

des patients diabétiques (études CARDS, HPS surtout) comme le confirme la Revue Prescrire¹⁰. A noter une étude récente avec l'atorvastatine 10 mg ne montrant pas

de résultats favorables en prévention cardio-vasculaire, que le sujet diabétique ait ou non d'autres risques cardio-vasculaires¹³.

CONCLUSION



Cette méta-analyse conclut qu'un traitement hypolipidémiant, principalement par statines, réduit le risque cardio-vasculaire, avec un bénéfice majoré pour les sujets présentant un diabète de type 2. L'indication d'un traitement hypolipidémiant en prévention secondaire ne souffre d'aucune discussion. Ce bénéfice n'est cependant pas prouvé, en valeur absolue, en prévention primaire chez les patients diabétiques et il dépend du risque cardio-vasculaire. Cette étude n'apporte pas de preuve que le choix doit être différent, en prévention primaire, pour les personnes diabétiques. La décision d'administrer une statine devra également tenir compte d'un risque potentiel d'effets indésirables, parfois graves.

Références

- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. 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* 1998;339:229-34.
- Vijan S, Hayward RA; American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-8.
- van Driel M, Chevalier P. Lipid lowering drugs in diabetes. Abstract was misleading [letter]. *BMJ* 2006;332:1272.
- Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.
- Effets indésirables musculaires des statines. *Revue Prescrire* 2003;23:509-14.
- McGuire T, Moses G. 'Statins' and muscle symptoms. *Aust Prescriber* 2005;28:102.
- Rosuvastatine: risque rénal et rhabdomyolyses. *Revue Prescrire* 2006;26:504-5.
- Statines: pneumopathie interstitielle, dermatoses et, peut-être, troubles de l'érection. *Revue Prescrire* 2005;25:672.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. NICE 2006. www.nice.org.uk/guidance/TA94/guidance/pdf/English
- Atorvastatine, simvastatine, dans l'hypercholestérolémie de type III: préférer la simvastatine, mieux évaluée cliniquement par ailleurs. *Revue Prescrire* 2005;25:92.
- www.dtu.ox.ac.uk
- Donnan PT, Donnelly L, New JP, Morris AD. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2006;29:1231-6.
- 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.

Ajout d'insuline glargine ou de rosiglitazone à une association de médicaments en cas de diabète de type 2 ?

Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29:554-9.

Analyse : F. Nobels

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelles sont, chez des patients présentant un diabète sucré de type 2, l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'insuline glargine versus rosiglitazone à une association d'une sulfonyleurée et de metformine n'assurant pas de contrôle suffisant ?

Contexte

Lorsque la glycémie ne peut être contrôlée par l'association de metformine et d'une sulfonyleurée, l'ajout d'une injection quotidienne d'insuline à longue durée d'action est l'étape suivante^{1,2}. Depuis l'introduction des glitazones, la poursuite d'un traitement uniquement oral est cependant possible.

Population étudiée

Dans 42 centres états-unis, des personnes âgées de plus de 18 ans, ont été recrutées si le contrôle de leur diabète de type 2 était insuffisant (HbA_{1c} de 7,5 à 11%) sous association de metformine (≥1 gramme) et d'un sulfamidé hypoglycémiant (≥50% de la dose maximale). Les critères d'exclusion sont : anamnèse récente d'ischémie coronarienne et d'insuffisance cardiaque, altérations de la fonction rénale et hépatique ; insensibilité à l'hypoglycémie ; abus d'alcool. Finalement, 217 patients d'un âge moyen d'environ 55 (ET 11) ans avec un IMC moyen de 34 (ET 7) kg/m² sont inclus dans l'étude. Leur diabète évoluait depuis en moyenne 8 (ET 5) ans et leur HbA_{1c} moyenne est de 8,7 à 8,8% (ET 1,0).



Protocole d'étude

Cette étude est randomisée, multicentrique, **en ouvert**. Après une période de titration de quatre semaines, au cours de laquelle la dose de metformine est augmentée jusqu'à 2 grammes par jour, les patients sont randomisés soit dans un groupe recevant chaque jour avant le coucher une injection sous-cutanée de 10 UI d'insuline glargine (n=104), soit dans un groupe recevant 4 mg par jour de rosiglitazone orale (n=112). La dose initiale d'insuline glargine est titrée selon un schéma préétabli et la dose de rosiglitazone peut être augmentée jusqu'à une dose quotidienne maximale de 8 mg, afin d'atteindre une glycémie à jeun ≤ 100 mg/dl. Les doses de metformine et de sulfamidé hypoglycémiant demeurent inchangées. La phase de traitement dure 24 semaines.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la différence en termes d'HbA_{1c} entre les deux groupes. Les critères de jugement secondaires sont : nombre de patients atteignant une HbA_{1c} $\leq 7\%$, nombre d'épisodes d'hypoglycémie (glycémie < 70 mg/dl), glycémie à jeun, valeurs lipidiques sériques, poids corporel et oedème. L'analyse est faite en **intention de traiter**.

Résultats

Aucune différence significative n'est observée, entre insuline glargine et rosiglitazone, dans la diminution de l'HbA_{1c} (respectivement de 7,1 et de 7,2% en fin d'étude). Dans le groupe insuline glargine, une diminution de la cholestérolémie totale, de la LDL-cholestérolémie et de la triglycéridémie est observée, tandis que ces paramètres

augmentent dans le groupe rosiglitazone (différences significatives entre les deux groupes). Le HDL-cholestérol n'est pas modifié sous insuline glargine mais augmente (de 4,4%) sous rosiglitazone ($p < 0,05$ pour la différence). Davantage d'épisodes d'hypoglycémie sont observés avec l'insuline glargine versus rosiglitazone : 7,7 (IC à 95% de 5,5 à 10,8) versus 3,4 (IC à 95% de 2,3 à 5,0) épisodes par patient par an ($p = 0,0073$). Les autres effets indésirables liés aux médicaments sont plus fréquents dans le groupe rosiglitazone que dans le groupe insuline glargine (26,6 versus 6,7%; $p < 0,0001$). Les principaux sont un oedème périphérique (12,5 versus 0%; $p = 0,001$) et une prise de poids (+3,0 versus +1,7 kg; $p = 0,02$).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'ajout d'insuline glargine à une association de metformine et d'un sulfamidé hypoglycémiant permet d'obtenir une diminution d'HbA_{1c} semblable à celle obtenue avec l'addition de rosiglitazone. L'insuline glargine est plus efficace que la rosiglitazone quand l'HbA_{1c} initiale est $\geq 9,5\%$. Par rapport à la rosiglitazone, l'insuline glargine provoque plus d'épisodes d'hypoglycémie, mais également moins de prise de poids, aucun oedème et apporte un profil lipidique plus favorable.

Financement

Aventis Pharmaceuticals

Conflits d'intérêt

L'étude est élaborée et réalisée par Aventis et trois des cinq auteurs sont des collaborateurs de la firme.

DISCUSSION

Considérations sur la méthodologie

La population de cette étude, entièrement réalisée par le fabricant d'insuline glargine, inclut des patients présentant un diabète d'obésité relativement jeunes, ce qui est peu représentatif des diabétiques de type 2 traités par les médecins généralistes belges. L'examen des critères d'inclusion nous permet également de conclure que la majorité des patients ne recevaient probablement pas des doses optimales de metformine et de sulfonyleurée. Les résultats de la phase de titration ne sont malheureusement pas donnés. Les critères d'exclusion sont très larges ; tout patient ayant présenté un événement cardiaque est exclu. Le fait que l'étude soit en ouvert et que les patients doivent, chaque jour, mesurer leur glycémie à jeun a certainement influencé les résultats. Cette étude évalue uniquement des critères intermédiaires et non des critères forts. Pour les valeurs lipidiques, un rapport cholestérolémie totale/HDL-cholestérol (meilleur facteur prédictif de risque cardio-vasculaire) aurait été plus instructif, d'autant plus que le HDL-cholestérol est amélioré dans le groupe rosiglitazone et non dans le groupe insuline glargine. Que les auteurs parlent de profil lipidique amélioré nous semble donc abusif. En outre, la durée de suivi est court (24 semaines).

Apport de cette étude ?

Nous pourrions tirer comme conclusion de cette étude que le contrôle glycémique est amélioré aussi bien par l'ajout d'insuline glargine que par l'addition de rosiglitazone. Les auteurs suggèrent un meilleur résultat avec cette insuline en cas d'HbA_{1c} plus élevée, mais cette affirmation repose sur une analyse en sous-groupes des patients avec HbA_{1c} $> 9,5\%$. Les résultats d'une telle analyse ont valeur d'hypothèse³. Un peu moins d'épisodes d'hypoglycémie surviennent sous rosiglitazone, mais l'incidence d'hypoglycémies sévères, requérant l'assistance d'un tiers, n'est pas différente entre les groupes.

Dans l'étude PROactive, évaluant la pioglitazone chez des diabétiques de type 2 avec un passé cardio-vasculaire, une augmentation importante des insuffisances cardiaques avec traduction clinique est observée^{4,5}. La question n'est plus de savoir si les glitazones peuvent améliorer le contrôle glycémique chez des patients en échec sous autres antidiabétiques oraux, mais bien de connaître si elles sont une alternative sûre à l'insuline. La présente étude apporte peu d'éléments dans ce débat. Des conclusions en matière d'analyse de coûts sont également difficiles : aucune prise en compte d'éléments importants tels que les coûts éducatifs (sans doute plus élevés pour

une insulinothérapie) et les coûts engendrés par les effets indésirables (sans doute plus élevés en cas d'insuffisance cardiaque sous glitazones)⁶.

Pour la pratique

D'un point de vue pratique, l'ajout d'une injection d'une insuline à longue durée d'action présente de nombreux avantages⁷. Le schéma est simple et facile à réaliser pour le patient ; il peut être initié en ambulatoire en toute sécurité et est utilisé en première ligne de soins. Une seule injection est requise par jour (à exécuter le soir) et l'autocontrôle nécessaire est limité ; le risque d'hypoglycémie est réduit. Un autre avantage important est la possibilité de renforcer le schéma. Si l'HbA_{1c} est insuffisamment contrôlée avec une unique injection quotidienne (40 à 50% des cas), ou si elle repart à la hausse après un certain temps (chez tous), une insuline à courte durée d'action peut, par exemple, être ajoutée avant les repas principaux. Ce renforcement de traitement n'est, par contre, pas souhaitable sous trithérapie, d'une part en raison du coût, d'autre part au vu de l'incidence plus élevée de rétention hydrique et d'insuffisance cardiaque avec l'association glitazone - insuline. Cette association est, pour ce motif, non autorisée en Europe. En cas d'insuffisance d'efficacité de la trithérapie, la glitazone doit être arrêtée, ce qui perturbera fort l'équilibre glycémique et conduira à devoir recourir à

un schéma insulinaire plus complexe dont l'applicabilité en première ligne se trouvera plus difficile.

Quelle insuline ?

La recommandation sur le diabète⁷ et le NHG-Standaard⁸ donnent comme directive, en cas d'échec d'un traitement par antidiabétiques oraux, d'ajouter une insuline à longue durée d'action avant le coucher. Dans les deux guides de pratique, le premier choix recommandé est une insuline NPH à durée d'action intermédiaire, avec un analogue insulinaire à très longue durée d'action comme alternative. Une étude compare l'insuline NPH avec l'insuline glargine chez des diabétiques de type 2 avec glycémie insuffisamment contrôlée sous antidiabétiques oraux⁹. L'HbA_{1c} est améliorée dans les deux groupes, mais le traitement par insuline glargine provoque moins d'épisodes d'hypoglycémie (5 à 20% en moins¹⁰). Un argument complémentaire en faveur de l'insuline NPH en premier choix versus glargine est la différence de coût (35 € versus 67 € pour 5 x 3 cc). L'insuline glargine pourrait représenter un bon deuxième choix en cas d'échec d'un traitement par insuline NPH (HbA_{1c} >7,5%) ou en cas de survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévère (recours à des tiers nécessaire) mais sans preuve d'un bénéfice dans ce cas¹⁰. Cette attitude est conforme aux conditions de remboursement fixées en Belgique.

CONCLUSION



Cette étude chez des patients obèses, relativement jeunes, présentant un diabète de type 2, ne montre aucune différence pour le contrôle glycémique entre un traitement par insuline glargine ou par rosiglitazone, en ajout d'un traitement insuffisant par metformine associée à un sulfamidé hypoglycémiant. Les glitazones peuvent provoquer une insuffisance cardiaque et nous ne disposons pas de données à long terme sur la sécurité de la rosiglitazone ni sur celle de l'insuline glargine. Aucun choix scientifiquement élaboré ne peut donc être fait sur base de cette étude. Pour des raisons pratiques (préférence du patient), l'insuline peut être choisie. La préférence va à l'insuline NPH, au vu de l'expérience acquise et de l'importante différence de coût.

Références

- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
- Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535-40.
- Chevalier P, van Driel M. Les pièges des analyses en sous-groupes. [Editorial]. *MinervaF* 2007;6(1):1.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- van Driel M, Christiaens T. Pioglitazone pour le diabète : espoirs déçus. *MinervaF* 2006;5(6):86-8.
- Sunaert P, Nobels F, Feyen L, et al. Insuline starten bij diabetes type 2-patiënten in de eerste lijn. Een leidraad voor opstart met één injectie. *Huisarts Nu* 2006;35:439-43.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Nu* 2004;33(2):58-68.
- Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:137-52. <http://nhg.artsennet.nl>
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
- Insulin glargine (Lantus) for type 1 and 2 diabetes mellitus. NPS Radar. www.npsradar.org (consulté le 20/02/2007).

Noms de marque

Insuline glargine : Lantus®

Insuline NPH : Insulatard®, Humuline NPH®

Rosiglitazone : Avandia®