

ORIGIN: événement marquant ou simple pièce du puzzle?

Giatgen A. Spinass

Département d'endocrinologie, de diabétologie et de nutrition clinique, Hôpital universitaire de Zurich

L'étude ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargin Intervention), présentée à l'occasion du congrès 2012 de la société américaine de diabétologie (ADA), est à ce jour la plus grande et la plus longue étude consacrée aux effets de l'insulinothérapie précoce sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires dans le diabète de type 2. Mais cette nouvelle «étude clé», attendue avec impatience, était-elle véritablement nécessaire? Valait-il vraiment la peine de suivre à grands frais 12 537 patients devenus précocement diabétiques de type 2 (88%) ou prédiabétiques (12%) et à haut risque cardiovasculaire durant six ans pour trouver que l'administration précoce d'une insuline basale (Lantus®) ne diminue pas l'incidence des événements cardiovasculaires, autrement dit le critère primaire de l'étude? A y regarder de plus près, ORIGIN est bel et bien une étude clé, qui a livré des données essentielles sur certains aspects restés obscurs jusqu'ici dans le diabète de type 2.

La planification d'ORIGIN remonte à 2001 et l'étude a finalement démarré deux ans plus tard. Nous étions à ce moment-là encore fortement marqués par les résultats de l'étude DIGAMI: une approche agressive de réduction de la glycémie par insulinothérapie diminue de 50% la mortalité post-infarctus des patients diabétiques de type 2. Des données épidémiologiques provenant de la plus grande étude réalisée à l'époque sur le traitement du diabète de type 2, l'étude UKPDS, avaient montré que toute diminution de 1% du taux d'HbA_{1c} réduit le risque d'événements macrovasculaires de 12–20% et ceci sans qu'il y ait un seuil inférieur. Ces observations ont été à la base de la recommandation se référant aux guidelines d'alors, qui proposaient pour cible une HbA_{1c} <6,5% dans le diabète de type 2.

A la fin des années 1990, nous étions également très globalement réticents devant l'instauration d'une insulinothérapie dans le diabète de type 2, par crainte du potentiel athérogène de l'insuline. Plusieurs essais épidémiologiques, par exemple la Paris Prospective Study, l'Helsinki Study ou encore l'ARIC-Study, avaient en effet suggéré que des taux élevés d'insuline endogène pourraient être associés à une augmentation du risque cardiovasculaire. Le potentiel athérogène de l'insuline avait été postulé à la suite de la publication de données expérimentales ayant mis en évidence, sous fortes doses d'insuline, d'une prolifération de la musculature lisse des parois vasculaires et d'une stimulation endothéliale; l'insuline favoriserait aussi l'accumulation de cholestérol intracellulaire par l'intermédiaire d'une augmentation de l'activité des récepteurs du LDL et d'une inhibition de la libération du cholestérol contrôlée par le récepteur du HDL. Nous en étions à ce stade

des connaissances lorsqu'ORIGIN a été mise en chantier et que l'étude a démarré. Or, notre savoir dans ce domaine a considérablement progressé après les 6,5 ans d'observation dans le cadre d'ORIGIN.

L'administration précoce d'une insuline basale chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire est sûre

Le fait que l'administration précoce d'une insuline basale (Lantus®) chez les diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire soit sûre est en contradiction avec les résultats des études 4T et VADT publiées en 2009. Dans ces travaux, l'administration de doses en partie très élevées d'insuline mixte et d'insuline à courte durée d'action était associée à un taux élevé d'événements cardiaques et vasculaires. Cette observation a été interprétée comme une conséquence des fluctuations rapides de la glycémie et des épisodes d'hypoglycémies dus à l'insuline chez les patients avec artériosclérose coronarienne avancée. Les hypoglycémies étaient très rares dans ORIGIN, puisque le taux d'hypoglycémies graves par patient-année n'était que de 0,01, soit trois à quatre fois plus bas que dans VADT ou dans l'étude ACCORD récemment publiée.

A mon sens, il faut retenir des résultats d'ORIGIN que l'insulinothérapie peut aussi se justifier dans certains cas et dans certaines situations de diabète de type 2. Cette étude confirme que le traitement combiné associant une insuline basale à des antidiabétiques oraux, une approche qui s'est déjà largement imposée dans la pratique, est sûr et qu'il peut désormais s'appliquer précocement, c'est-à-dire en seconde ligne. Les nouvelles guidelines recommandent d'ailleurs cette stratégie. Cela dit, les résultats d'ORIGIN n'ont pas trouvé que l'insulinothérapie était supérieure au traitement standard basé sur la metformine et les sulfonylurées en termes de prévention des événements cardiovasculaires; on ne s'y attendait d'ailleurs pas, considérant la très petite différence de 2 années-HbA_{1c}* entre les deux groupes étudiés.

* Les années-HbA_{1c} se calculent à partir des valeurs d'HbA_{1c} >6% multipliées par le nombre d'années (temps d'exposition). Exemple: si le taux d'HbA_{1c} était de 7,5% durant trois ans, la valeur en années-HbA_{1c} est de 4,5. Les données épidémiologiques montrent qu'il faut 60 années-HbA_{1c} pour le développement d'une complication diabétique (microvasculaire) significative.



Giatgen A. Spinass

Conflit d'intérêt: l'auteur est membre de l'International Steering Committee d'ORIGIN.

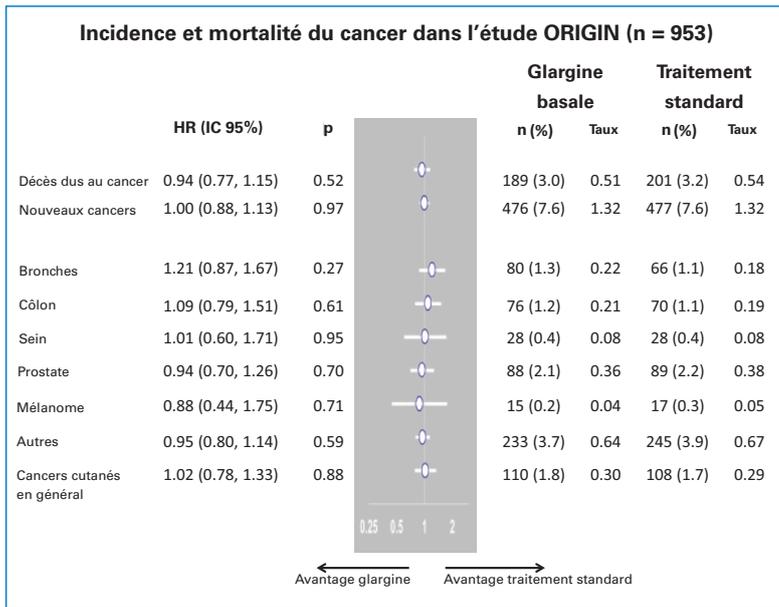


Tableau 1
Mortalité du cancer et nouveaux cancers chez les patients sous insuline glargine versus patients n'ayant pas reçu d'insulinothérapie (étude ORIGIN); d'après <http://origintrial.com/Assets/Slides>.

Une normalisation précoce de la glycémie peut freiner la progression du diabète

ORIGIN souligne de façon exemplaire qu'un traitement systématique de l'hyperglycémie ayant pour but de retrouver un état métabolique aussi normoglycémique que possible peut empêcher une progression du diabète durant six ans. Il s'agit là d'une vraie nouveauté, car les grandes études réalisées jusque-là sur le traitement du diabète de type 2, UKPDS et ADOPT, avaient toujours relevé le caractère évolutif du diabète après deux ou trois ans. Dans les deux groupes de l'étude ORIGIN, le traitement combiné précoce a pourtant permis de stopper la progression du trouble du métabolisme du glucose.

L'insuline glargine n'augmente pas l'incidence du cancer

Dans ORIGIN, 6264 patients ont été traités avec 20-30 unités d'insuline par jour pendant 6,2 ans (env. 40 000 patients-années). Le nombre des nouveaux diagnostics de cancer n'a pas augmenté par rapport au groupe contrôle, au sein duquel 11% des patients ont également été mis au bénéfice d'une insulinothérapie au cours de l'étude (tab. 1 ↻). Compte tenu des incertitudes induites par certaines études épidémiologiques, ce résultat constitue un grand soulagement aussi bien pour les médecins que les patients. Il n'est donc pas étonnant que leur présentation lors du congrès de

l'ADA a été accueillie par les applaudissements de l'auditoire.

La prise d'acides gras oméga-3 n'influence pas la morbidité et la mortalité cardiovasculaires

Un autre résultat d'ORIGIN concerne la controverse au sujet de la prise de suppléments d'acides gras oméga-3 sensés améliorer le pronostic des patients à haut risque cardiovasculaire. Il est incontestable, sur la base des données de la littérature scientifique, que la consommation régulière de poisson et d'autres aliments riches en acides gras oméga-3 est une bonne chose. Il manquait en revanche jusqu'ici une preuve formelle permettant de confirmer ou d'infirmier l'intérêt d'une prise de suppléments d'acides gras oméga-3 à des doses pharmacologiques, une habitude pourtant fort répandue aussi bien dans la prévention que dans le traitement. Cette question a été examinée dans le cadre de l'étude ORIGIN chez 12 000 personnes, à l'aide d'un design randomisé et contrôlé par placebo. Résultat: la prise journalière de 1 g d'acides gras oméga-3 sous forme de capsules d'huile de poisson durant six ans n'a absolument aucun effet sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires dans cette population à haut risque et ne saurait donc être recommandée.

Si ORIGIN ne constitue certes pas un événement extraordinaire au niveau de la prévention des événements cardiovasculaires, elle est tout de même la plus grande étude jamais réalisée sur l'insulinothérapie du diabète de type 2; elle livre aux médecins et aux patients des pièces importantes qui manquaient jusqu'ici au puzzle de la prise en charge (par insulinothérapie) du diabète de type 2. «After 90 years of uncertainty regarding the safety of insulin in type 2 diabetes mellitus ... we now know its long-term (6-7 years) effects on important health outcomes», la conclusion de Hertzler Gerstein, directeur de l'étude ORIGIN, à l'occasion de la présentation des résultats lors du congrès annuel de l'ADA.

Correspondance:

Prof. Giatgen A. Spinas
Médecin-chef
Département d'endocrinologie, de diabétologie et de nutrition clinique
Hôpital universitaire de Zurich
CH-8091 Zurich
[giatgen.spinas\[at\]jusz.ch](mailto:giatgen.spinas[at]jusz.ch)

Références

- The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. NEJM. 2012;367:319-28.
- The ORIGIN Trial Investigators. Omega-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. NEJM. 2012;367:309-18.

Une bibliographie plus complète est disponible auprès de l'auteur.