 53 et EXAMINE, les inhibiteurs de la DPP4 n'ont pas prouvé leur efficacité clinique : pour la mortalité totale, RR = 0,92 (0,78 – 1,07) ; pour la mortalité cardiovasculaire, RR = 0,96 (0,80-1,15). Le sur-risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque retrouvé dans SAVOR TIMI 53 (NNH = 143 à 2 ans) rend leur bénéfice/risque clairement défavorable pour le moment. On peut alors s'étonner que les diabétologues trouvent ces résultats « rassurants », alors qu'après la saga des glitazones, le traitement pharmacologique du DT2 est une nouvelle fois mis en défaut.

Les analogues du GLP-1 (Glucagon-like peptide analogues : exenatide et liraglutide)

Une seule méta-analyse a rapporté l'effet des analogues du GLP-1 sur des critères cliniques (*Major Cardiovascular Events*) [29]. Elle ne montre pas d'effet positif ou négatif : MH-OR (tous les analogues du GLP-1) 0,74 ; 0,50-1,08 ; $p = 0,12$; pour l'exenatide 0,85 ; 0,50-1,45 ; $p = 0,55$; pour le liraglutide 0,69 ; 0,40-1,22 ; $p = 0,20$. Mais ces résultats sont à interpréter avec précaution à cause du manque d'étude d'efficacité à long terme, la plupart ayant duré moins de 26 semaines. Aucune conclusion sur l'efficacité clinique des analogues du GLP-1 ne peut donc être portée à ce jour. En raison du probable sur-risque de pancréatite aiguë [30], voire de cancer du pancréas [31], le rapport bénéfice/risque des analogues du GLP-1 est pour le moment clairement défavorable.

Conclusion

En 2013, le niveau de preuve de l'efficacité clinique (morbimortalité) des antidiabétiques oraux et de l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 est très faible. Si l'on accepte le fait que l'évaluation des médicaments doit se faire par les essais cliniques randomisés en double insu sur des critères cliniquement pertinent (orientés sur le patient), on peut même dire qu'elle n'est pas démontrée, mais seulement hypothétique : elle ne repose que sur des extrapolations à partir de données physiopathologiques et observationnelles. S'il s'avérait qu'aucun antidiabétique n'est efficace sur les complications du diabète de type 2, alors nous sommes dans un scandale bien plus important que celui du benfluorex, étant donné le nombre de patients traités et la iatrogénie certaine des antidiabétiques, en particulier les hypoglycémies. Il est très étonnant que l'AMM soit encore accordée à ces médicaments uniquement sur le fait qu'ils diminuent l'HbA1c alors même que, de façon non encore expliquée, ce paramètre biologique ne semble pas être un bon critère de substitution. Cette situation contraste avec d'autres domaines thérapeutiques où de grands essais cliniques randomisés démontrent l'efficacité sur des critères de morbimortalité. Serait-ce une spécificité liée à la maladie diabétique ou à la diabétologie ?

Liens d'intérêts : L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts en rapport avec l'article.

Références :

1. Lehman R, Yudkin JS, Krumholz H. Licensing drugs for diabetes. *BMJ*. 2010;341:c4805.
2. The ACCORD study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. for the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
4. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM*. 2008;358:2560-72.
5. Boussageon R. Letter on the article « Number of deaths attributable to venflourex ». *Presse Med* 2011;40:784-5.
6. UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
7. Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. *Lancet*. 1998;352:832-3.
8. Kooy A, de Jager J, Leher P, Bets D, Wulffélé MG, Donker AJ, Stehouwer CD. Long-term effects of Metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009;169:616-25.
9. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of Metformin Efficacy in the treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS Med* 2012;9(4):e1001204.
10. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:221-8.
11. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36:1304-11.
12. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *NEJM*. 2006;355:2427-43.
13. UGDP. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes*. 1975;S1:65-184.
14. UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-53.
15. Ewart RM. The case against aggressive treatment of type 2 diabetes: critique of the UK prospective diabetes study. *BMJ*. 2001;323:854-8.
16. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, Wetterslev J, Gluud C, Vaag A, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4:CD009008.
17. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013. doi: 10.1111/dom.12116.
18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
19. McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ*. 2000;320:1720-3.
20. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003639.
21. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*. 1999;22:960-4.
22. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10-6.
23. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-94.
24. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00829660>
25. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, Bhatti SK, Lavie CJ, Bell DS, O'Keefe JH. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2012;110:826-33.
26. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2011;Suppl 3:57-64.
27. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, et al. The SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Sep 2. [Epub ahead of print].
28. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, et al. The EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 2. [Epub ahead of print].
29. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:215764.
30. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:534-9.
31. Gier B, Butler PC. Glucagonlike Peptide 1-based drugs and pancreatitis: clarity at last, but what about pancreatic cancer? *JAMA Intern Med*. 2013;173:539-41.

Efficacité clinique des antidiabétiques chez les patients atteints de diabète de type 2 : données factuelles 2013

- ▶ **Metformine** : on peut seulement conclure à ce jour qu'elle est dans tous les cas plus efficace que le glipizide en prévention cardiovasculaire secondaire ce qui justifie sa place de premier choix dans les recommandations du traitement des patients DT2, même si son efficacité clinique n'est toujours pas formellement démontrée.
- ▶ **Sulfamides hypoglycémiant** : les données sont insuffisantes pour décider ou non d'une monothérapie, et font défaut en ce qui concerne les critères cliniques importants pour le patient.
- ▶ **Insuline** : comme pour les sulfamides, la démonstration de son efficacité ne repose que sur la diminution du nombre de photocoagulations rétinienues (*UKPDS 33*). Le rapport bénéfice/risque paraît clairement défavorable pour la prévention des complications macro et microvasculaires du diabète de type 2.
- ▶ **Inhibiteurs de l'αglucosidase** : l'efficacité clinique de l'acarbose n'est toujours pas connue en 2013, soit environ 10 ans après sa mise sur le marché... et une prescription très large.
- ▶ **Incrétines** : une méta-analyse n'a pas montré de supériorité par rapport au placebo sur le risque de maladies cardiovasculaires ; une seconde a montré une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, ses auteurs mettant en garde contre une extrapolation d'essais insuffisants. Mais l'étude SAVOR TIMI 53, la plus grande étude randomisée contre placebo de tous les temps en diabétologie n'a pas permis de prouver l'efficacité de la saxagliptine.
- ▶ **Analogues du GPL-1** : Aucune conclusion n'est possible quant à leur efficacité clinique. En raison du probable sur-risque de pancréatite aiguë, voire de cancer du pancréas, leur rapport bénéfice/risque est à ce jour défavorable.
- ▶ **Aucune donnée ne permet de juger l'efficacité des médicaments antidiabétiques sur les complications métaboliques du DT2**. Il est étonnant et scandaleux que ces médicaments puissent être commercialisés sur le seul fait de leur efficacité sur le taux d'HbA1c, mauvais critère de substitution...