



## Et ailleurs...?

### Prévention du diabète: pilule miracle?

#### La question

Quelque 7% des patients souffrant d'une intolérance au glucose développent un diabète chaque année. L'utilisation de la pioglitazone (P), un agoniste des récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$ , est-elle susceptible de freiner cette conversion de prédiabète en diabète?

#### La méthode

L'étude ACT NOW a inclus 602 patients dans un essai randomisé, en double aveugle contrôlé contre placebo. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de l'administration de P sur la conversion de prédiabète en diabète.

#### Les résultats

Sous traitement de P, 2,1% des patients ont développé un diabète annuellement, alors qu'ils étaient 7,6% sous placebo. Ce traitement permet de prévenir la survenue d'un diabète chez 18 patients traités annuellement. Quelque 48% des patients intolérants au glucose sont devenus normoglycémiques sous P (28% sous placebo). Cette réduction de 72% du risque de développer un diabète sous agoniste PPAR $\gamma$  fut également associée à une réduction de la tension artérielle diastolique (2,0 vs 0,0 mm Hg,  $p = 0,03$ ), à une réduction de 31,5% de l'épaisseur intima-média carotidienne évaluée par Doppler et à une augmentation des taux de HDL-cholestérol (0,4 vs 0,3 mmol/l,  $p = 0,008$ ).

#### Les problèmes

Sur 1827 patients éligibles, seuls 602 furent randomisés. L'exclusion de 1225 patients peut être considérée comme élevé. Les patients étaient particulièrement obèses à l'inclusion (BMI moyen à 34,5 kg/m<sup>2</sup>), et ce profil de patients ne correspond que partiellement à nos populations européennes. Un patient sur deux a développé un effet secondaire médicamenteux. Quelque 12,9% des patients traités par P ont présenté des œdèmes (6,4% sous placebo), et deux tiers d'entre eux ont pris du poids (3,9 kg en moyenne).

#### Commentaire

Les résultats de l'étude DREAM, menée avec un autre agoniste PPAR $\alpha$ , la rosiglitazone, ont montré une réduction de quelque 62% de conversion du prédiabète en diabète. Les effets délétères cardiovasculaires et sur le plan osseux de la rosiglitazone ont largement freiné l'enthousiasme des prescripteurs. Le premier auteur de l'étude actuelle, Ralph A. DeFronzo, est une personnalité éminente et respectée – mais il reconnaît être membre de différents «boards» pharmaceutiques tels qu'Amylin, ISIS, Boehringer Ingelheim et Takeda, qui a par ailleurs sponsorisé l'étude avec la P.

En résumé, êtes-vous prêts à prescrire de la P à raison de trois francs par jour pour réduire l'incidence de diabète, tout en faisant courir le risque d'une prise pondérale significative et de survenue d'œdèmes? Modification du style de vie et régime devraient rester l'option idéale!

N Engl J Med. 2011;364:1104–15. / GW.

**N**atéglinide ou Valsartan pour une prévention efficace de la survenue d'un diabète? Des modifications du mode de vie (activité physique et perte de poids) associées à la prise de metformine ou d'acarbose ont démontré des impacts favorables sur la conversion de prédiabète en diabète ou la survenue d'infarctus du myocarde chez les sujets intolérants au glucose. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont également une classe médicamenteuse qui a montré – dans certaines études – un impact positif sur cet objectif de conversion. A cet égard, NAVIGATOR fut une grande étude prospective, randomisée, contrôlée et en double aveugle incluant quelque 9306 sujets intolérants au glucose à haut risque cardiovasculaire. L'objectif de l'étude était de comparer l'impact éventuel de la prise de natéglinide (3  $\times$  60 mg/jour) à un traitement placebo, associée à un programme de modification d'hygiène de vie. Au terme d'un suivi de 5 ans, l'incidence cumulée de diabète était comparable sous natéglinide vs placebo. Aucune amélioration des critères cardiovasculaires ne fut observée sous traitement de glinide. Par contre, un pourcentage plus élevé d'hypoglycémie fut relevé sous traitement de natéglinide. Le deuxième axe d'investigation de l'étude NAVIGATOR fut d'étudier l'impact du valsartan sur cette conversion de prédiabète en diabète en comparaison d'un traitement de placebo (incidence de 33,1 vs 36,8% de la conversion au diabète par le traitement de sartan comparé au placebo). Par contre, malgré la baisse de pression artérielle observée sous valsartan, ce traitement n'a pas eu d'impact sur les objectifs cardiovasculaires.

En résumé, l'étude est clairement décevante sur le plan métabolique avec la natéglinide et montre un résultat mitigé en ce qui concerne le valsartan puisqu'il faudrait traiter 1000 patients pendant 5 ans pour éviter 38 cas de diabète sans bénéfices cardiovasculaires!

N Engl J Med. 2010;362:1463–76. / GW

**D**rogue et guerre totale: échec total. Sous la houlette du nouveau tsar de toutes les Russies, jamais la répression de la consommation de drogue n'a été aussi dure: emprisonnement, désintoxication «forcée», interdiction de tout traitement de substitution. Résultat: plus de transmission de HIV, d'hépatite C, de tuberculose, violence et abus de toutes sortes dans un système carcéral digne du Moyen Age. Beau résultat pour une politique rétrograde et contre productive...  
Lancet. 2011;377:2056. / AdT

Auteurs dans ce numéro: Antoine de Torrenté (AdT), Gérard Waeber (GW)