

Rémy Boussageon¹François Gueyffier²¹ Département
de médecine générale,
Faculté de Poitiers² CNRS, UMR 5558
et Université de Lyon**Mots clés :**antiagrégants
plaquettaires ;
diabète de type 2 ;
dyslipidémies ;
hypertension
artérielle

Dans le cadre du traitement pharmacologique du diabète de type 2 (DT2), aucun anti-diabétique n'a prouvé une efficacité clinique (réduction de la morbi-mortalité) dans un essai contrôlé en double-insu contre placebo, metformine et insuline comprises [1]. De même, les stratégies de poursuite d'une cible d'HbA1c et de pression artérielle n'ont pas prouvé clairement que leurs bénéfices dépassent leurs risques [2]. Aucun essai contrôlé n'a testé l'efficacité d'une atteinte de cible de LDL-cholestérolémie. Ainsi, en l'absence d'études de haut niveau de preuve, les recommandations concernant le traitement du DT2 ne reposent que sur des consensus d'experts [3-5]. Un changement de paradigme est nécessaire : il faut accepter d'abandonner le traitement visant des cibles (HbA1c, pression artérielle, LDL-cholestérolémie) et s'en tenir aux preuves d'efficacité clinique disponibles de traitements pharmacologiques non hypoglycémiantes qui réduisent la morbi-mortalité chez les patients diabétiques de type 2 avec un haut niveau de preuve.

Abstract: Pharmacological treatment of patients with type 2 diabetes

In the light of available data, it seems justified to consider a combination therapy mixing ACE inhibitors and fixed dose of statins (not adjusted according to the level of Blood Pressure or LDL-C) in patients with type 2 diabetes, when they have an overall cardiovascular risk which is at least moderate (> 10% within 10 years, a fortiori even more important). Even if they do not have hypertension or hypercholesterolemia and regardless of reaching any target. The addition of aspirin may be considered for patients at high cardiovascular risk (> 20% within 10 years). This comprehensive and factual approach has therefore the optimal benefit/risk and the highest level of evidence in 2013 report.

Do not forget, even if the level of evidence of clinical effectiveness is lower, the logical and reasonable hygiene and dietary rules.

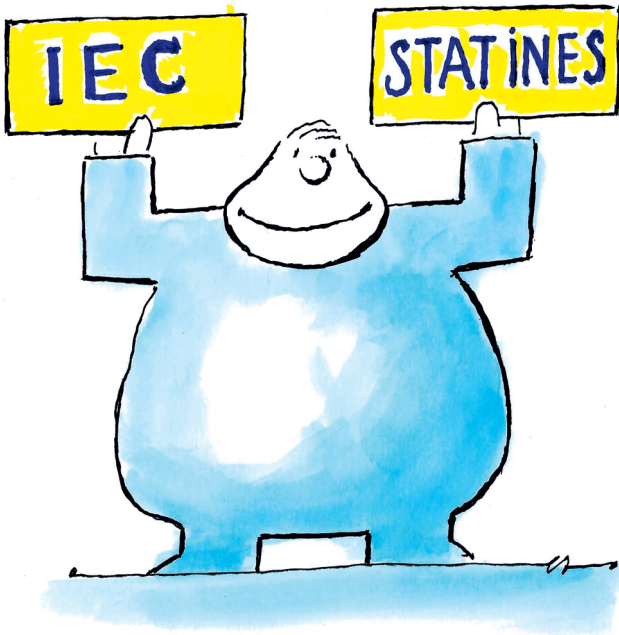
Key words: Diabetes Mellitus, type 2; Dyslipidemias; Hypertension; Platelet Aggregation Inhibitors

Traitements pharmacologiques des patients atteints de diabète de type 2

Pour quels bénéfices cliniques ?

Les patients diabétiques de type 2 ont un risque cardiovasculaire (RCV) global augmenté, et ce d'autant plus qu'ils cumulent fréquemment d'autres facteurs de risque CV [6]. La prise en compte de ce RCV global initial constitue une alternative à la poursuite des cibles d'HbA1c, de PA ou de LDL-cholestérolémie

considérées de façon séparée. Cette approche n'est pas nouvelle mais ne semble pourtant pas s'imposer dans les *guidelines* internationaux (excepté la toute récente recommandation de l'AHA/ACC sur les dyslipidémies [7]) ni dans la pratique. Pourtant, contrairement aux stratégies thérapeutiques fondées sur la



poursuite d'une cible à atteindre, de nombreux essais cliniques randomisés ont montré le bénéfice clinique (réduction de morbi-mortalité) de certains médicaments en fonction du risque cardiovasculaire global et ce, indépendamment du niveau de chaque facteur de RCV pris isolément.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ont démontré avec un haut niveau de preuve un bénéfice sur la réduction de la morbi-mortalité spécifiquement chez des patients diabétiques de type 2 non hypertendus. Dans l'étude HOPE [8] qui concernait des patients diabétiques à haut RCV (> 20 % à 10 ans dans le groupe placebo) mais avec une pression artérielle (PA) initiale moyenne de 140/80 mmHg, après 4,5 ans de suivi, comparativement au placebo, le ramipril à la dose de 10 mg/j a réduit la mortalité totale de 24 %, la mortalité cardiovasculaire de 37 %, le taux d'infarctus du myocarde (IDM) de 22 % et le taux d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) de 33 %. Ce bénéfice a été observé avec une réduction minimale de la PA puisque les différences entre les groupes ramipril et placebo étaient de 1,5 mmHg pour la PAS et de 1 mmHg pour la PAD. La méta-analyse de la *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* a confirmé ces résultats bénéfiques [9].

De plus, dans l'étude HOPE, un bénéfice sur le critère composite « complications microvasculaires » est suggéré avec une réduction de 16 % du risque de néphropathie, photocoagulation par laser et dialyse [8]. En méta-analyse, les IEC ont montré globalement un bénéfice clinique sur l'apparition ou l'aggravation de la néphropathie diabétique [10, 11], même s'ils n'ont pas formellement démontré d'effet sur des critères « durs » comme l'insuffisance rénale terminale ou nécessitant la dialyse ; mais

également une efficacité sur la rétinopathie diabétique comme l'avait suggéré l'étude UKPDS 38 [12]. Des résultats portant chez les diabétiques de type 1 vont également dans ce sens, sans toutefois que les critères « durs » comme la baisse de l'acuité visuelle ne soient modifiés [13].

Autres traitements antihypertenseurs

Les diurétiques thiazidiques ont une certaine efficacité sur la réduction du risque d'AVC chez les patients diabétiques [14] (niveau de preuve inférieur aux IEC pour la réduction de la mortalité totale et cardiovasculaire). Dans l'étude ALLHAT qui concernait des patients hypertendus (PAS moyenne initiale = 145 mmHg) avec au moins un autre facteur de RCV, la chlortalidone s'était montrée globalement supérieure aux autres traitements (lisinopril, amlodipine) en particulier pour le risque d'insuffisance cardiaque, y compris dans le sous-groupe des patients diabétiques [15]. Chez des patients diabétiques de type 2 ayant une HTA confirmée (PAS moyenne initiale = 145 mmHg), l'association d'un diurétique thiazidique (indapamide) aux IEC (périndopril) a diminué la mortalité totale de 14 % et la mortalité cardiovasculaire de 18 % dans l'étude ADVANCE [16] par rapport au placebo.

De même, les inhibiteurs calciques ont également une certaine efficacité sur la réduction du risque d'AVC et d'IDM chez les diabétiques de type 2 (niveau de preuve inférieur aux IEC sur la mortalité [9] et inférieur aux diurétiques thiazidiques sur le risque d'insuffisance cardiaque [15]).

En revanche, les autres antihypertenseurs (bêtabloquants compris) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité [14]. Le fait que les IEC soient efficaces sur des critères de morbi-mortalité ne signifie pas que tous les bloqueurs du système rénine-angiotensine le sont également. Cette extrapolation rapide retrouvée dans les *guidelines* [5] est totalement infondée. En méta-analyse, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (sartans) n'ont pas prouvé leur efficacité sur des critères comme la réduction de la mortalité totale ou cardiovasculaire [9, 10]. La seule efficacité démontrée (vs placebo) est une réduction de la néphropathie diabétique (protéinurie) [10, 11] sans effet sur les critères « durs » comme l'insuffisance rénale et une probable réduction du risque de rétinopathie comme pour les IEC sans efficacité sur la perte de l'acuité visuelle [13]. Mais la surmortalité cardiovasculaire de l'olmesartan retrouvée dans l'étude ROADMAP [17] invite à la prudence chez les patients diabétiques de type 2.

Les IEC (mais non les sartans) sont les médicaments antihypertenseurs les plus efficaces en termes de réduction de mortalité, de complications macrovasculaires et même de complications microvasculaires. Le niveau de preuve de cette efficacité est élevé pour les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire et sans HTA.

Statines

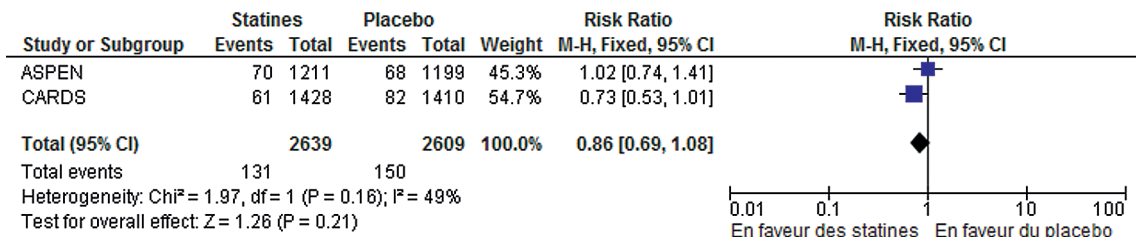
La méta-analyse des *Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators* a regroupé 14 essais contrôlés chez des diabétiques de type 2. Elle montre globalement une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 21 % sans efficacité certaine sur la mortalité totale (RR = 0,91 ; 0,82-1,01) ou par maladie cardiaque (RR = 0,88 ; 0,75-1,03) [18]. Il faut noter que ces résultats concernent des patients à haut risque cardiovasculaire : globalement de près de 25 % d'événements cardiovasculaires majeurs à 10 ans (pour les patients traités par placebo), comme dans l'étude *Heart Protection Study* (HPS) [19]. Cette méta-analyse ne renseigne donc pas chez les patients à risque plus modéré ; de plus, elle n'est pas exhaustive (par exemple les données des études ASPEN [20] portant spécifiquement chez des patients diabétiques de type 2 ne sont pas incluses).

Si on se limite aux études concernant des patients à risque CV modéré (< 15 % à 10 ans dans le groupe placebo), 3 essais contrôlés évaluant les statines vs placebo peuvent être retenus : ASPEN [20], ASCOT-LLA [21] et CARDS [22], l'étude 4D concernant des patients particuliers en

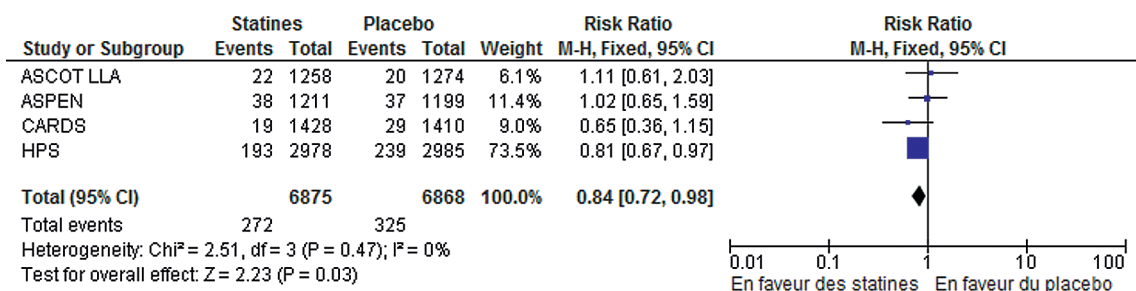
hémodialyse [23]. La méta-analyse de ces essais ne montre pas de réduction de la mortalité totale (RR = 0,86 ; 0,69-1,08 ; données de ASCOT LLA non incluses) ni de la mortalité cardiovasculaire (RR = 0,91 ; 0,68-1,24) mais une réduction du risque relatif des IDM et des AVC non fatals (31 % et 27 % respectivement ; *figure 1*). Une réduction de la mortalité cardiovasculaire apparaît si l'on inclut les patients de l'étude HPS, à plus haut risque cardiovasculaire et chez qui une réduction de 20 % la mortalité coronaire a été démontrée (RR = 0,84 ; 0,72-0,98).

Ainsi, malgré les controverses qui entourent leur prescription massive en prévention primaire, et contrairement aux médicaments hypoglycémifiants, il existe des preuves de leur efficacité clinique chez les diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire modéré avec un taux de LDL-cholestérolémie initiale d'environ 1,1 à 1,2 g/L [24]. Les dosages utilisés étaient fixes, de 40 mg pour la simvastatine et 10 mg pour l'atorvastatine, sans ajustement de dose en fonction d'une cible à atteindre. La rosuvastatine n'a pas été évaluée chez les diabétiques de type 2 (critère d'exclusion dans l'étude JUPITER [25]). La pravastatine a été évaluée chez des patients japonais à risque cardiovasculaire faible dans un essai ouvert (MEGA) mais n'a pas permis de conclure pour le sous-groupe des patients diabétiques de type 2 [26].

A) Mortalité totale



B) Mortalité cardiovasculaire



C) SANS HPS (haut risque CV) (et mortalité d'origine coronarienne uniquement)

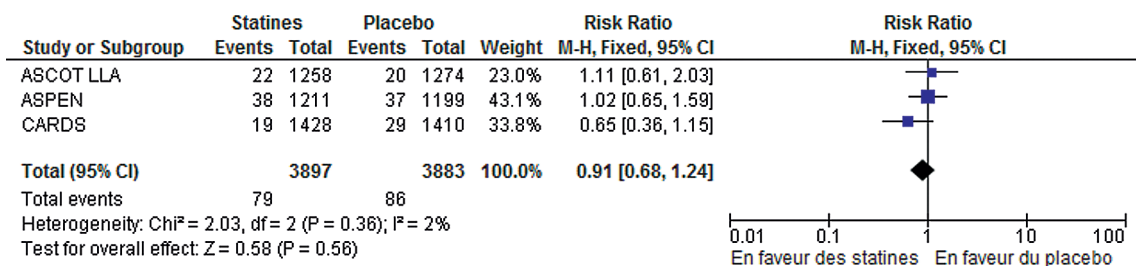


Figure 1. Statines versus placebo chez les patients atteints de diabète de type 2.

Les statines ont donc une place dans la thérapeutique médicamenteuse des diabétiques de type 2 à risque CV modéré. Leur niveau de preuve d'efficacité clinique est élevé pour la réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (IDM et/ou AVC). Il est possible qu'elles réduisent la mortalité cardiovasculaire. Il n'y a pas de preuve formelle d'efficacité sur la mortalité totale.

l'insuline ne rapportent pas les événements microvasculaires considérés pourtant comme spécifiques du diabète de type 2.

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

Fénofibrate

Il a été évalué spécifiquement chez les diabétiques dans deux grands essais contrôlés vs placebo : FIELD [27] et ACCORD-LIPID, en addition à la simvastatine [28].

Ni les critères de jugement principaux (critère composite cardiovasculaire), ni la mortalité (totale ou cardiovasculaire) n'ont été modifiés de façon statistiquement significative. Le fénofibrate n'est donc clairement pas un traitement de première intention chez les patients DT2 comme c'est le cas d'ailleurs pour les patients non diabétique. Le bénéfice cardiovasculaire constaté dans un sous-groupe de patients ayant une hypertriglycéridémie (> 2,04 g/L) et une HDL-cholestérolémie basse (< 0,34 g/L) [28, 29] mérite confirmation.

En revanche, le fénofibrate a démontré une certaine efficacité sur la réduction du risque de rétinopathie diabétique (apparition ou aggravation), finalement bien mieux étayée que pour les antidiabétiques. Dans l'étude FIELD [30], le critère global « rétinopathie » est diminué de 37 % (OR = 0,63 ; 0,49-0,81) et dans l'étude ACCORD [31], la progression de la rétinopathie est ralentie (OR = 0,60 ; 0,42-0,87). Mais comme pour les IEC, le critère « perte de l'acuité visuelle » n'est pas modifié.

Un bénéfice sur le taux d'amputations est également suggéré dans l'étude FIELD [32].

Ces résultats, non expliqués pour le moment, montrent que le contrôle glycémique n'est pas le seul facteur à traiter pour prévenir les complications microvasculaires du diabète de type 2. Mieux encore, les traitements « non spécifiques » comme les IEC ou le fénofibrate ont même un meilleur niveau de preuve d'efficacité sur ces critères. Étonnamment, les études évaluant l'efficacité des antidiabétiques et de

Aspirine

Le traitement antiagrégant plaquettaire qu'est l'aspirine illustre parfaitement que les stratégies thérapeutiques focalisées sur les cibles ne sont pas nécessaires ni justifiées. En effet, un bénéfice de l'aspirine est possible chez certains patients diabétiques de type 2 : son bénéfice/risque apparaît favorable pour la réduction du risque d'IDM chez les patients à très haut RCV (> 20 % à 10 ans), voire chez les hommes chez qui une réduction de 43 % du risque d'IDM a été mis en évidence après une synthèse de 6 essais contrôlés [33]. En revanche, il semble consensuel que l'aspirine n'a pas sa place dans la prévention cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire modéré (< 20 % à 10 ans) et chez les sujets âgés de plus de 70 ans, chez qui le risque hémorragique contrebalance les éventuels bénéfices [5, 33].

Conclusion

Les études de meilleur niveau de preuve étayant l'efficacité clinique des traitements des patients diabétiques de type 2 concernent des médicaments non hypoglycémisants, surtout les IEC et les statines. Les autres traitements ont un niveau de preuve bien plus faible.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références :

1. Boussageon R. Efficacité clinique des antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2. Où est l'« Evidence Based Medicine » ? Médecine. 2013;9:298-303.
2. Boussageon R, Gueyffier F. Rapport bénéfice/risque et niveau de preuve des approches focalisées sur les cibles dans le traitement du diabète de type 2. Médecine. 2014;10:12-6. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamentuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35:1364-79. Erratum in: Diabetes Care. 2013;36:490.
4. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013 Aug 30. [Epub ahead of print]
5. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011;364:829-41. Erratum in: N Engl J Med. 2011;364:1281.
6. Neil J, Stone NJ, Robinson J, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print]
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000;355:253-9.
8. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med. 2005;165:1410-9.
9. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004136. doi: 10.1002/14651858.CD004136
10. Vejakkam P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J. Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. Diabetologia. 2012;55:666-78.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Brit Med J. 1998;317:703-13. Erratum in: Brit Med J. 1999;318:29.

13. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:40-51.
14. Lièvre M, Gueyffier F, Ekblom T, et al.; for the INDANA Steering Committee. Efficacy of diuretics and beta-blockers in diabetic hypertensive patients: results from a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2000;Suppl2:B65-71.
15. Wright JT Jr, Probstfield JL, Cushman WC, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. *Arch Intern Med.* 2009;169:832-42.
16. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829-40.
17. Haller H, Ito S, Izzo J, et al. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *NEJM.* 2011;364:907-17.
18. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117-25.
19. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:2005-16.
20. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN) *Diabetes Care.* 2006;29:1478-85.
21. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care.* 2005;28:1151-7.
22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685-96.
23. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
24. De Vries FM, Denig P, Pouwels KB, et al. Primary Prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients. A meta-analysis. *Drugs.* 2012;72:2365-73.
25. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
26. Tajima N, Kurata H, Nakaya N, et al. Pravastatin reduces the risk for cardiovascular disease in Japanese hypercholesterolemic patients with impaired fasting glucose or diabetes: diabetes subanalysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Atherosclerosis.* 2008;199:455-62.
27. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9,795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61. Erratum in: *Lancet.* 2006;368:1415.
28. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
29. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care.* 2009;32:493-8.
30. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al.; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:1687-97.
31. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:233-44.
32. Rajamani K, Colman PG, Li LP, et al.; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1780-8.
33. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Brit Med J.* 2009;339:b4531. Erratum in: *Brit Med J.* 2010;340:c374.

Traitements pharmacologiques des patients diabétiques de type 2

- ▶ Au vu des données factuelles disponibles, il semble justifié d'envisager une bithérapie par IEC et statines à doses fixes (sans ajustement selon le niveau de PA ou de LDL) chez les patients diabétiques de type 2 ayant un RCV global au minimum modéré (> 10 % à 10 ans, *a fortiori* plus important) même s'ils n'ont pas d'HTA ou d'hypercholestérolémie et indépendamment de l'atteinte d'une quelconque cible. L'adjonction d'aspirine peut s'envisager pour les patients à très haut RCV (> 20 % à 10 ans). Cette approche globale et factuelle a donc le rapport bénéfice/risque optimal et de plus haut niveau de preuve en 2014.
- ▶ N'oublions pas, même si le niveau de preuve d'efficacité clinique est plus faible, les logiques et raisonnables mesures hygiéno-diététiques.