

Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP... aux dernières études

Historical perspectives of cardiovascular trials: From UGDP... to recent studies

A.-J. Scheen

Université de Liège, Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique, Département de médecine, CHU Liège, Belgique.

Mots-clés

- Antidiabétiques
- Diabète de type 2
- Complications cardiovasculaires
- Essai clinique
- Mortalité
- Prévention cardiovasculaire secondaire

Key-words

- Antidiabetic agents
- Cardiovascular complications
- Clinical trial
- Mortality
- Cardiovascular secondary prevention
- Type 2 diabetes

Correspondance

André Scheen
Département de médecine
CHU Sart Tilman (B35)
B-4000 Liège Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Résumé

Les études à visée cardiovasculaire (CV) dans le diabète de type 2 ont, soit testé l'hypothèse qu'un contrôle glycémique plus intensif pouvait réduire le risque de complications micro- et macro-angiopathiques, soit vérifié la sécurité CV avec la possibilité de démontrer une éventuelle protection CV, d'un médicament antidiabétique spécifique. L'UGDP avait fait suspecter une augmentation du risque coronarien avec les sulfamides hypoglycémisants de première génération, non confirmée dans l'étude UKPDS, qui a, par ailleurs, mis en avant la protection CV de la metformine. L'étude PROactive a donné des résultats favorables, mais controversés, avec la pioglitazone. Les études ACCORD, ADVANCE, et VADT n'ont pas démontré une réduction des événements cardiovasculaires avec une intensification du contrôle glycémique, avec même une augmentation du risque de décès CV en cas de contrôle trop strict exposant à des hypoglycémies. Les études les plus récentes ont prouvé la sécurité CV de l'insuline glargine, du lixisénatide, et des gliptines (non-infériorité *versus* placebo), une réduction des événements CV majeurs avec le liraglutide et le semaglutide, et une diminution de la mortalité CV et totale et du risque d'insuffisance cardiaque avec l'empagliflozine. Plusieurs grands essais contrôlés en cours devront apporter des réponses aux nombreuses questions restant en suspens.

Summary

An increasing number of cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes are now available. Schematically, they aimed either at investigating the protective effect of intensifying glucose control on both microangiopathic and macroangiopathic complications, or at proving the cardiovascular safety and if possible the efficacy of one specific antidiabetic agent. The UGDP study suggested an increased coronary risk of first-generation sulfonylureas, which was not confirmed by the UKPDS. The latter landmark study emphasized the cardiovascular protection provided by metformin. The PROactive trial reported favourable results, but which were controverted, with pioglitazone. ACCORD, ADVANCE, and VADT were unable to demonstrate a reduction in major cardiovascular events with the intensification of blood glucose control, and suggested that a too strong intensification leading to hypoglycemia could increase the cardiovascular mortality. Recent studies have proven the cardiovascular safety of insulin glargine, lixisenatide and gliptins (non-inferiority vs. placebo), whereas they showed a significant reduction in major cardiovascular events with liraglutide and semaglutide, and a remarkable reduction in cardiovascular and all-cause mortality as well as in the risk of heart failure with empagliflozin. Several ongoing large prospective trials should provide answers to remaining important questions in a near future.

Introduction

- Le diabète de type 2 (DT2) expose à un risque accru de complications cardiovasculaires (CV), que ce soit une insuffisance coronarienne, avec sa complication ultime, l'infarctus du myocarde (IDM), les accidents vasculaires cérébraux (AVC), ou l'insuffisance cardiaque. Ainsi, il existe non seulement un large éventail de morbidités CV, mais également un sur-risque de mortalité CV chez le patient DT2. Généralement, celui-ci cumule plusieurs facteurs de risque CV. Outre l'hyperglycémie chronique, il présente, en effet, le plus souvent, une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un état pro-thrombogène, et une inflammation silencieuse. Devant ce cortège de facteurs de risque, il s'avère difficile de préciser le rôle spécifique joué par l'hyperglycémie chronique, certes majeur pour ce qui concerne la micro-angiopathie, mais plus controversé pour ce qui concerne la macro-angiopathie [1].
- Par ailleurs, l'année 2008 a été une année pivot qui a complètement révolutionné l'approche de la problématique CV chez le patient DT2. Deux événements ont joué un rôle majeur :
 - d'une part, la publication de l'étude ACCORD, montrant une augmentation du

risque de mortalité CV chez les patients DT2 sensés bénéficier d'un contrôle glycémique intensif [2] ;

— d'autre part, la décision de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine d'imposer des études pour démontrer la sécurité CV pour tout nouveau médicament antidiabétique [3]. Cette nouvelle exigence a été dictée, principalement, par la controverse suscitée par une méta-analyse concernant les essais cliniques de phase 2-3 avec la rosiglitazone suggérant une augmentation significative des IDM et un accroissement (non significatif) de la mortalité CV, alors qu'une protection était plutôt escomptée [4]. Cette nouvelle réglementation de la FDA a fait initier une série impressionnante d'essais cliniques contrôlés *versus* un placebo pour démontrer la sécurité CV des nouveaux médicaments anti-hyperglycémiques.

Le traitement pharmacologique du DT2 s'est considérablement complexifié au cours des 15 dernières années [5], ainsi que nous l'avons discuté dans un article précédent [6]. Dans ce contexte, il est capital d'évaluer l'impact des thérapeutiques antidiabétiques sur le pronostic CV des patients DT2, notamment pour guider le choix des traitements les plus appropriés chez les patients DT2 à haut risque CV. De

nombreuses études ont été réalisées avec l'objectif, soit de démontrer une protection CV bienvenue, soit, à tout le moins, de prouver la sécurité CV des médicaments destinés à la pratique clinique [7-9].

Le présent article a pour but de retracer l'historique des grandes études CV réalisées au cours des 40 dernières années chez les patients DT2, depuis la première réalisée dans les années 1960-1970 (UGDP) [10] jusqu'à la dernière, publiée en septembre 2016 (SUSTAIN-6) [11] (*figure 1*).

Deux grands types d'étude

Il est important de bien distinguer deux grands types d'études d'intervention thérapeutique dans le DT2 (*tableau I*).

Dans le premier groupe, les études avaient comme objectif principal de vérifier qu'une intensification du traitement visant à améliorer le contrôle glycémique, par rapport à une prise en charge standard, est associée à une réduction des complications liées à la maladie diabétique, comme cela avait bien été démontré dans le diabète de type 1 avec l'étude DCCT, d'abord pour les complications microvasculaires [12], puis pour les complications macrovasculaires [13]. Les premières études dans le DT2, dont

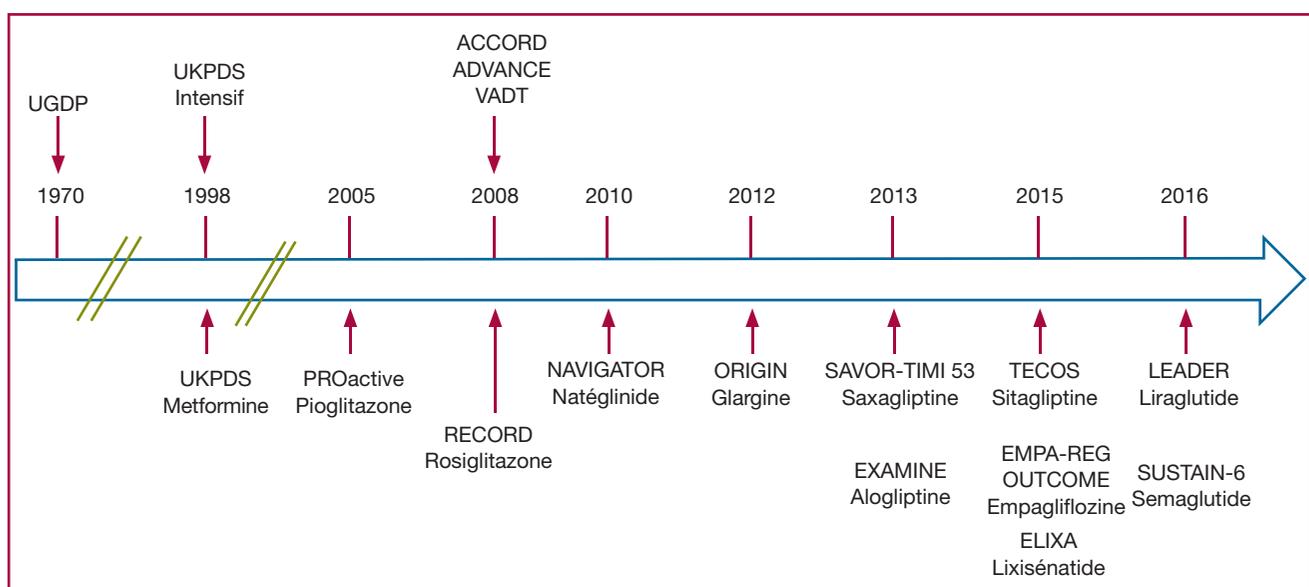


Figure 1. Ligne du temps avec les grandes études des deux types.

A : au-dessus de la ligne du temps, les études ayant testé l'intensification du contrôle glycémique.

B : en-dessous de la ligne du temps, les études ayant testé l'effet spécifique d'un médicament anti-hyperglycémiant.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5656577>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5656577>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)