



COMMUNIQUE DE PRESSE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS

Médicaments du diabète de type 2 : le traitement centré sur l'HbA1c encore remis en cause par les récentes données de la science

Montreuil, le 08/03/2016

Les traitements médicamenteux visant à réduire l'hyperglycémie chronique des patients diabétiques de type 2 (DT2) sont controversés depuis que leur intérêt clinique a été remis en cause par les données récentes de la littérature¹.

Dans un article de synthèse², l'intérêt thérapeutique de la metformine, qui est le traitement de référence initial des patients DT2 est contesté.

Ce principe actif :

- N'a jamais fait la preuve de son efficacité en termes de réduction de la morbidité cardiovasculaire et de la mortalité totale, ni dans un essai randomisé en double insu indemne de biais (UKPDS 34³ et son extension⁴ ne répondaient pas à cet impératif), ni dans les méta-analyses^{5,6}.
- N'a jamais démontré son efficacité dans la prévention des complications microvasculaires cliniques spécifiques du DT2^{3,7}.
- Augmente la mortalité (RR = 1,60 ; IC95 = 1,02-2,52) quand il est associé à un sulfamide *versus* un sulfamide seul, résultat initialement attribué à l'aléa³, mais qui a été confirmé dans 2 méta-analyses^{5,8}.

Ces données doivent conduire à n'utiliser la metformine qu'en connaissance de cause, c'est à dire pour un ratio bénéfice/risque favorable sur la seule réduction de l'HbA1c (critère intermédiaire) avec une tolérance bien évaluée.

Par ailleurs, l'essai de non infériorité EMPA-REG⁹ (avec un nouvel antidiabétique inhibiteur de la SGLT2 *versus* placebo) récemment publié montre des résultats encourageants. Il conclut à une réduction absolue de 2,2 % de la mortalité cardiovasculaire et de 2,6 % de la mortalité totale à 3 ans. Dans cet essai, la réduction de la mortalité n'est pas attribuable à la différence modeste d'HbA1c observée entre les groupes (0,4%), ce qui confirme que l'HbA1c n'est pas un objectif thérapeutique pertinent. Ces résultats sont à confirmer par d'autres essais méthodologiquement corrects. Toutefois, ils vont à l'encontre de l'adage régulièrement énoncé que l'absence de preuve clinique d'efficacité des antidiabétiques serait

due à la durée insuffisante des essais. Tous ces éléments conduisent à réviser l'utilisation d'antidiabétiques ayant comme seule preuve la réduction de l'HbA1c.

Le CNGE :

- Rappelle qu'aucun antidiabétique (y compris l'insuline), ni aucune stratégie médicamenteuse visant à réduire l'HbA1c, n'a montré un rapport bénéfice/risque favorable sur la diminution des complications cliniques du DT2 (sauf peut-être sur les infarctus du myocarde non fatals, mais aux prix d'hypoglycémies sévères). Les antidiabétiques restent utiles pour éviter les complications métaboliques aiguës et pour améliorer le confort du patient selon les symptômes liés à l'hyperglycémie.
- Considère que les essais de non infériorité des nouveaux antidiabétiques *versus* placebo¹⁰ n'ont pas d'intérêt pour la pratique clinique, même s'ils sont informatifs pour la santé publique en termes de sécurité d'emploi à court terme. Ces médicaments sans bénéfice clinique démontré ont des effets indésirables parfois graves, ce qui leur alloue *ipso facto* un ratio bénéfice/risque défavorable.
- Réaffirme que les statines et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont un haut niveau de preuve en termes de réduction de la morbidité des patients DT2, et sont à privilégier pour traiter les patients DT2 à haut risque cardiovasculaire.

C'est pourquoi le CNGE réitère sa demande de disposer d'essais thérapeutiques de qualité basés sur des critères cliniques importants pour les patients et non sur la réduction de l'HbA1c. L'intérêt des patients doit être privilégié, même s'il remet en cause le dogme de la diminution de l'HbA1c dont le rapport bénéfice/risque n'est toujours pas évalué sur ces critères.

Contacts presse :

Vincent RENARD 06 25 80 33 29

Rémy BOUSSAGEON 06 01 39 42 17

Références

1. Boussageon R, Pouchain D, Renard V. Antidiabetic drugs in type 2 diabetes: reappraising the benefit/risk balance. *exercer* 2014;115:238-43.
2. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as first line treatment for type 2 diabetes: are we sure? *BMJ* 2016;352:h6748 doi: 10.1136/bmj.h6748.
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.

4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
5. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos Med* 2012;9:e1001204.
6. Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2012;55:2593-603.
7. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Effects of pharmacological treatments on micro and macrovascular complications of type 2 diabetes: what is the level of evidence? *DiabetesMetab* 2014;40:169-75.
8. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomised clinical trials. *DiabetesObesMetab* 2011;13:221-8.
9. Zinman B, Wanner C, Lacin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. NCT01107886: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.