

# **Actualités en cardiologie Diabète et lipides**

**Le 12 avril 2016**

**Amicale des Cardiologues de la Côte d'Azur**

**François Diévert**

**Clinique Villette**

**Dunkerque**

# Conflits d'intérêts

Détentions d'actions :



Le réseau du cœur et des vaisseaux pour les médecins

Honoraires pour conférences :

*Alliance BMS-Pfizer, Astra-Zeneca, Bayer Pharma, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Pfizer, sanofi-aventis france, Servier, Takeda*

Honoraires pour conseils:

*Alliance BMS-Pfizer, Astra-Zeneca, Daiichi-Sankyo*

# **Actualités en cardiologie**

## **Diabète et lipides**

**Le 12 avril 2016**

**Amicale des Cardiologues de la Côte d'Azur**

**François Diévert**

**Clinique Vilette**

**Dunkerque**

# Mr X, 63 ans

- Diabétique de type 2; HbA1c : 7,8 % (sans traitement) ; IMC : 35
- HTA traitée contrôlée (calcique, IEC)
- CT: 2,04 g/l; LDL: 0,89 g/l; HDL: 0,34 g/l; TG: 3,2 g/l (sans traitement)
- pas d'antécédent CV; échodopp carotide: une plaque à 10 % CIG

# Mr X, 63 ans

- Diabétique de type 2; HbA1c : 7,8 % (sans traitement) ; IMC : 35
- HTA traitée contrôlée (calcique, IEC)
- **CT: 2,04 g/l; LDL: 0,89 g/l; HDL: 0,34 g/l; TG: 3,2 g/l (sans traitement)**
- pas d'antécédent CV; échodopp carotide: une plaque à 10 % CIG

# Lipides : question 1, dans votre pratique

Chez ce patient, quel est l'élément **le plus important** que vous prenez en compte pour la prise en charge d'une éventuelle « dyslipidémie »?

1. La cible de LDL que j'ai fixé
2. Le HDL bas avec des TG élevés
3. La nécessité que le patient reçoive une statine ou non
4. L'utilité d'un fibrate
5. Ce que souhaite le patient

# Lipides : question 2



Parmi les éléments suivants,  
lesquels sont des **facteurs** de risque cardiovasculaire?

1. Cholestérol total
2. HDL cholestérol
3. LDL cholestérol
4. Triglycérides
5. Tous
6. Aucun

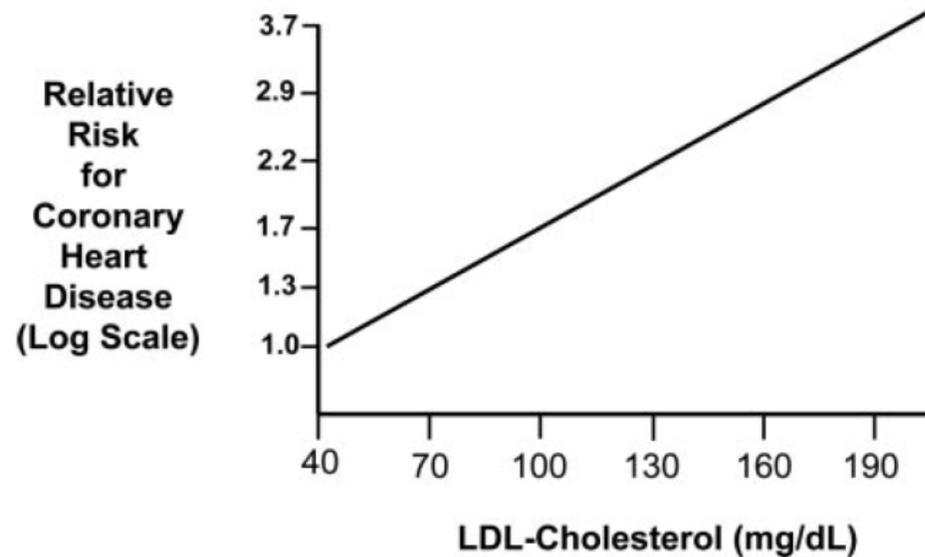
# Marqueur de risque

- Etat physiologique (ex : âge) ou pathologique (ex : HTA) ou habitude de vie (ex : tabagisme) associé à une incidence accrue de la maladie: corrélation positive (ex : cholestérol total) ou négative (ex: HDL)
- Corrélation ayant certains critères **en faveur** d'une causalité

**Corrélation n'est pas causalité**

# Relation LDL – risque coronaire

Grundy et al    Recent Clinical Trials and NCEP ATP III    231



Log-linear relationship between LDL-C levels and relative risk for CHD. This relationship is consistent with a large body of epidemiological data and with data available from clinical trials of LDL-lowering therapy. These data suggest that for every 30-mg/dL change in LDL-C, the relative risk for CHD is changed in proportion by about 30%. The relative risk is set at 1.0 for LDL-C=40 mg/dL.

# Marqueur de risque: critères en faveur d'une causalité

1. **Force de l'association** : risque relatif observé chez les sujets exposés par rapport aux non exposés.
2. **Association graduelle** : le risque augmente avec le niveau du facteur de risque.
3. **Cohérence dans le temps** : le marqueur précède la maladie et non l'inverse => études prospectives.
4. **Cohérence entre études** : populations différentes et groupes vivant dans des conditions différentes.
5. **Indépendance** : la corrélation persiste après prise en compte des autres FdR (=> analyses multivariées).  
Ex : relation entre cholestérolémie et maladie coronaire persiste même si l'on tient compte du tabac.  
Contre ex : relation entre obésité et maladie coronaire est pour partie « dépendante » de l'HTA, la dyslipidémie et le diabète.
6. **Caractère plausible de l'association** : l'association est cohérente avec les résultats d'autres approches : fondamentales, expérimentations animales ou in-vitro...

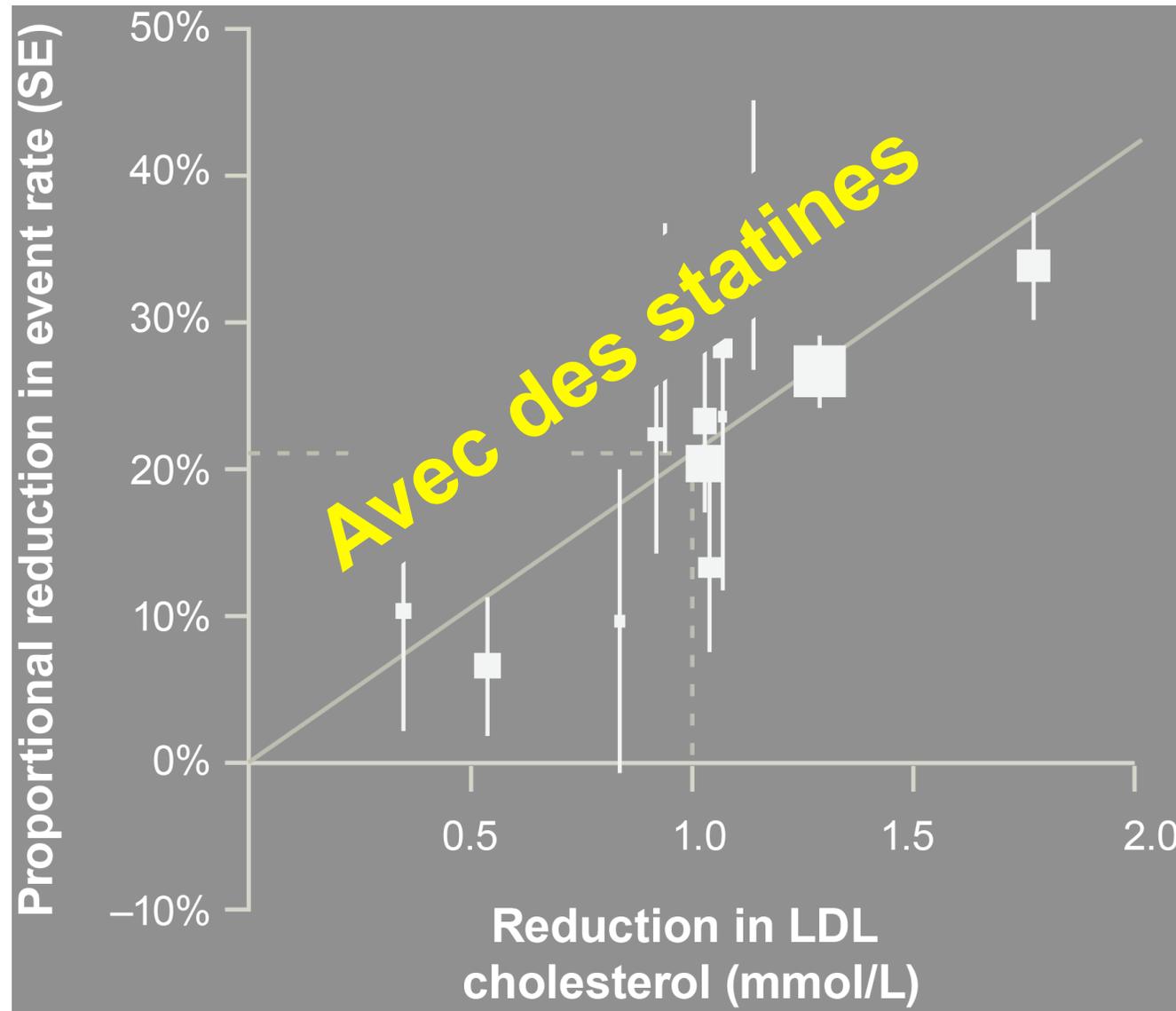
# Pour qu'un marqueur de risque devienne **facteur de risque**

1. **Force de l'association** : risque relatif observé chez les sujets exposés par rapport aux non exposés.
2. **Association graduelle** : le risque augmente avec le niveau du facteur de risque.
3. **Cohérence dans le temps** : le marqueur précède la maladie et non l'inverse => études prospectives.
4. **Cohérence entre études** : populations différentes et groupes vivant dans des conditions différentes.
5. **Indépendance** : la corrélation persiste après prise en compte des autres FdR (=> analyses multivariées).  
Ex : relation entre cholestérolémie et maladie coronaire persiste même si l'on tient compte du tabac.  
Contre ex : relation entre obésité et maladie coronaire est pour partie « dépendante » de l'HTA, la dyslipidémie et le diabète.
6. **Caractère plausible de l'association** : l'association est cohérente avec les résultats d'autres approches : fondamentales, expérimentations animales ou in-vitro...
7. **Réversibilité**. La modification du marqueur modifie l'incidence de la maladie => **essais d'intervention**.

# La pression artérielle est un facteur de risque

- **Toute augmentation de 10 mm Hg de PAS est associée à**
  - une augmentation de 40 % du risque d'AVC
  - une augmentation de 30 % du risque d'IDM
- **Quel que soit le traitement, toute diminution de 10 mm Hg de PAS est associée à**
  - une diminution de 40 % du risque d'AVC (isotropie)
  - une diminution de 25 % du risque d'IDM (anisotropie)

# Le LDL est-il un facteur de risque? 1) oui

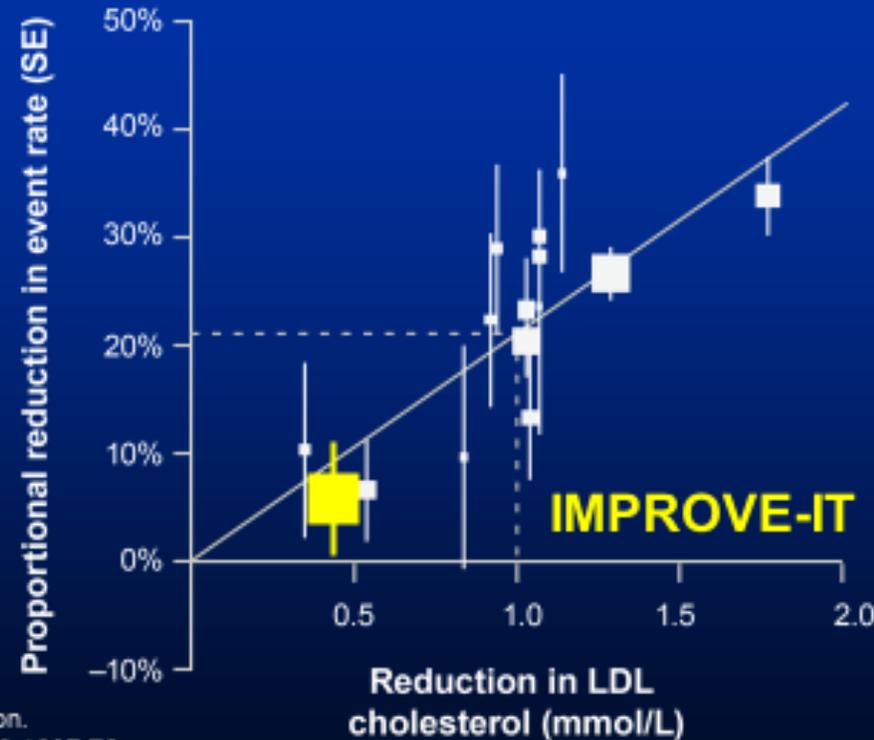


CTT Collaboration.  
Lancet 2005; 366:1267-78;  
Lancet 2010;376:1670-81.

# Le LDL est-il un facteur de risque? 2) re- oui

## IMPROVE-IT vs. CTT: Ezetimibe vs. Statin Benefit

*IMPROVE-IT*

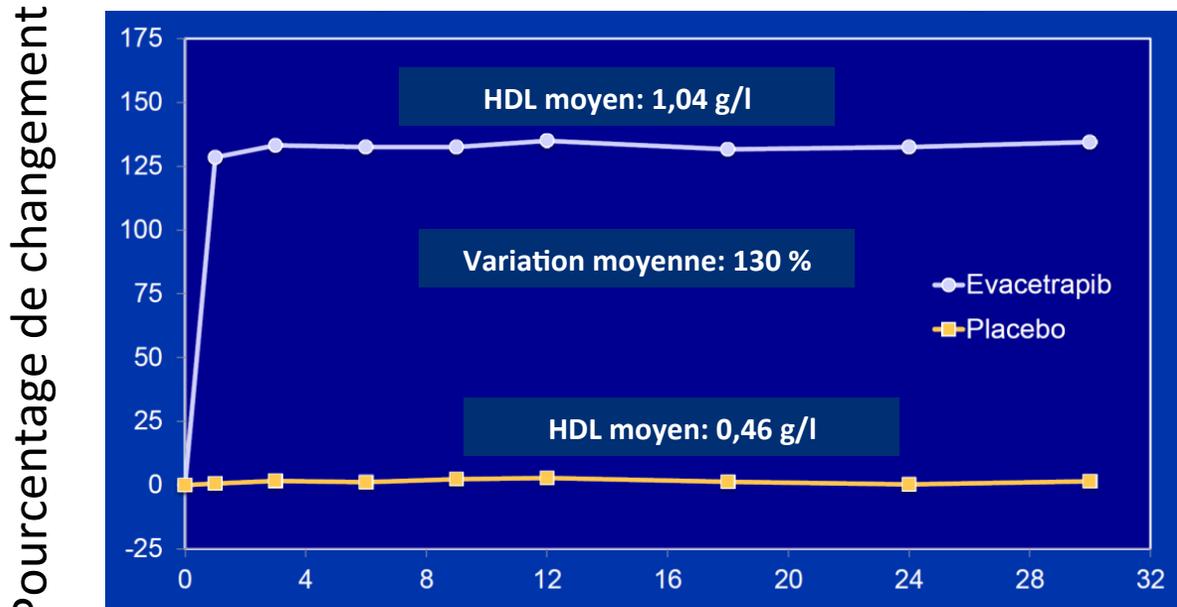


CTT Collaboration.  
Lancet 2005; 366:1267-78;  
Lancet 2010; 376:1670-81.

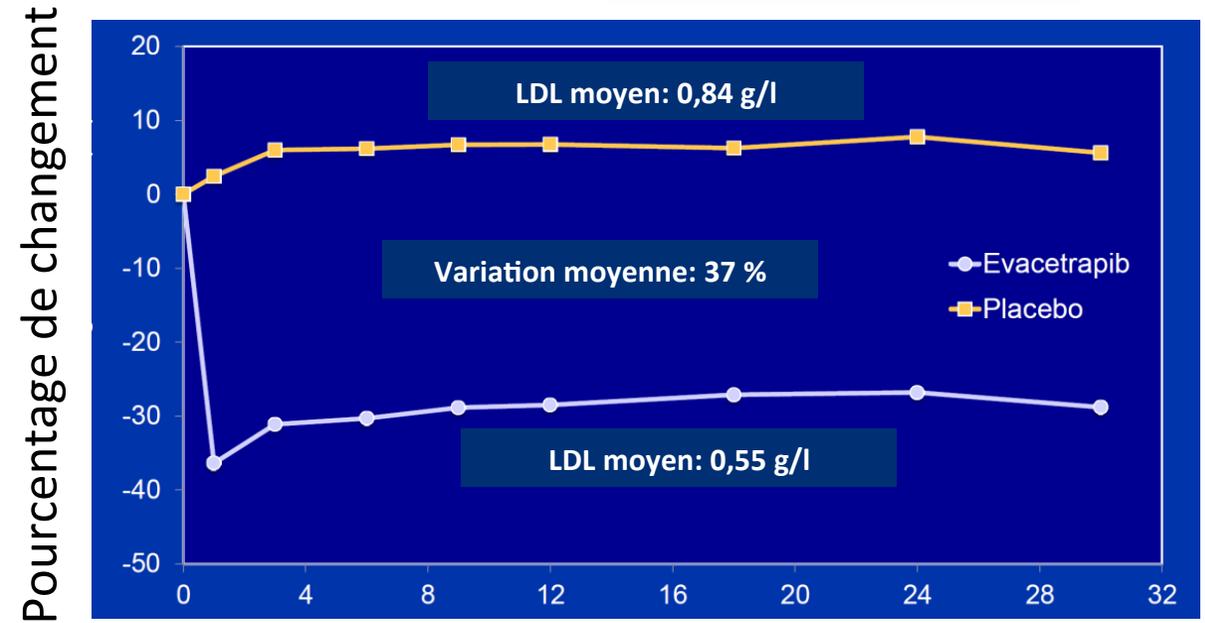
# Le LDL est-il un facteur de risque? 3) non



# Etude ACCELERATE : effets lipidiques



Mois depuis l'inclusion



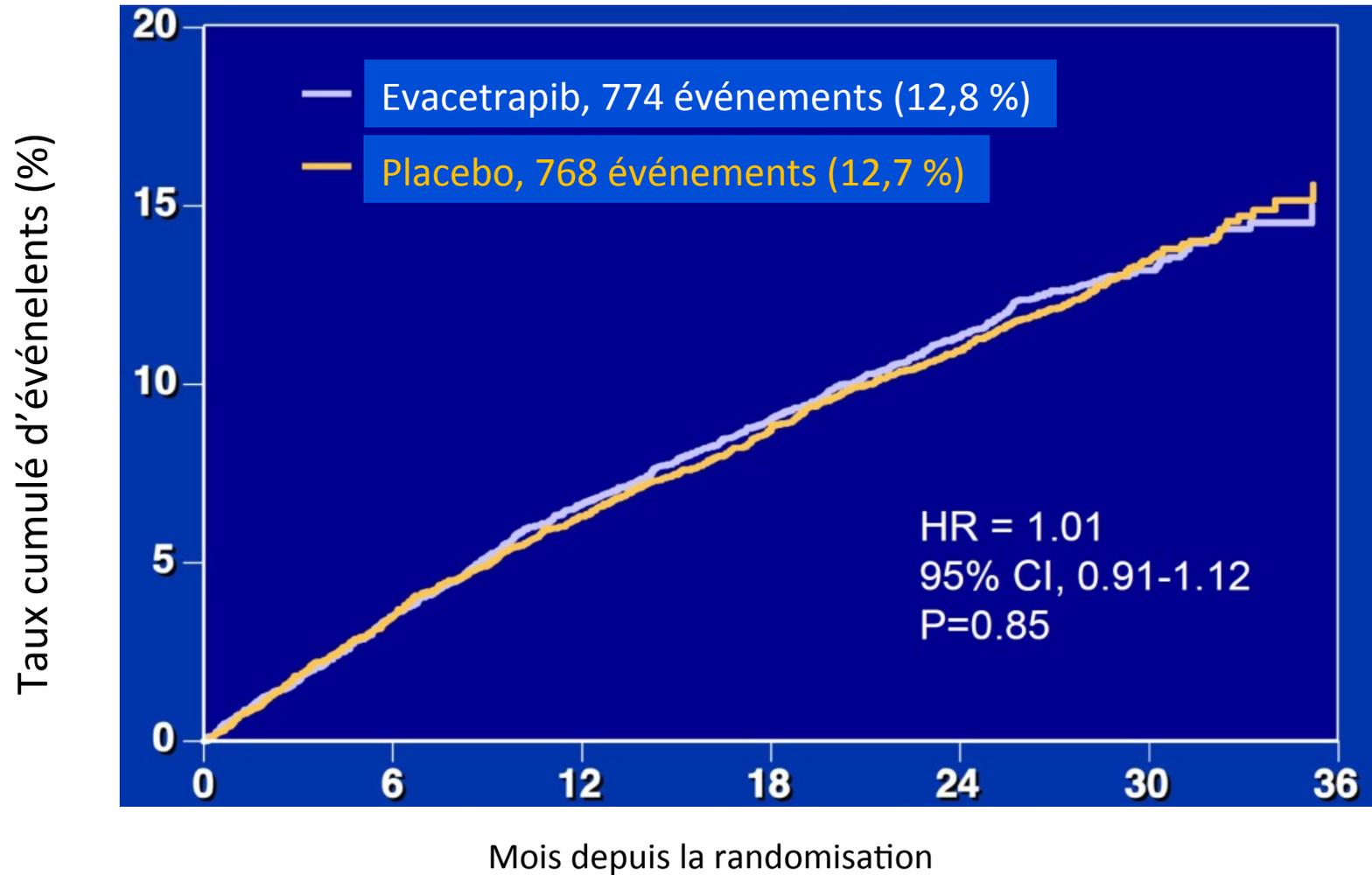
Mois depuis l'inclusion

# Etude ACCELERATE : effets cliniques

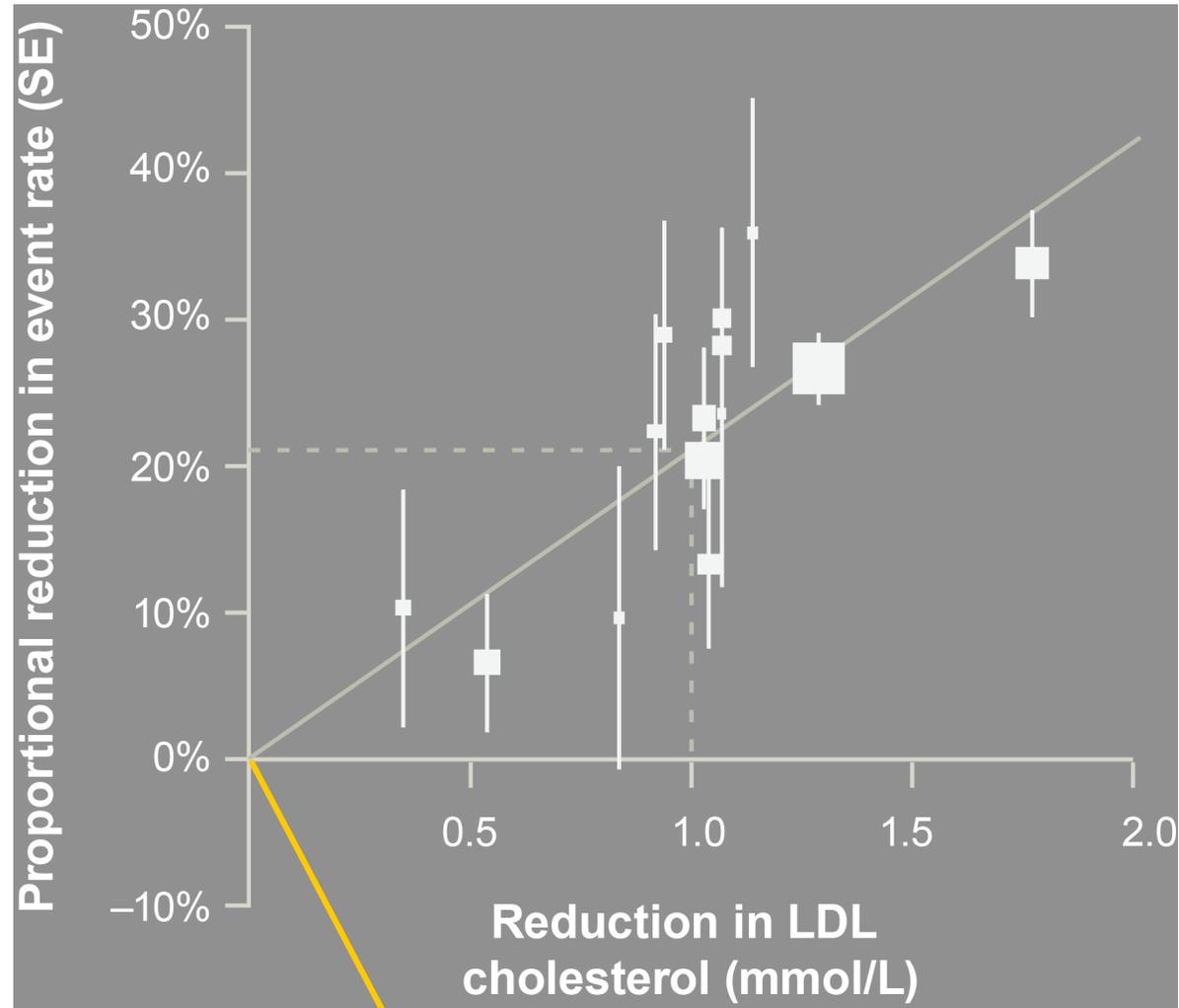
## L'étude a été arrêtée avant son terme pour futilité



Critère primaire: décès CV, IDM, AVC, hospitalisation pour angor instable ou revascularisation coronaire



# Le LDL est-il un facteur de risque? 4) re-non



*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 22, 2007

VOL. 357 NO. 21

Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk  
for Coronary Events

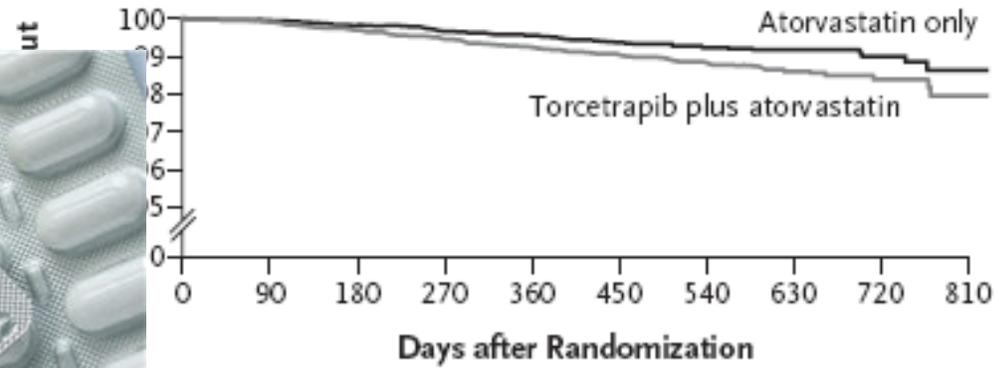
Philip J. Barter, M.D., Ph.D., Mark Caulfield, M.D., M.B., B.S., Mats Eriksson, M.D., Ph.D.,  
Scott M. Grundy, M.D., Ph.D., John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., Michel Komajda, M.D., Jose Lopez-Sendon, M.D., Ph.D.,  
Lori Mosca, M.D., M.P.H., Ph.D., Jean-Claude Tardif, M.D., David D. Waters, M.D., Charles L. Shear, Dr.P.H.,  
James H. Revkin, M.D., Kevin A. Buhr, Ph.D., Marian R. Fisher, Ph.D., Alan R. Tall, M.B., B.S.,  
and Bryan Brewer, M.D., Ph.D., for the ILLUMINATE Investigators\*

**Table 2. Changes from Baseline at 3 Months and 12 Months in Selected Measures.\***

Variable	Change at 3 Months			Change at 12 Months		
	Atorvastatin Only	Torcetrapib plus Atorvastatin	P Value	Atorvastatin Only	Torcetrapib plus Atorvastatin	P Value
Lipids (percent change) — %						
Cholesterol						
Total	+1.7±13.3	+4.2±16.0	<0.001	+2.2±14.5	+7.0±17.7	<0.001
High-density lipoprotein	+1.7±12.7	+60.9±28.7	<0.001	+1.8±14.0	+72.1±34.7	<0.001
Low-density lipoprotein	+2.5±21.7	-24.0±25.1	<0.001	+3.0±23.7	-24.9±28.5	<0.001
Triglycerides						
Median	+1	-9	<0.001	+1	-9	<0.001



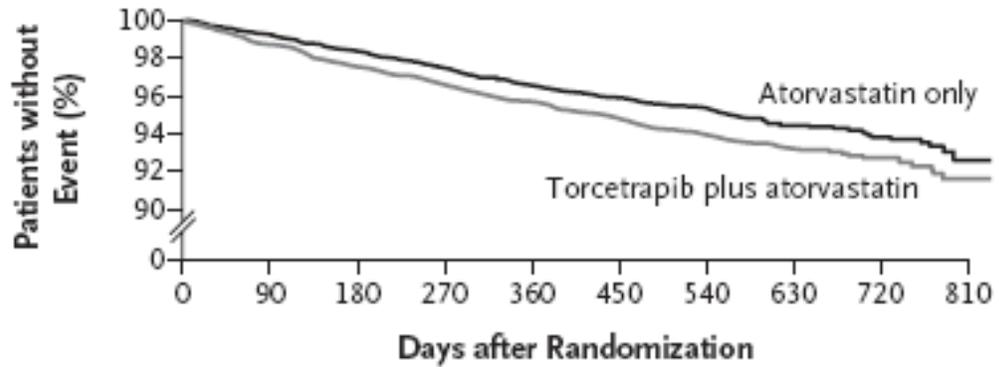
### A Death from Any Cause



Atorvastatin only	7534	7530	7521	7509	7487	5833	4043	2078	956	109
Torcetrapib plus atorvastatin	7533	7526	7511	7494	7464	5827	4049	2069	943	114

Death from any cause		59 (0.8)	93 (1.2)	1.58 (1.14–2.19)	0.006
----------------------	--	----------	----------	------------------	-------

### B Major Cardiovascular Events



<b>No. at Risk</b>										
Atorvastatin only	7534	7479	7406	7340	7255	5627	3872	1965	898	103
Torcetrapib plus atorvastatin	7533	7434	7345	7267	7177	5567	3838	1953	888	107

Primary composite outcome		373 (5.0)	464 (6.2)	1.25 (1.09–1.44)	0.001
---------------------------	--	-----------	-----------	------------------	-------

**Figure 2.** Kaplan–Meier Curves for Death from Any Cause and for the Primary Composite Outcome.

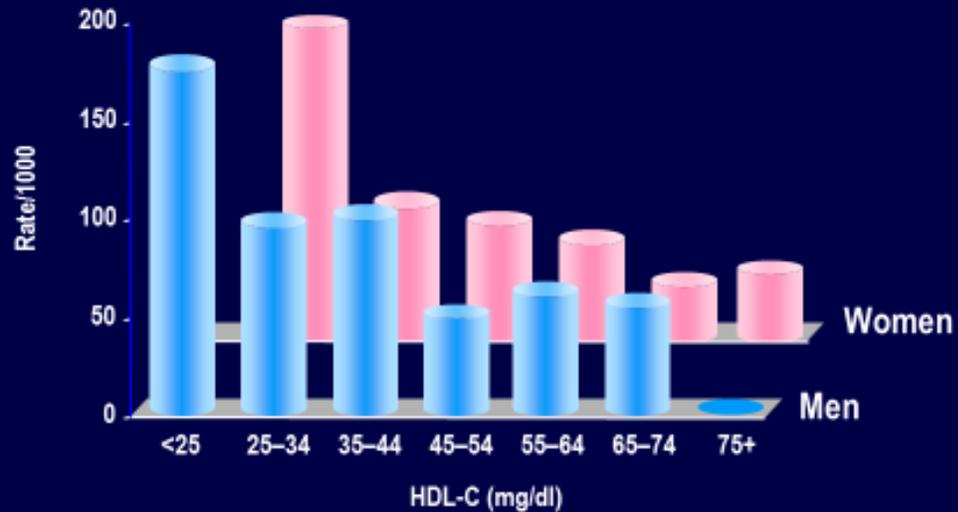
# Première conclusion

- C'est **la statine** qui porte l'effet bénéfique, pas obligatoirement la diminution du LDL
- Si le LDL portait le bénéfice, la baisse du LDL dans les autres essais apporterait aussi un bénéfice
- L'ézétimibe apporte un bénéfice très modique pour un prix qui est le triple de celui des statines
- **La molécule utilisée est essentielle**

Difficile d'affirmer que le LDL est un facteur de risque

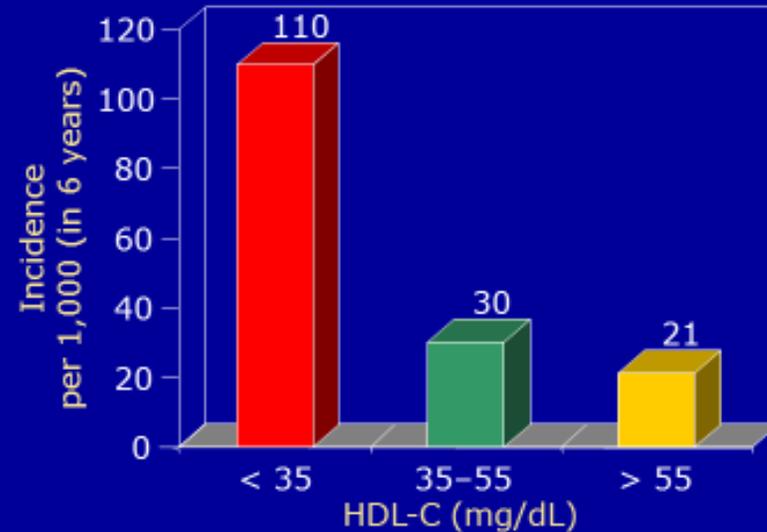
# HDL et triglycérides

Coronary heart disease and HDL-C  
Framingham Heart Study



Gordon, Castelli et al. Am J Med 1977; 62: 707-714

CHD Risk According to HDL Concentrations  
PROspective Cardiovascular Münster Study

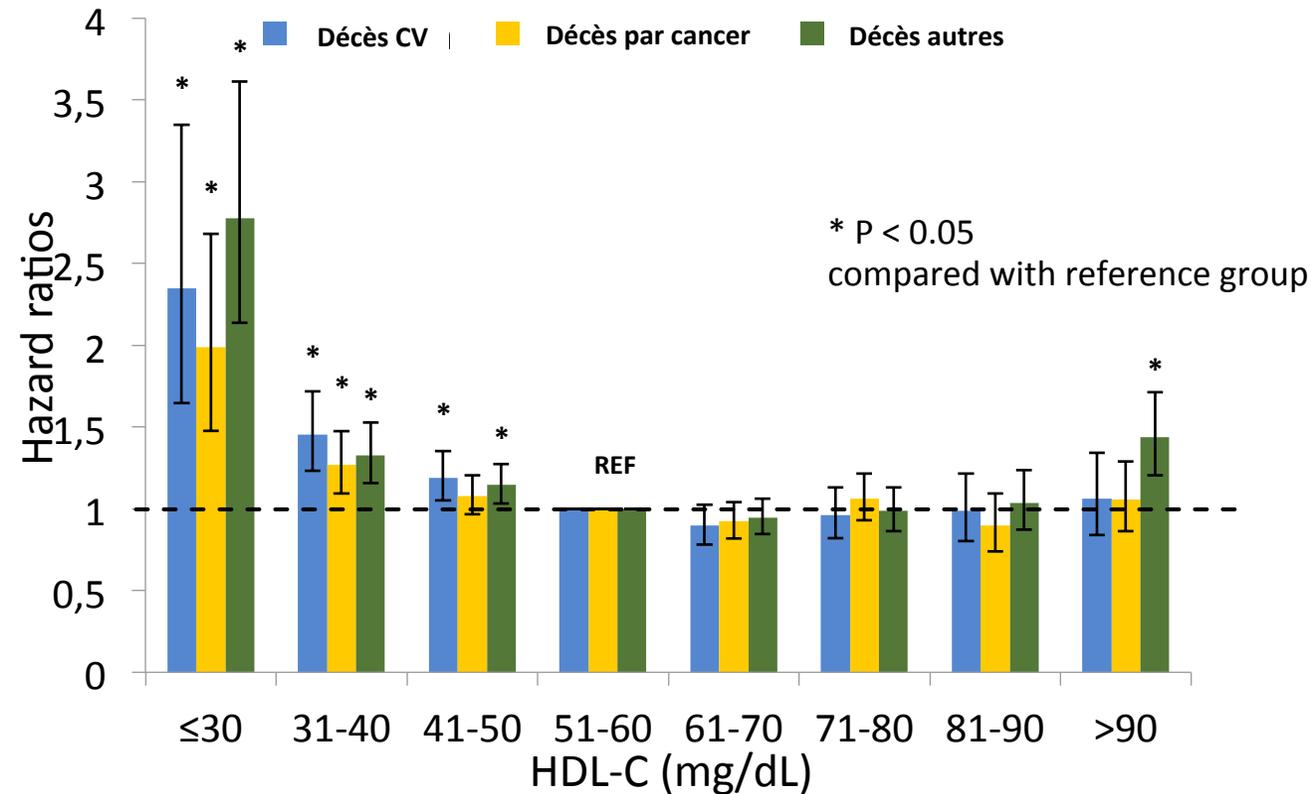


186 events in 4,407 men  
(aged 40-65 y)

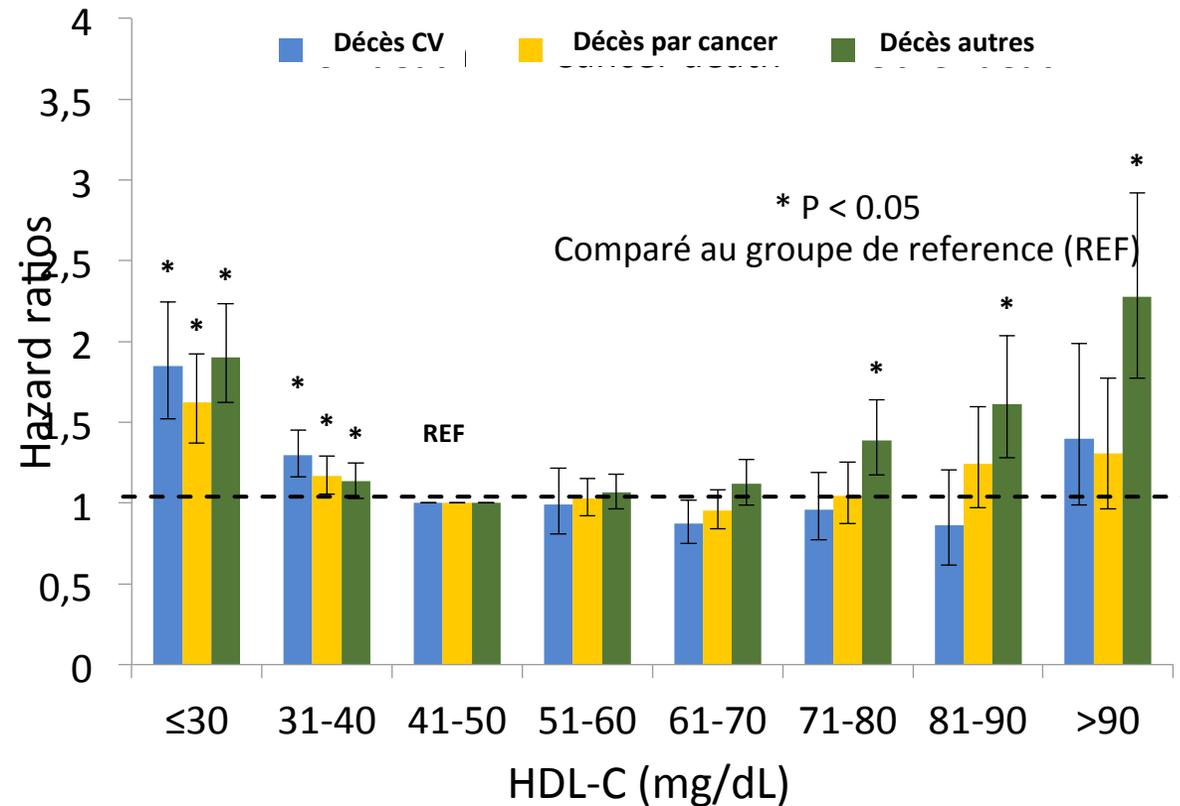
# Baseline characteristics



# Relation entre taux plasmatique de HDL cholesterol et taux des décès CV, par cancer ou autre (en Hazard Ratio ajusté) chez les femmes



# Relation entre taux plasmatique de HDL cholesterol et taux des décès CV, par cancer ou autre (en Hazard Ratio ajusté) chez les **hommes**



# HDL et triglycérides

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia

The ORIGIN Trial Investigators\*

This article was published on June 11, 2012, and updated on June 20, 2012, at NEJM.org.

N Engl J Med 2012;367:309-18.

DOI: 10.1056/NEJMoa1203859

Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

# n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia

The ORIGIN Trial Investigators\*

**Omega 3 (1 capsule de 900 mg) vs placebo**  
**12 536 patients suivis 6,2 ans**  
**Critère primaire : décès CV**

	Groupe oméga 3	Groupe placebo	Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
<b>Critère primaire (DC CV)</b>	9,1 %	9,3 %	0,98	0,87-1,10	0,72
<b>Evénements CV majeurs</b>	16,5 %	16,3 %	1,01	0,93-1,10	0,81
<b>Mortalité totale</b>	15,1 %	15,4 %	0,98	0,89-1,07	0,63
<b>Mort subite</b>	4,6 %	4,1 %	1,10	0,93-1,30	0,26
<b>Baisse des TG (mg/dl)</b>	- 23,5	- 9,0	(diff: 14,5)		< 0,001
<b>CT (mg/dl)</b>	- 15,7	- 14,6			0,17
<b>LDL (mg/dl)</b>	- 11,8	-12,4			0,44
<b>HDL (mg/dl)</b>	- 0,1	- 0,2			0,78

# n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia

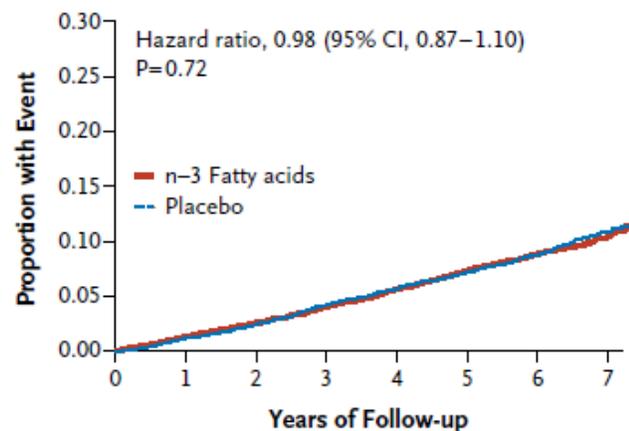
The ORIGIN Trial Investigators\*

**Omega 3 (1 capsule de 900 mg) vs placebo**  
**12 536 patients suivis 6,2 ans**  
**Critère primaire : décès CV**

	Groupe oméga 3	Groupe placebo	Risque relatif	IC 95 %	Valeur de p
<b>Critère primaire (DC CV)</b>	9,1 %	9,3 %	0,98	0,87-1,10	0,72
<b>Evénements CV majeurs</b>	16,5 %	16,3 %	1,01	0,93-1,10	0,81
<b>Mortalité totale</b>	15,1 %	15,4 %	0,98	0,89-1,07	0,63
<b>Mort subite</b>	4,6 %	4,1 %	1,10	0,93-1,30	0,26
<b>Baisse des TG (mg/dl)</b>	- 23,5	- 9,0	(diff: 14,5)		< 0,001
<b>CT (mg/dl)</b>	- 15,7	- 14,6			0,17
<b>LDL (mg/dl)</b>	- 11,8	-12,4			0,44
<b>HDL (mg/dl)</b>	- 0,1	- 0,2			0,78

# n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia

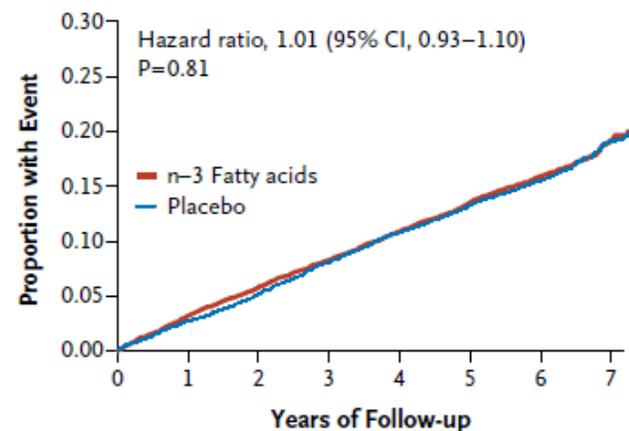
**A Death from Cardiovascular Causes**



**No. at Risk**

n-3 Fatty acids	6281	6161	6034	5882	5706	5503	3896	879
Placebo	6255	6143	6017	5848	5685	5492	3893	837

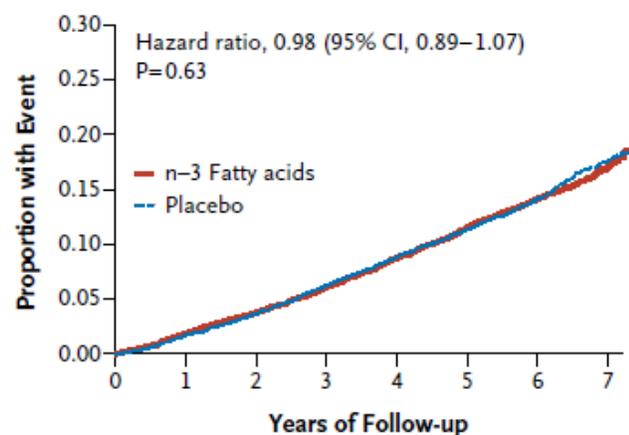
**B Myocardial Infarction, Stroke, or Cardiovascular Death**



**No. at Risk**

n-3 Fatty acids	6281	6044	5843	5630	5403	5154	3601	791
Placebo	6255	6051	5852	5616	5387	5140	3604	766

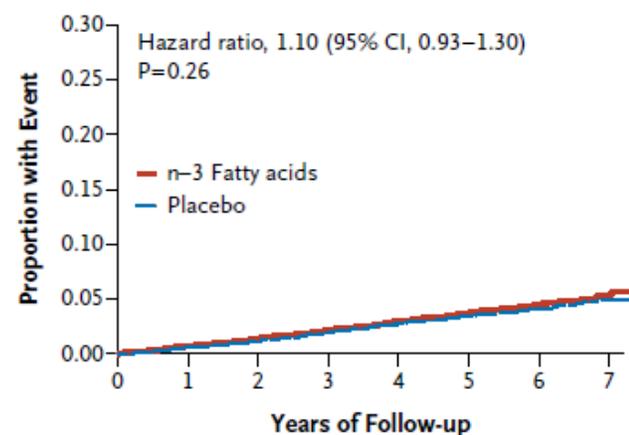
**C Death from Any Cause**



**No. at Risk**

n-3 Fatty acids	6281	6161	6034	5882	5706	5503	3896	879
Placebo	6255	6143	6017	5848	5685	5492	3893	837

**D Death from Arrhythmia**



**No. at Risk**

n-3 Fatty acids	6281	6161	6034	5882	5706	5503	3896	879
Placebo	6255	6143	6017	5848	5685	5492	3893	837

# HDL et triglycérides

## HPS2-THRIVE

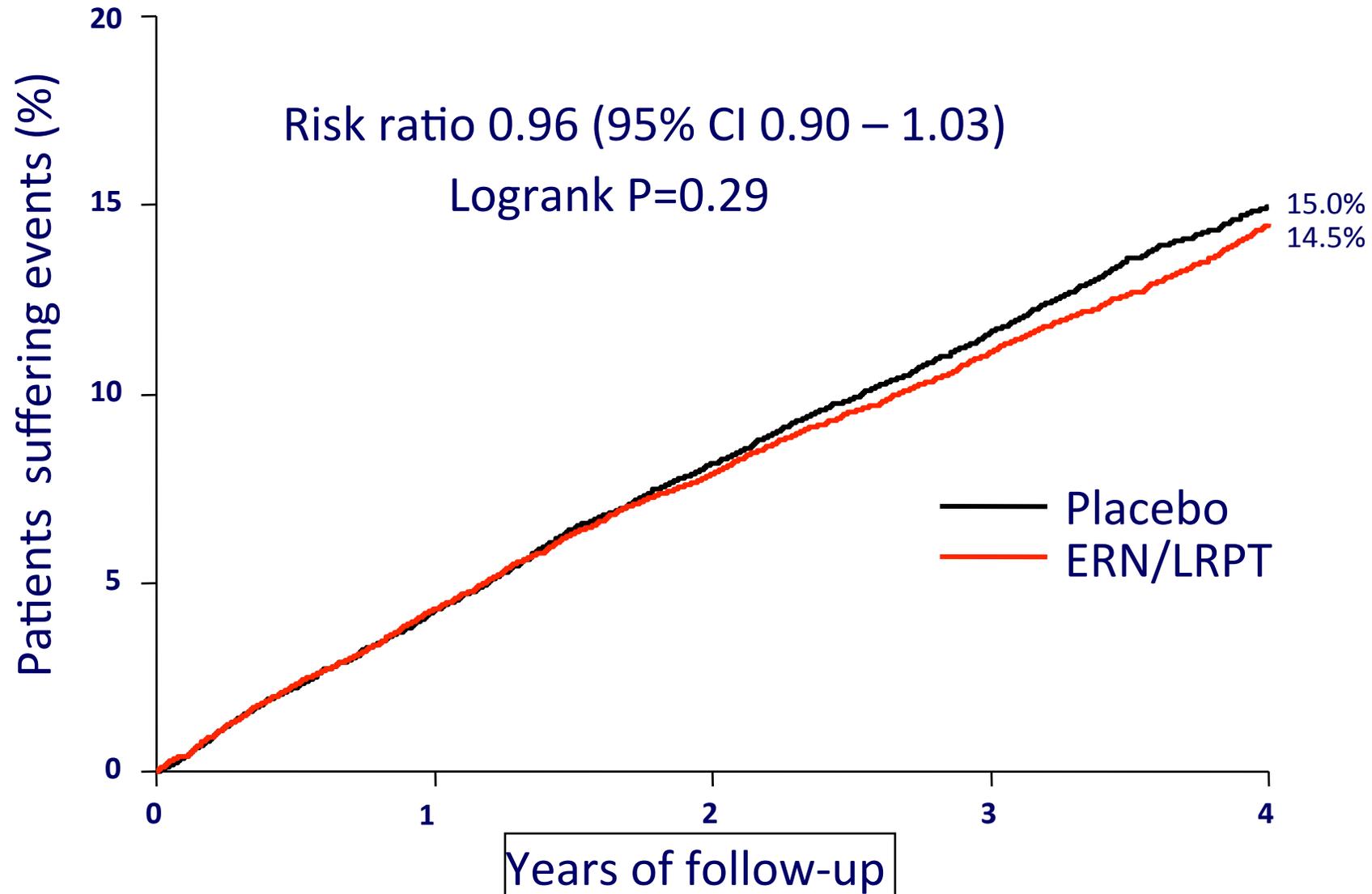
Randomized placebo-controlled trial of  
**ER niacin** and laropiprant  
in **25 673 patients**  
with pre-existing cardiovascular disease.

# Effects of ER niacin/laropiprant on lipids

Year of FU	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)
1	-12 (-19%)	6 (+14 %)	-35 (-28 %)
4	-7 (-11%)	6 (+14 %)	-31 (-25 %)
STUDY AVERAGE (mmol/L)	-10 (-16 %) (-0.25)	6 (+14 %) (0.16)	-33 (-26 %) -0.37



# Effect of ERN/LRPT on MAJOR VASCULAR EVENTS



# Mr X, 63 ans

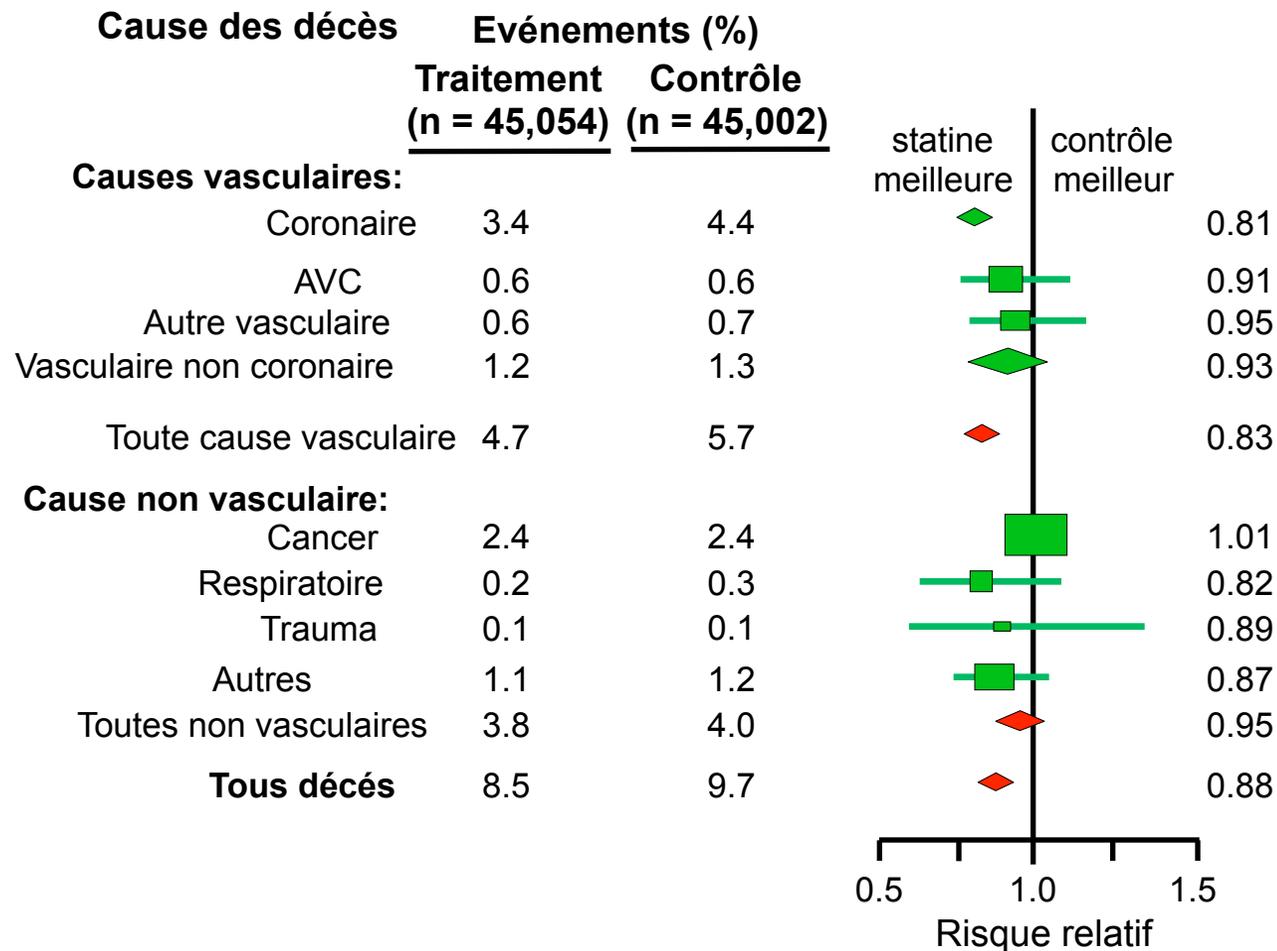
- Diabétique de type 2; HbA1c : 7,8 % (sans traitement); IMC : 35
- HTA traitée contrôlée (calcique, IEC)
- **CT: 2,04 g/l; LDL: 0,89 g/l; HDL: 0,34 g/l; TG: 3,2 g/l (sans traitement)**
- pas d'antécédent CV; échodopp carotide: une plaque à 10 % CIG

# Quel traitement proposez-vous?

1. Fibrate
2. Statine
3. Ézétimibe
4. Association statine fibrate
5. Association ézétimibe fibrate
6. Association statine ézétimibe

# CTT Meta-analysis

## Statins decrease **mortality**

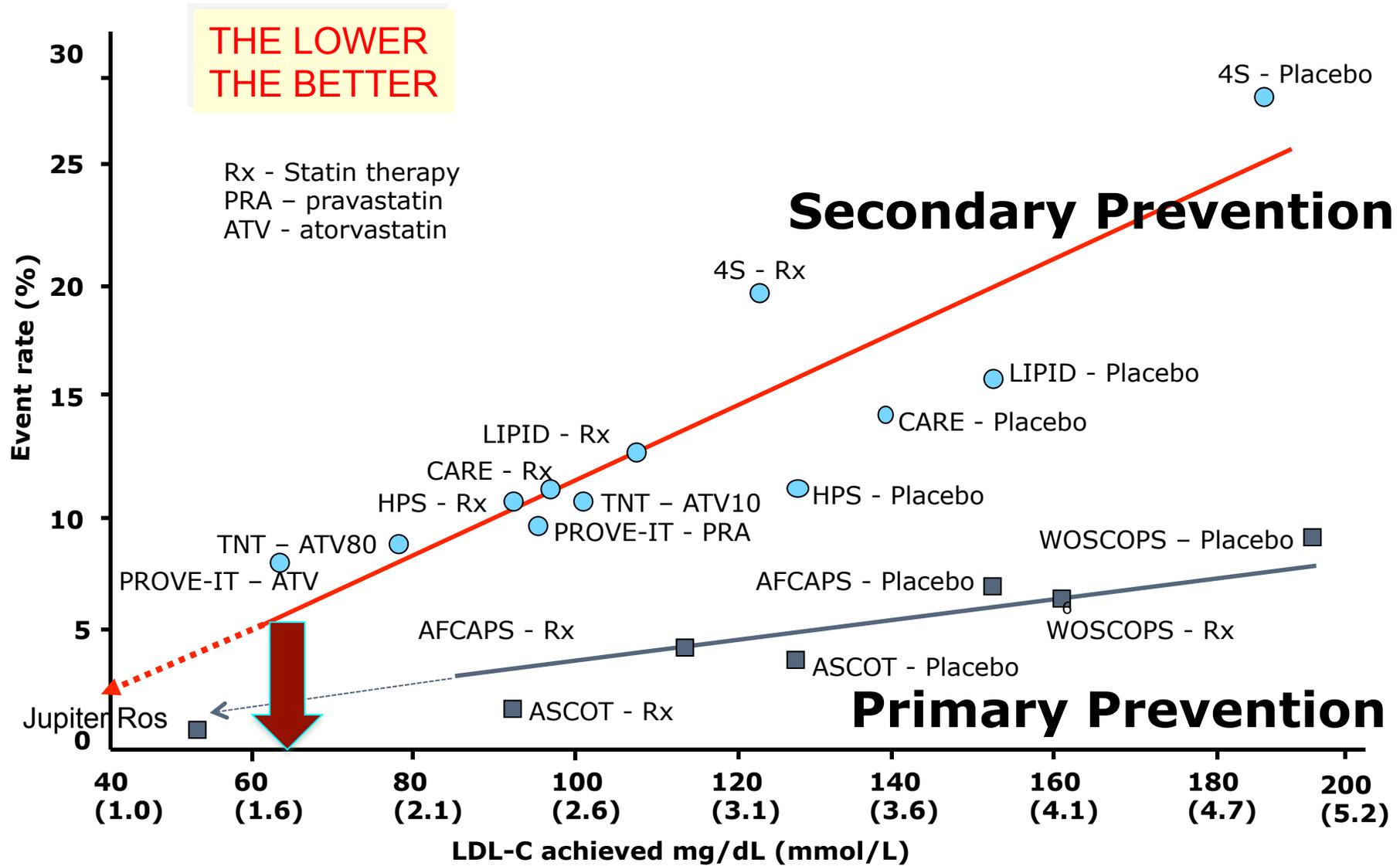


# Janvier 2013, **prévention primaire**



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Total Mortality	13	48060	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.86 [0.79, 0.94]
2 Total Number of CHD Events	14	48049	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.73 [0.67, 0.80]
3 Number of Fatal CHD Events	10	46094	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.82 [0.70, 0.96]
4 Number of Non-fatal CHD Events	11	40977	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.67 [0.59, 0.76]
5 Total Number of CVD Events	9	23805	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.75 [0.70, 0.81]
6 Number of Fatal CVD Events	5	34012	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.83 [0.72, 0.96]
7 Number of Non-fatal CVD Events	2	8696	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.77 [0.62, 0.96]
8 Total Number of Stroke Events	10	40295	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.78 [0.68, 0.89]
9 Number of Fatal Stroke Events	3	27238	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.63 [0.18, 2.23]
10 Number of Non-fatal Stroke Events	5	28097	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.69 [0.58, 0.83]
11 Total Number of Fatal and Non-fatal CHD, CVD and Stroke Events	4	35254	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.65 [0.58, 0.73]
12 Number of Study Participants who underwent Revascularisation	7	42403	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.62 [0.54, 0.72]



D'après : LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005;352:e-version

# HPS : relation entre réduction des événements vasculaires majeurs et

1. valeurs lipidiques de base,
2. baisse du LDL obtenue.

Presenting feature	Simvastatin-allocated	Placebo-allocated	Event rate ratio (95% CI)	Heterogeneity or trend $\chi^2$
<b>Total cholesterol (mmol/L)</b>				
<5.0	360/2030(17.7%)	472/2042(23.1%)		0.44
≥5.0 <6.0	744/3942(18.9%)	964/3941(24.5%)		
≥6.0	929/4297(21.6%)	1149/4284(26.8%)		
<b>LDL cholesterol (mmol/L)</b>				
<3.0	598/3389(17.6%)	756/3404(22.2%)		0.10
≥3.0 <3.5	484/2549(19.0%)	646/2514(25.7%)		
≥3.5	951/4331(22.0%)	1183/4349(27.2%)		
<b>HDL cholesterol (mmol/L)</b>				
<0.9	818/3617(22.6%)	1064/3559(29.9%)		1.98
≥0.9 <1.1	560/2795(20.0%)	720/2871(25.1%)		
≥1.1	655/3857(17.0%)	801/3837(20.9%)		
<b>Triglycerides (mmol/L)</b>				
<2.0	1101/6011(18.3%)	1432/6034(23.7%)		0.65
≥2.0 <4.0	743/3445(21.6%)	939/3443(27.3%)		
≥4.0	189/813(23.2%)	214/790(27.1%)		

# Quel traitement proposez-vous?

1. Fibrate

**2. Statine**

3. Ézétimibe

4. Association statine fibrate

5. Association ézétimibe fibrate

6. Association statine ézétimibe

# Actualités en cardiologie

## **Diabète** et lipides

Le 12 avril 2016

Amicale des Cardiologues de la Côte d'Azur



François Diévert  
Clinique Villette  
Dunkerque

# Mr X, 63 ans

- **Diabétique de type 2; HbA1c : 7,8 % (sans traitement ); IMC : 35**
- HTA traitée contrôlée (calcique, IEC)
- CT: 2,04 g/l; LDL: 0,89 g/l; HDL: 0,34 g/l; TG: 3,2 g/l
- pas d'antécédent CV; échodopp carotide: une plaque à 10 % CIG

# Quelle cible d'HbA1c fixez-vous?



1. < 6,0 %
2. < 6,5 %
3. < 7,0 %
4. < 7,5 %
5. < 8,0 %
6. < 9,5 %
7. < 9,0 %

# Quel traitement pharmacologique proposez-vous?



1. Métformine
2. Sulfamide
3. Sécrétagogue (ex: répaglinide)
4. DPP 4 i (gliptine)
5. Analogue du GLP 1
6. Une association d'au moins 2 cités avant
7. Aucun

# Les hypoglycémifiants, dans le DNID

1. Réduisent la microangiopathie
2. Réduisent la macroangiopathie
3. Réduisent le risque d'insuffisance rénale
4. Réduisent le risque de neuropathie
5. Réduisent le risque de cécité
6. Tous ces effets
7. Aucun de ces effets

# La métformine, dans le DNID

1. Réduit la microangiopathie
2. Réduit la macroangiopathie
3. Réduit le risque d'insuffisance rénale
4. Réduit le risque de neuropathie
5. Réduit le risque de cécité
6. Tous ces effets
7. Aucun de ces effets

# Message politiquement correct



- **Diminuer la glycémie :**
  - réduit les événements microvasculaires: UKPDS
  - réduit la mortalité CV: EMPA REG
- **Utiliser de préférence:**
  - la métformine (diagnostic récent, obèse)
  - et l'empagliflozine (prévention CV secondaire)
- **Le bonheur :** nombreuses molécules originales en développement



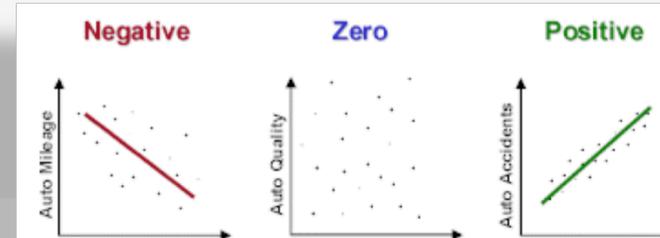


- Diminuer une glycémie **très élevée** : **oui**. Prévenir coma hyperosmolaire et/ou acido-cétose
- Diminuer une glycémie peu élevée: **aucune preuve** de bénéfice micro et macrovasculaire
- La glycémie n'est pas un critère substitutif
- Faut-il **changer de paradigme** et de **mode d'évaluation**?

# PLAN

- Des critères intermédiaires
- Des hypoglycémiants
- Des essais thérapeutiques dans le diabète
- Des voies du futur

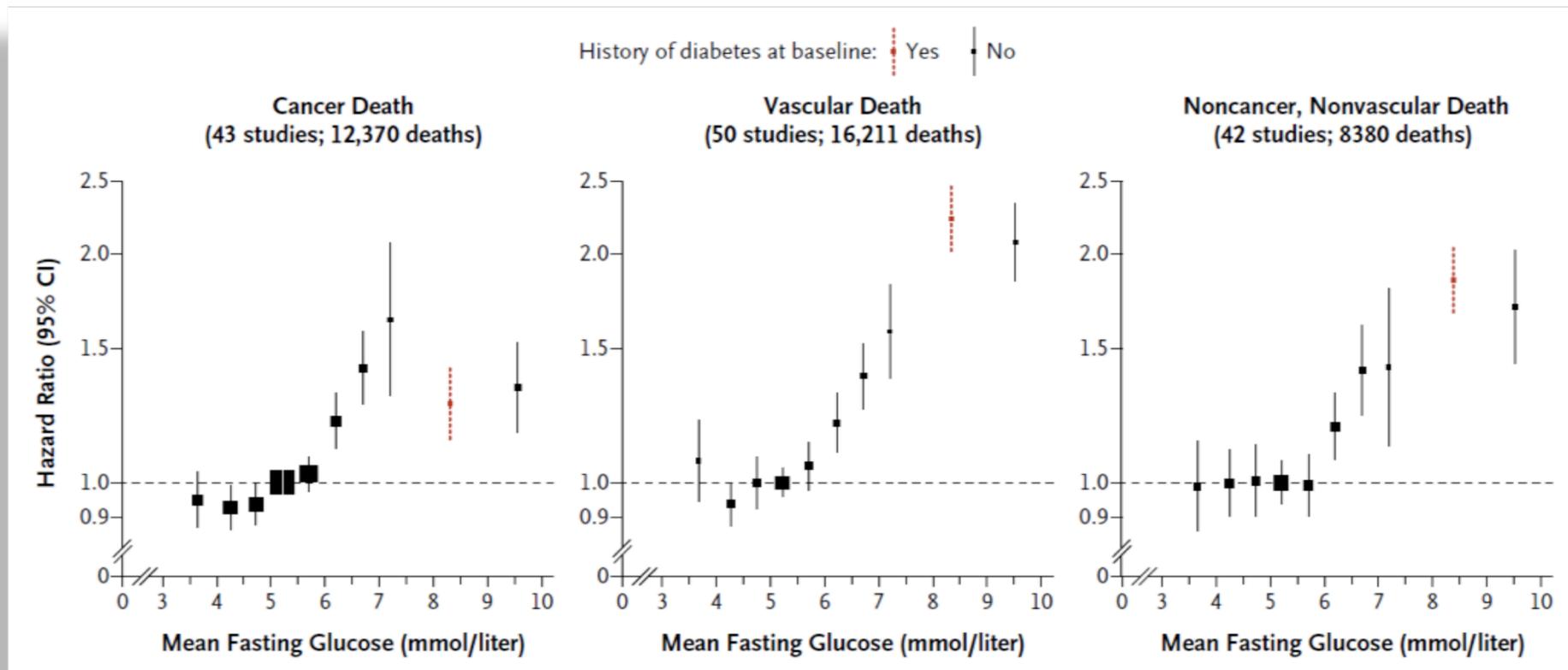
# PLAN



- Des critères intermédiaires :

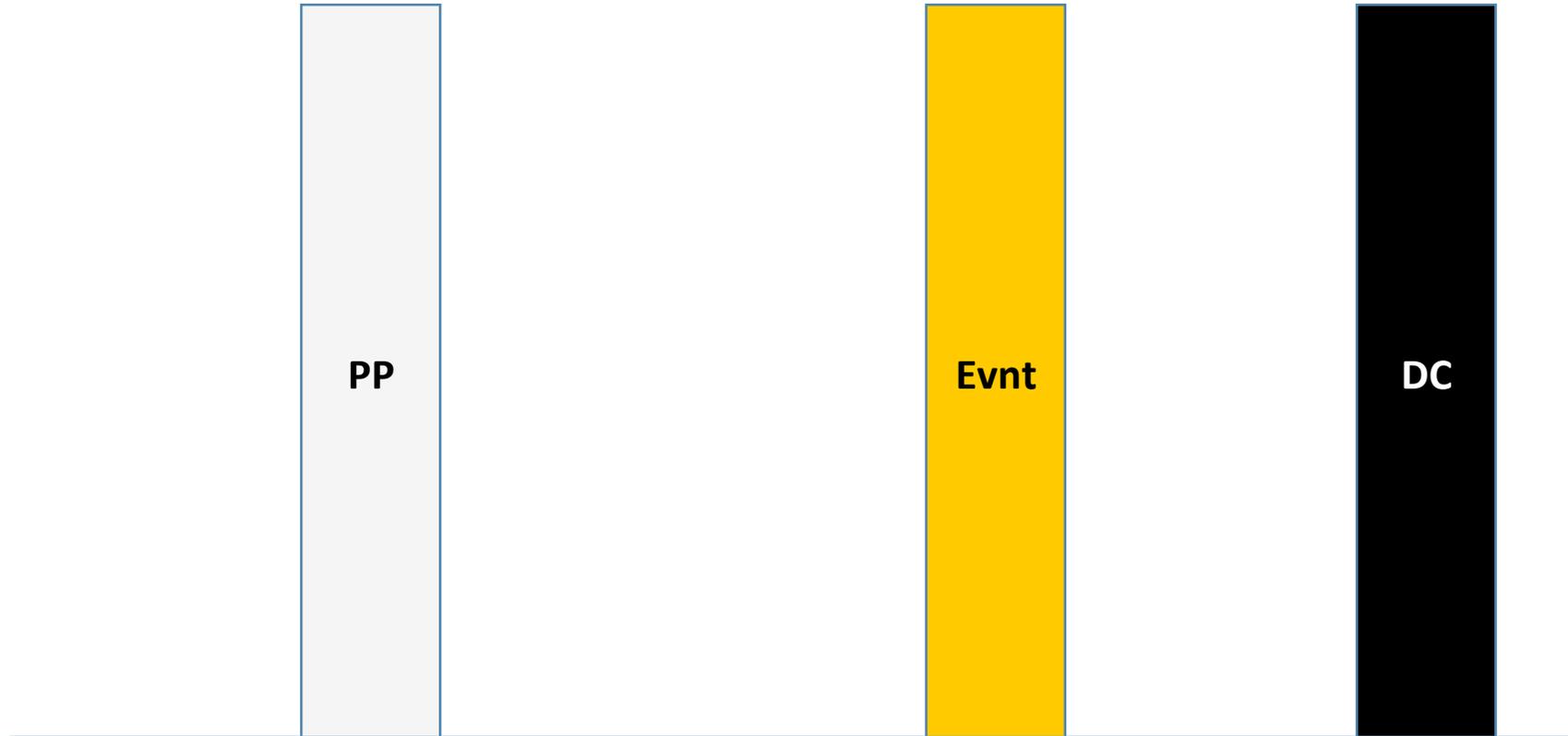
**corrélation n'est pas causalité**

- Des hypoglycémiants
- Des essais thérapeutiques dans le diabète
- Des voies du futur

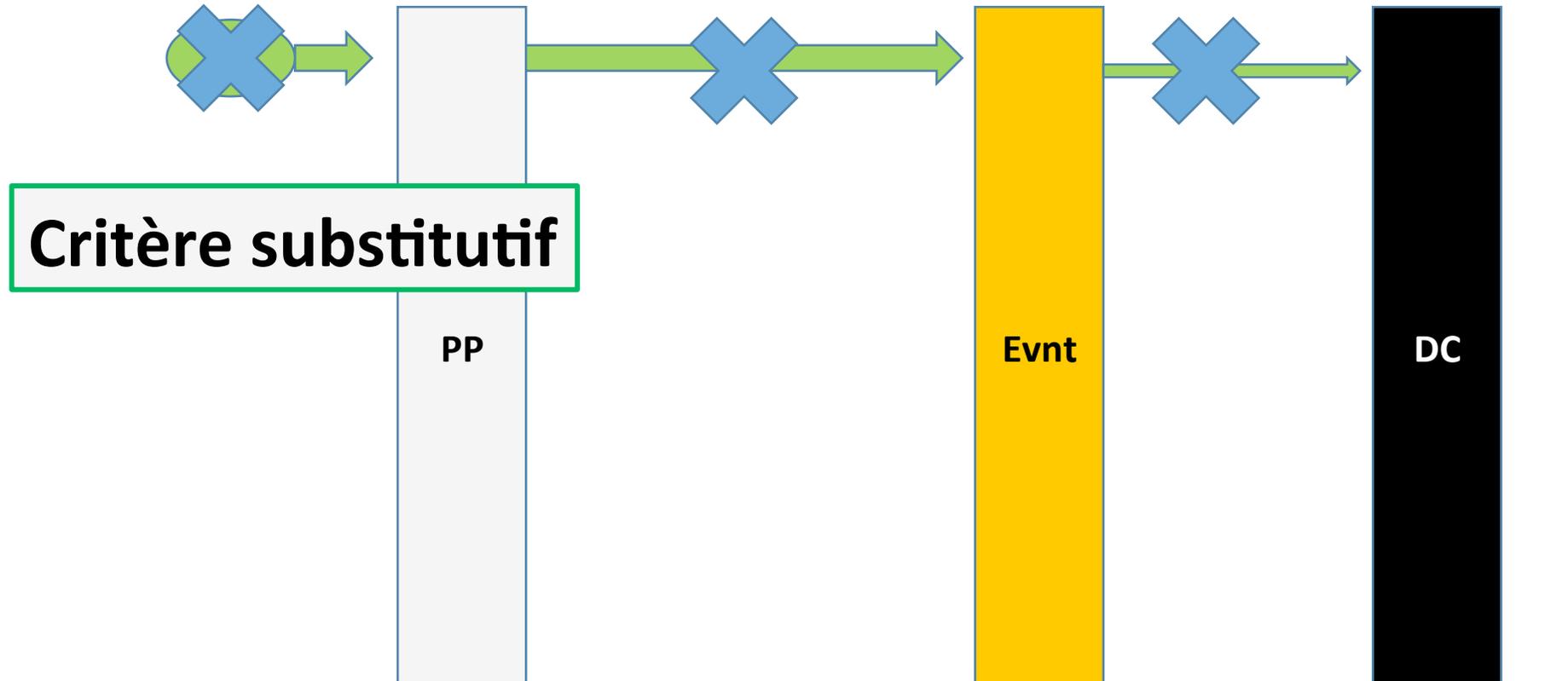


The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.

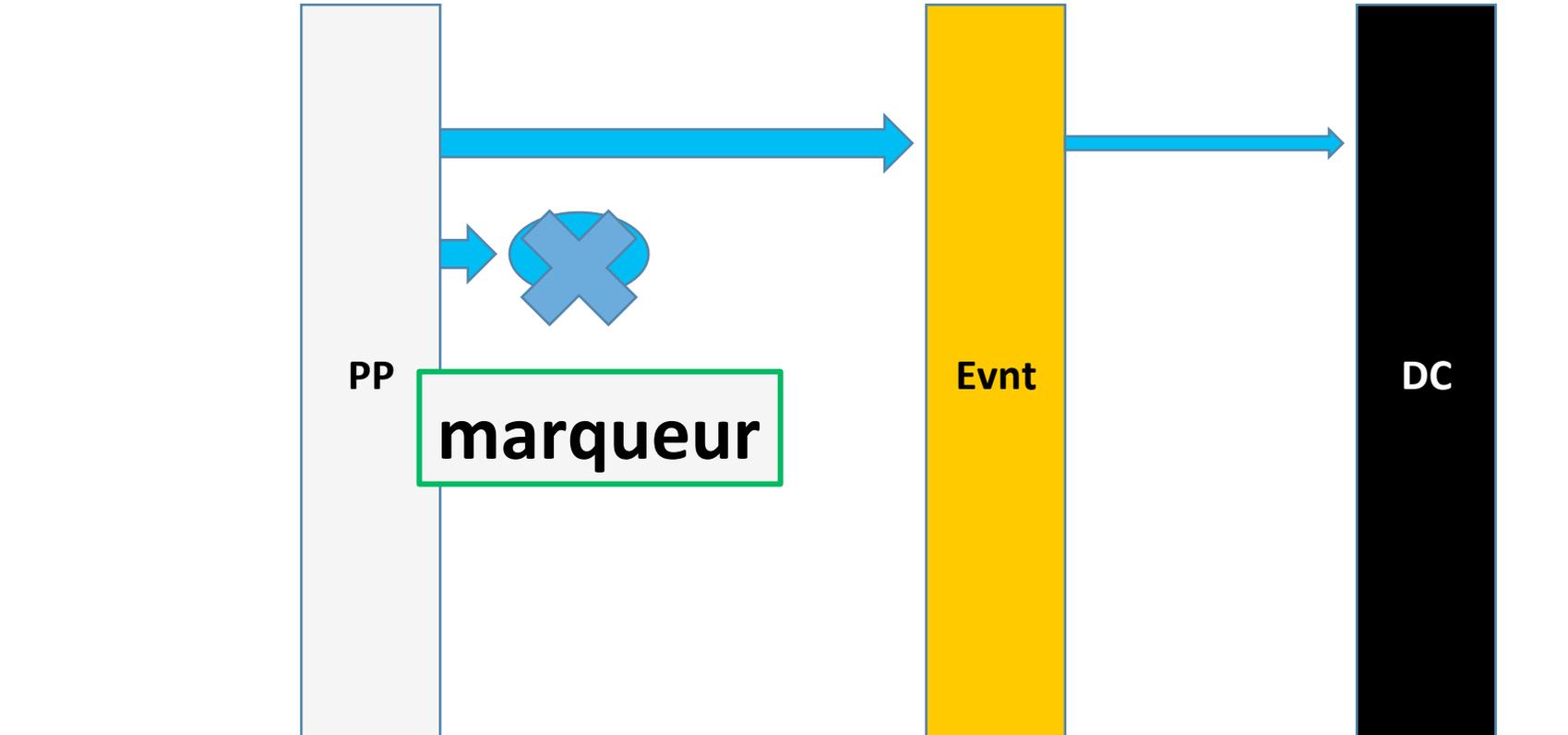
# Critères intermédiaires, biomarqueurs



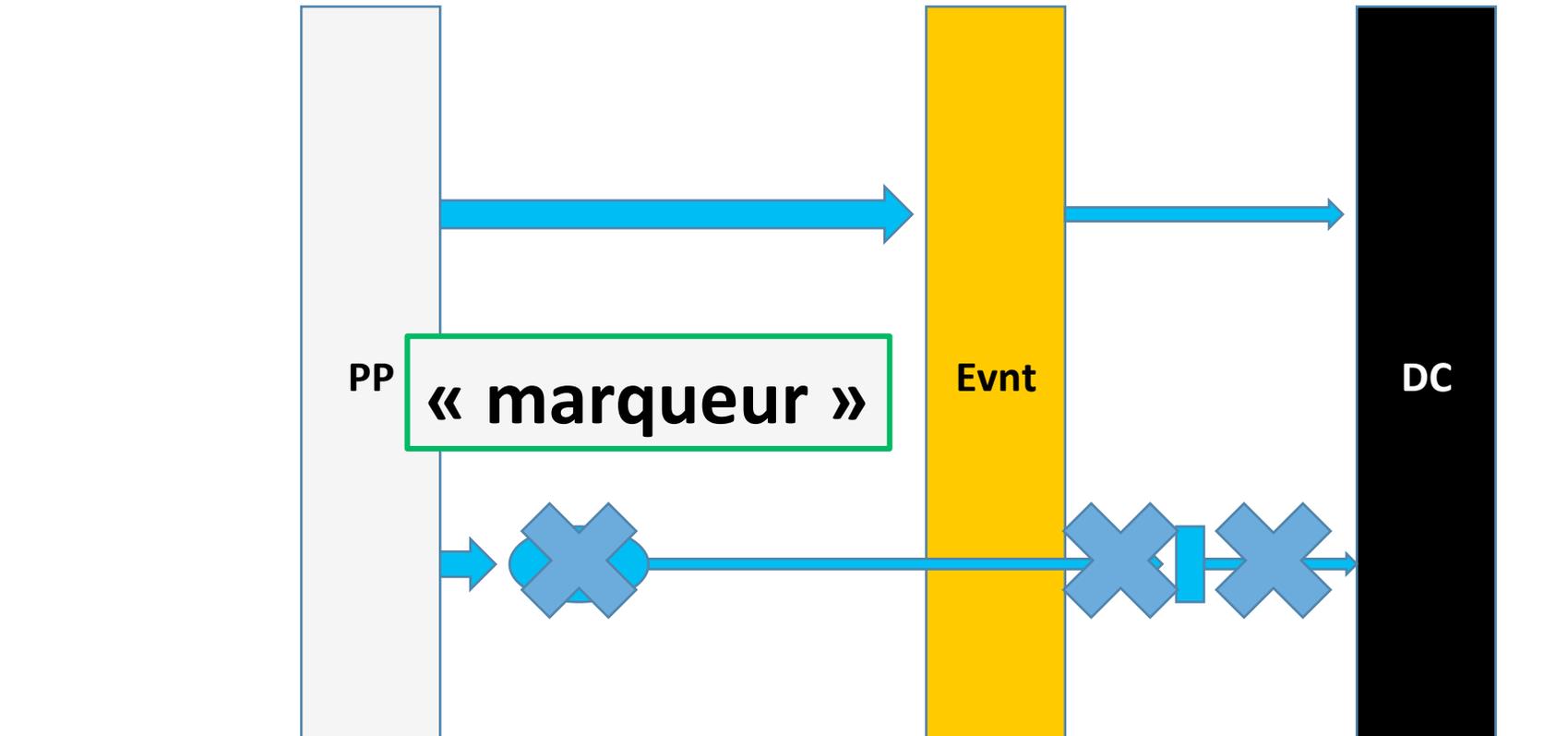
# Critères intermédiaires, biomarqueurs



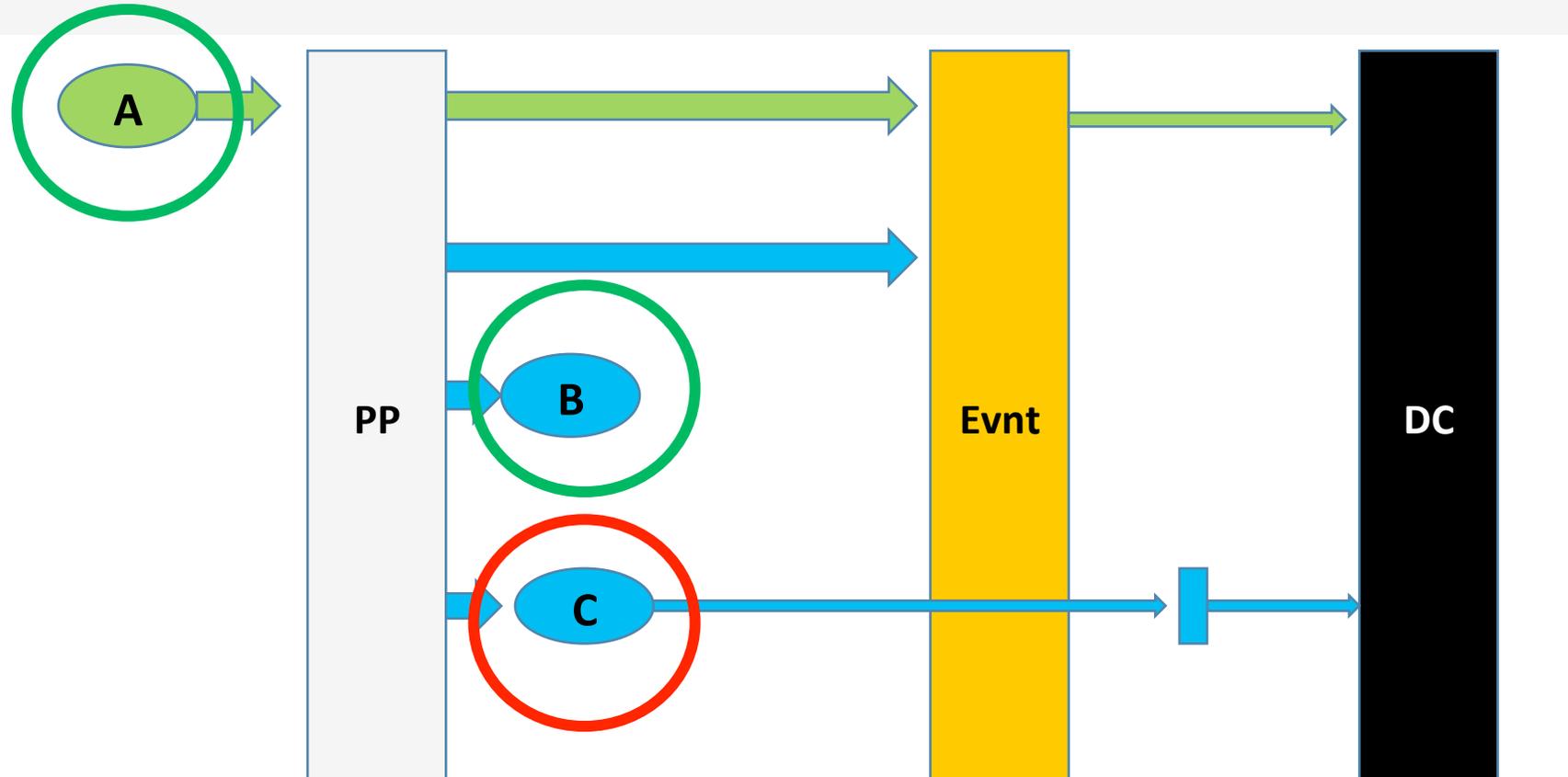
# Critères intermédiaires, biomarqueurs



# La glycémie ?



# La glycémie ?

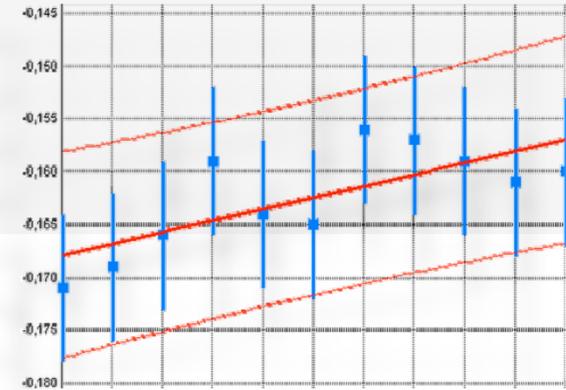


# PLAN

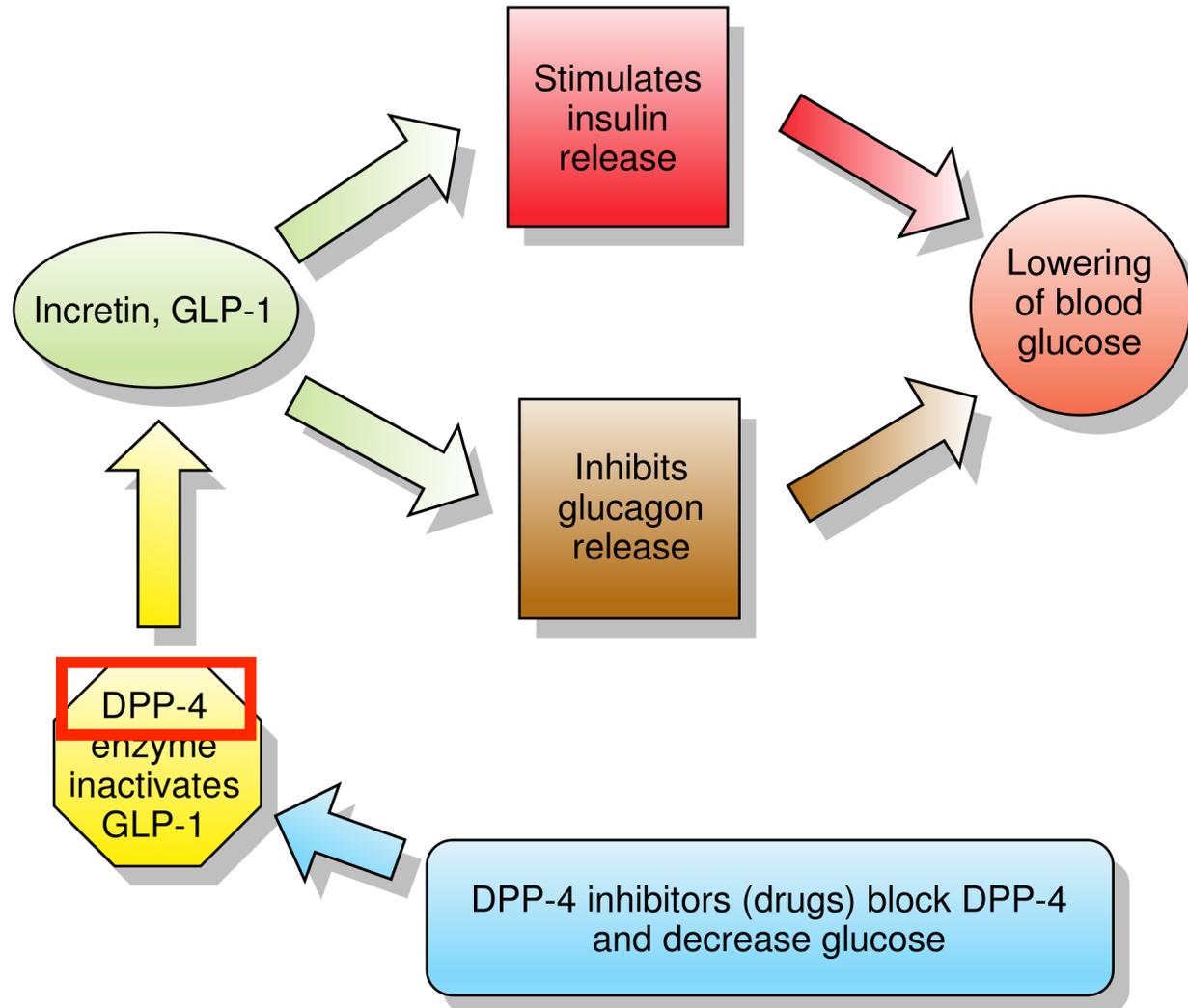
- Des critères intermédiaires
- **Des hypoglycémiantes**

**Toute modélisation néglige toujours certains facteurs**

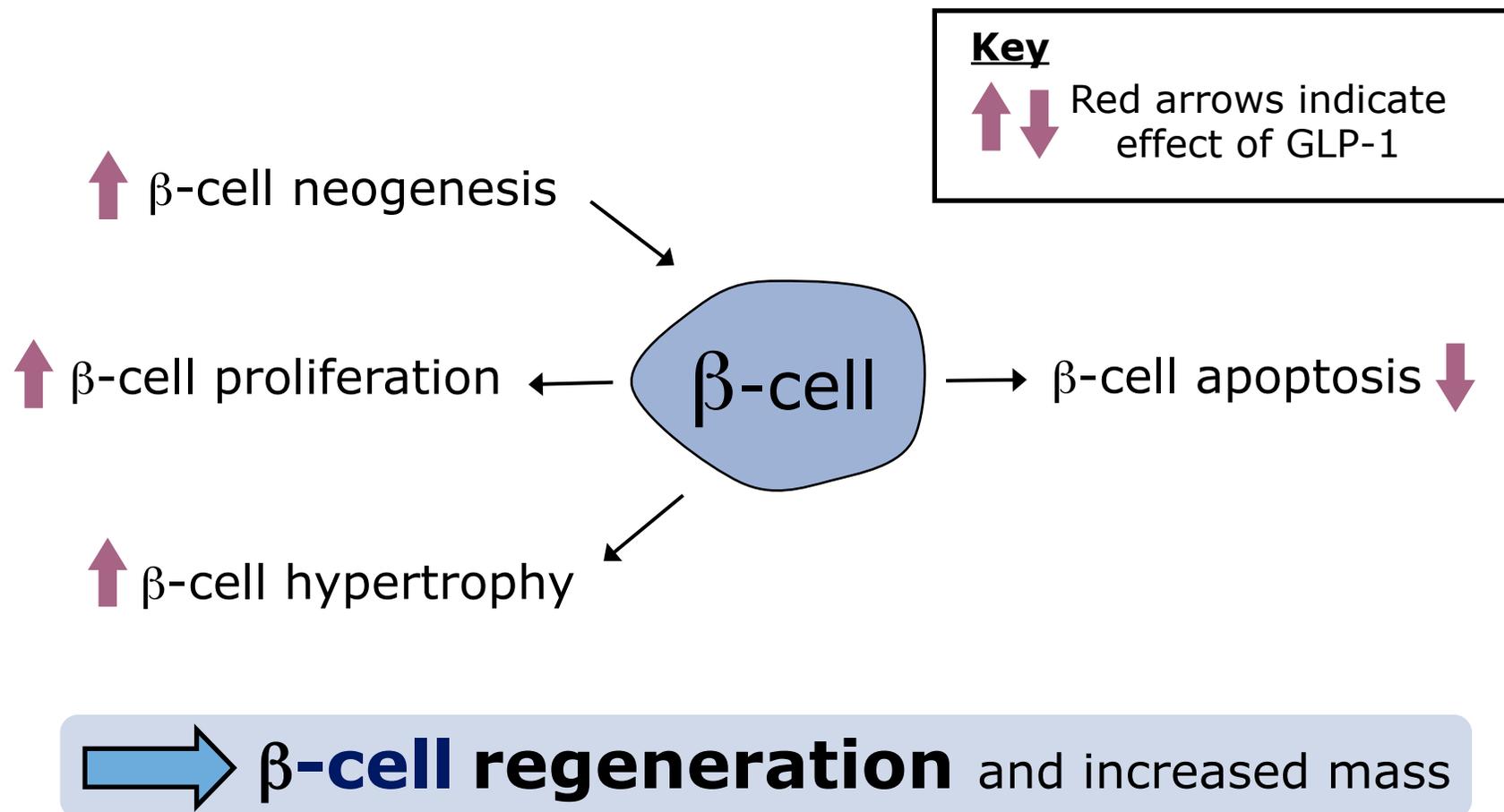
- Des essais thérapeutiques dans le diabète
- Des voies du futur



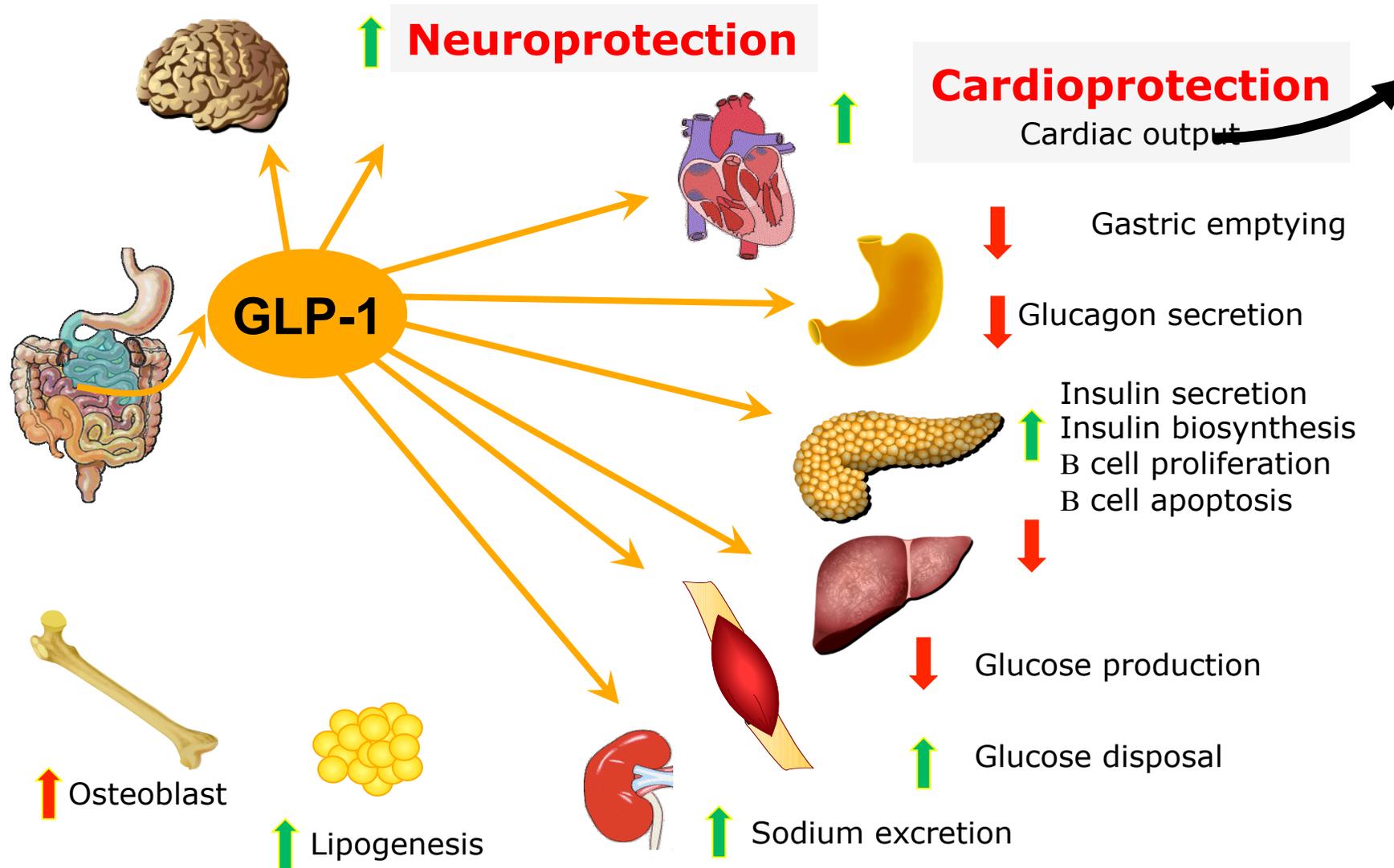
# Exemple des inhibiteur des DPP-4



# GLP-1 stimulates $\beta$ -cell regeneration and mass in animal models

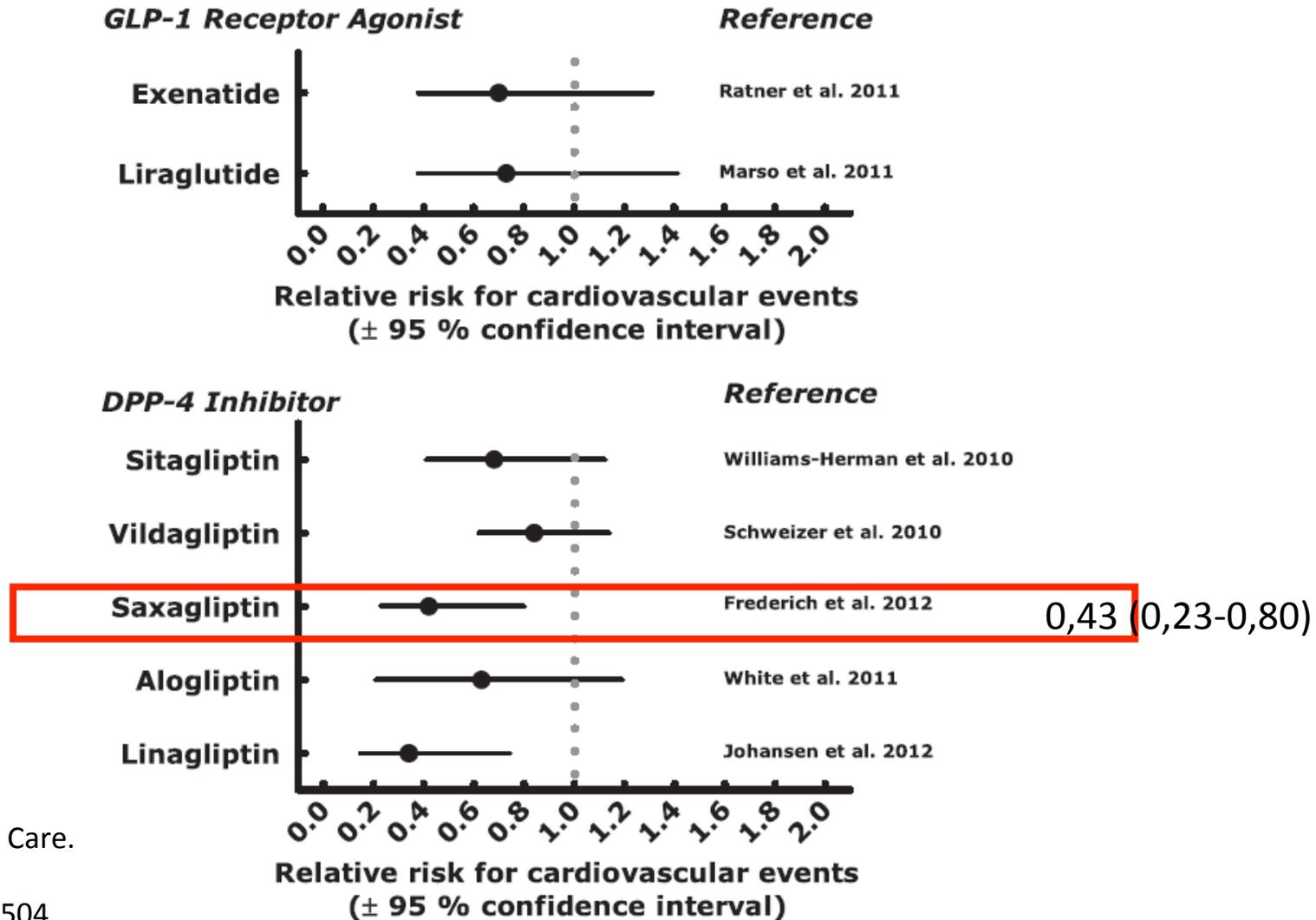


# Physiological Actions of GLP-1



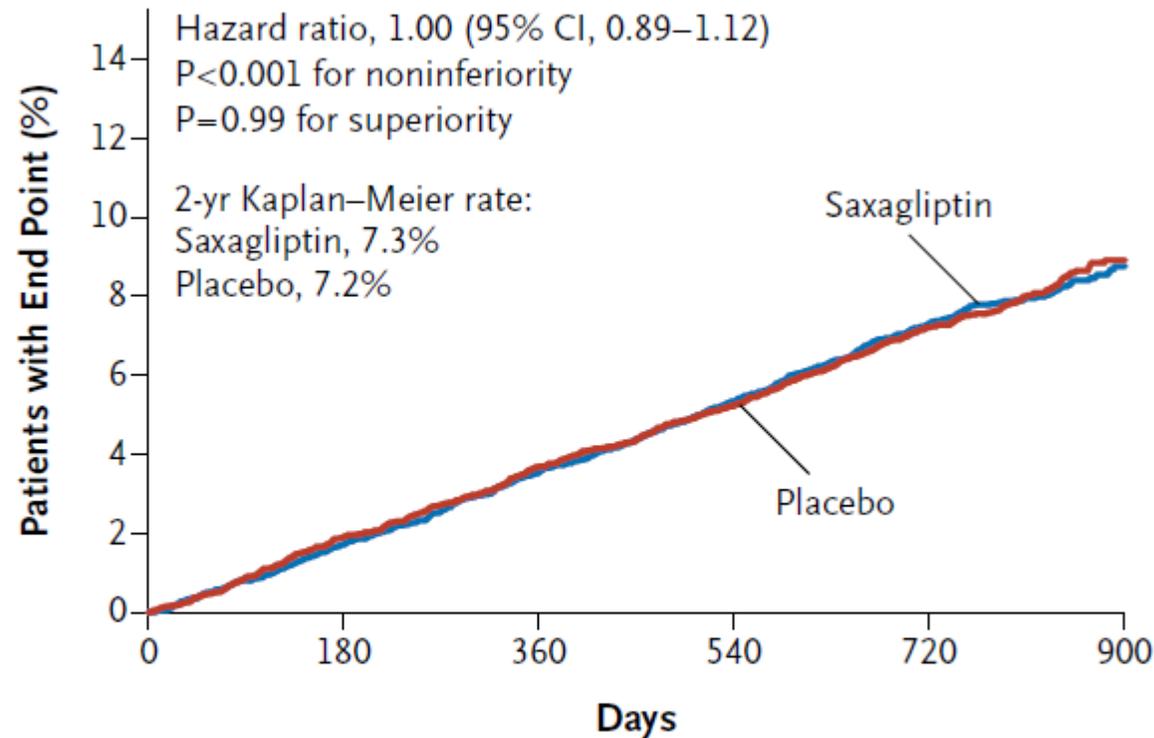
# A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies

The benefits by far outweigh the potential risks



# Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

## A Primary End Point : CV death, AMI, ischemic stroke



### No. at Risk

Placebo	8212	7983	7761	7267	4855	851
Saxagliptin	8280	8071	7836	7313	4920	847

**Table 2. Prespecified Clinical End Points.\***

End Point	Saxagliptin (N=8280) <i>no. (%)</i>	Placebo (N=8212) <i>no. (%)</i>	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke: primary efficacy end point	613 (7.3)	609 (7.2)	1.00 (0.89–1.12)	0.99
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina, heart failure, or coronary revascularization: secondary efficacy end point	1059 (12.8)	1034 (12.4)	1.02 (0.94–1.11)	0.66
Death from any cause	420 (4.9)	378 (4.2)	1.11 (0.96–1.27)	0.15
Death from cardiovascular causes	269 (3.2)	260 (2.9)	1.03 (0.87–1.22)	0.72
Myocardial infarction	265 (3.2)	278 (3.4)	0.95 (0.80–1.12)	0.52
Ischemic stroke	157 (1.9)	141 (1.7)	1.11 (0.88–1.39)	0.38
Hospitalization for unstable angina	97 (1.2)	81 (1.0)	1.19 (0.89–1.60)	0.24
Hospitalization for heart failure	289 (3.5)	228 (2.8)	1.27 (1.07–1.51)	0.007
Hospitalization for coronary revascularization	423 (5.2)	459 (5.6)	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Doubling of creatinine level, initiation of dialysis, renal transplantation, or creatinine >6.0 mg/dl (530 $\mu$ mol/liter)	194 (2.2)	178 (2.0)	1.08 (0.88–1.32)	0.46
Hospitalization for hypoglycemia	53 (0.6)	43 (0.5)	1.22 (0.82–1.83)	0.33

## Supplementary Appendix

This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

Supplement to: Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684

Non-cardiovascular Death	151 (1.7)	118 (1.3)	1.27 (1.00-1.62)	0.051
--------------------------	-----------	-----------	------------------	-------

# Cibles d'action des DPP4

	Substrates	Biological effect	Note
Hormones	GLP-1	Inactivation	
	GLP-2	Inactivation	
	GIP	Inactivation	
	Glucagon	Inactivation	
	GHRH	Inactivation	Growth hormone releasing hormone
	PACAP	Inactivation	P ituitary adenylate cyclase-activating polypeptide
	Petide YY	Change in receptor preference	
Vasoactive peptides	Bradykinin	Change in receptor preference	
	VIP	Inactivation	Vasoactive intestinal peptide
	BNP	Change in receptor preference or Inactivation	Brain natriuretic peptide
Neuropeptides	NPY	Change in receptor preference	Neuropeptide Y
	$\beta$ -casomorphins	Inactivation	
	Endomorphins	Change in receptor preference	
	Substance P	Inactivation	
Chemokines	CCL3 (MIP-1 $\alpha$ )	Enhanced activity	Macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$
	CCL4 (MIP-1 $\beta$ )	Change in receptor preference	Macrophage inflammatory protein-1 $\beta$
	CCL5 (RANTES)	Change in receptor preference	Regulated and normal T cell expressed and secreted
	CCL11 (Eotaxin)	Inactivation	
	CCL22 (MDC)	Change in receptor preference	Macrophage-derived chemokine
	CXCL6 (GCP-2)	No changes	Granulocyte chemotactic protein-2
	CXCL9 (MIG)	Inactivation	Monokine induced by gamma interferon
	CXCL10 (IP-10)	Inactivation, CXCR3 antagonist	Interferon gamma-induced protein 10
	CXCL11 (I-TAC)	Inactivation, CXCR3 antagonist	Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant
CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ )	Inactivation, CXCR4 antagonist	Stromal cell-derived factor-1 $\alpha$	

# PLAN

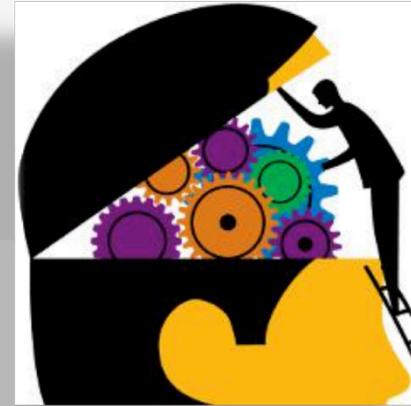
- Des critères intermédiaires

- Des hypoglycémiants

- **Des essais thérapeutiques dans le diabète**

**Le biais de confirmation d'hypothèse..**

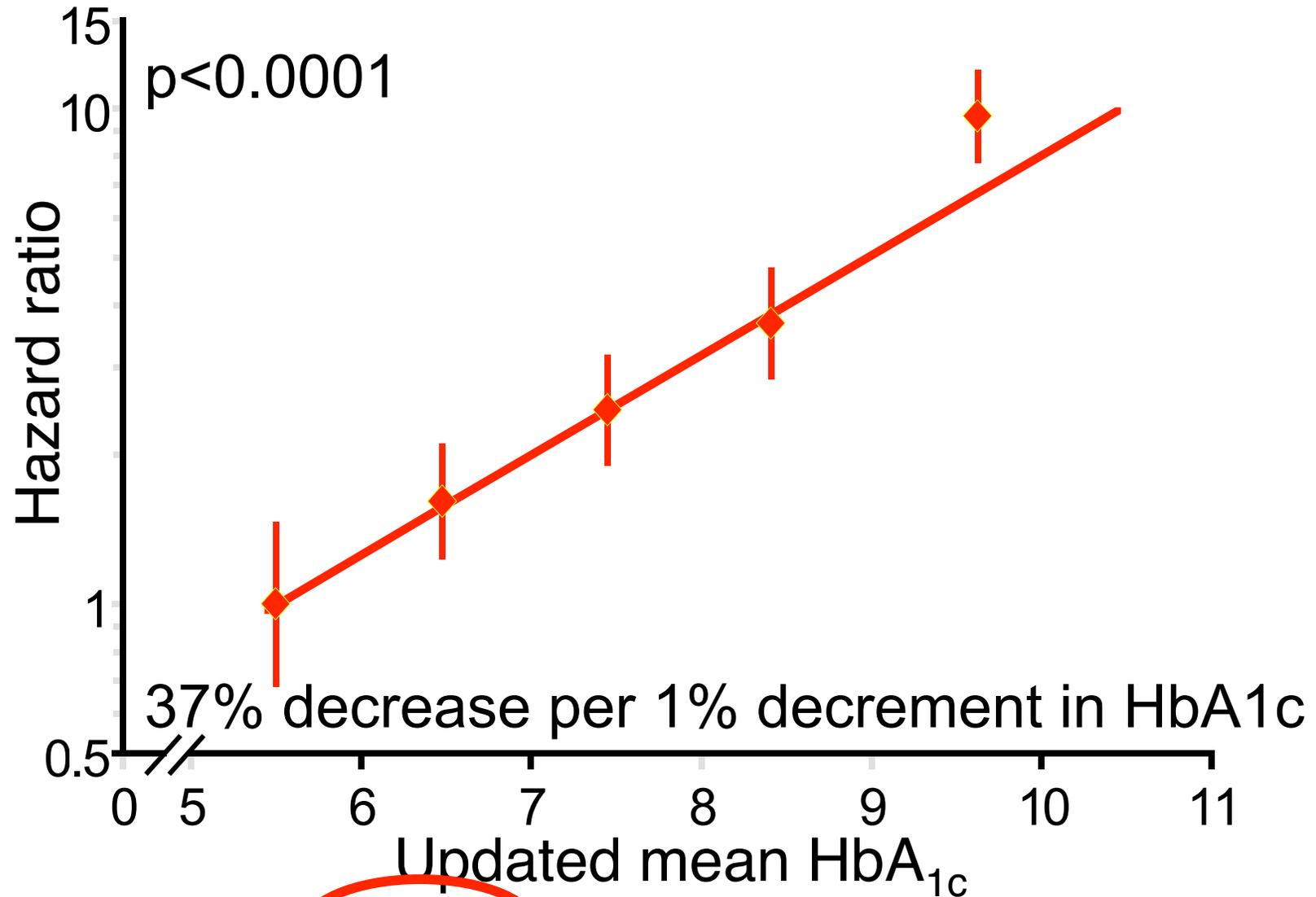
- Des voies du futur



# **Des essais thérapeutiques dans le diabète**

- **Diminution de la glycémie?**

# UKPDS : Microvascular Endpoints



UKPDS 35. *BMJ* 2000; 321: 405-12

---

**Articles****Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)***Lancet* 1998; **352**: 837–53

## ARTICLES

---

**Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)***Lancet* 1998; **352**: 854–65

---

**Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study**

Irene M Stratton, Amanda J Adler, H Andrew W Neil, David R Matthews, Susan E Manley, Carole A Cull, David Hadden, Robert C Turner, Rury R Holman on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group

*BMJ* 2000;321:405–12

**Diminution de glycémie  
et **augmentation de mortalité totale et/ou CV:**  
demandez les essais, demandez les molécules...**

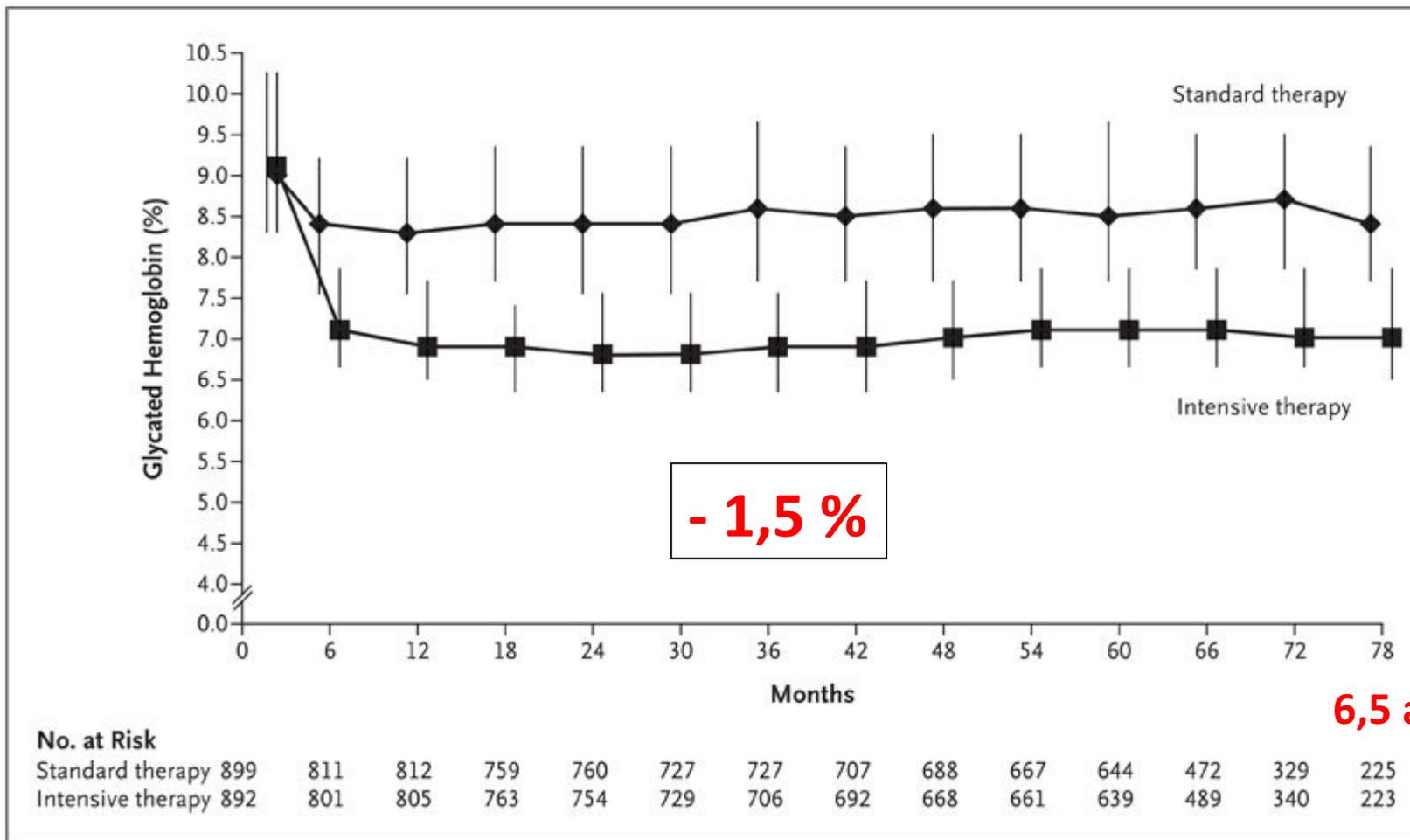
- UGDP (tolbutamide)
- UKPDS : metformine + sulfamides
- Muraglitazar
- Rosiglitazone
- ACCORD
- NICE Sugar...



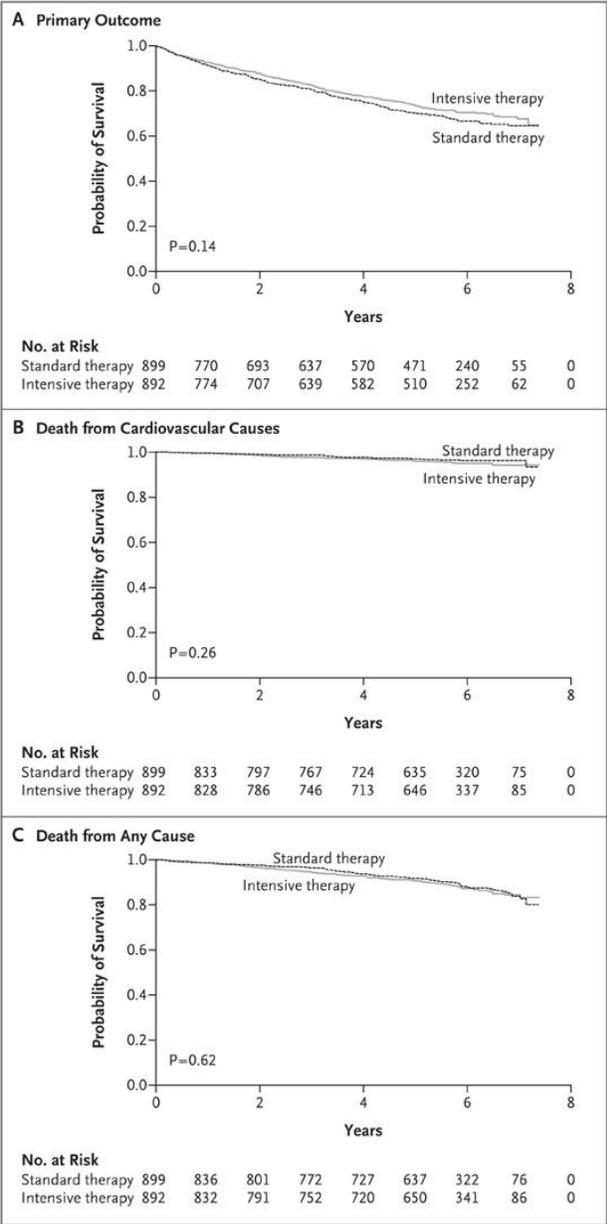
**Diminution de glycémie :  
aucun bénéfice microvasculaire**



# VADT : HbA1c



# VADT : résultats macrovasculaires



Événements CV



Décès CV

Mortalité totale

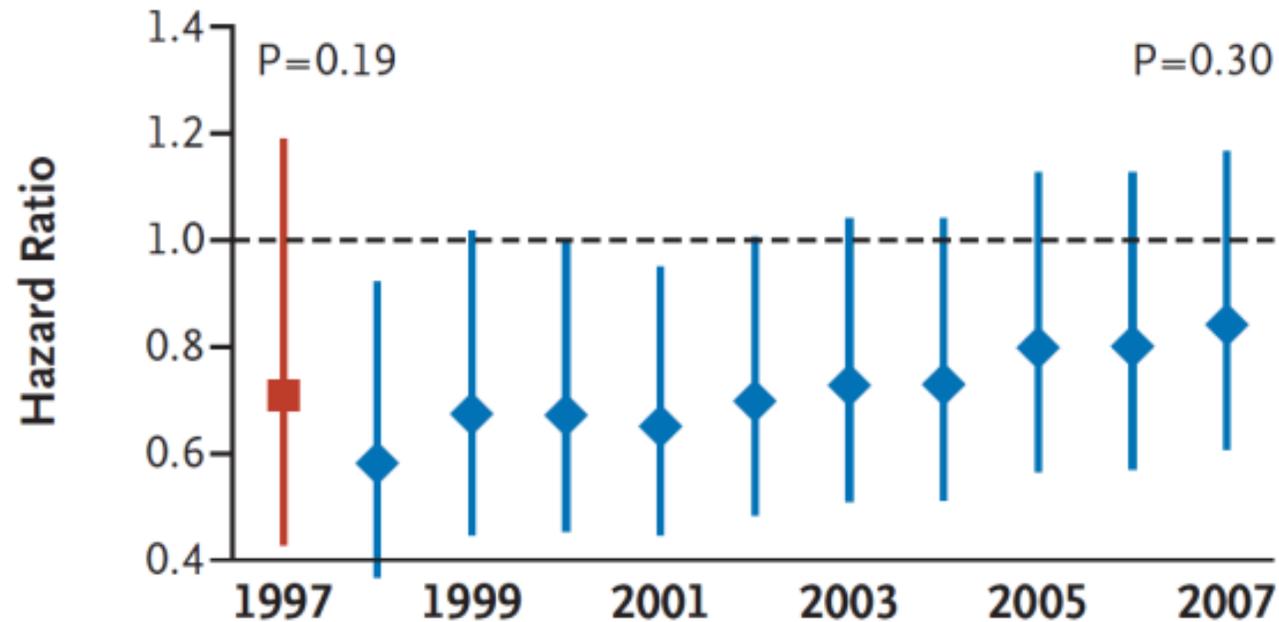
# VADT : résultats microvasculaires

Outcome	Standard Therapy (N=899) no./total no. (%)	Intensive Therapy (N=892) no./total no. (%)	P Value†
<b>Ophthalmologic disorder</b>			
Cataract surgery			
Any	139/772 (18.0)	144/769 (18.7)	0.71
New	73/719 (10.2)	83/718 (11.6)	0.39
Photocoagulation			
Any	121/772 (15.7)	119/769 (15.5)	0.91
New	66/746 (8.8)	50/719 (7.0)	0.18
Vitrectomy			
Any	34/772 (4.4)	36/769 (4.7)	0.79
New	24/804 (3.0)	26/785 (3.3)	0.71
Retinopathy‡			
Progression to proliferative disease	16/399 (4.0)	23/406 (5.7)	0.27
Progression to clinically significant macular edema	17/361 (4.7)	12/371 (3.2)	0.31
Increase of 2 steps in severity of disease	88/399 (22.1)	69/406 (17.0)	0.07
New onset	66/135 (48.9)	54/128 (42.2)	0.27
<b>Nephropathy</b>			
Serum creatinine			
Doubling of level	78/884 (8.8)	78/882 (8.8)	0.99
>3 mg/dl (265 µmol/liter)	16/884 (1.8)	18/882 (2.0)	0.72
Glomerular filtration rate <15 ml/min	11/884 (1.2)	7/882 (0.8)	0.35
Change in albumin level			
From normal to microalbuminuria	26/475 (5.5)	18/457 (3.9)	0.28
From normal to macroalbuminuria	4/475 (0.8)	0/457 (0)	0.12
From microalbuminuria to macroalbuminuria	18/256 (7.0)	12/271 (4.4)	0.26
From normal to microalbuminuria or macroalbuminuria	30/475 (6.3)	18/457 (3.9)	0.11
From normal to microalbuminuria to macroalbuminuria	22/731 (3.0)	12/728 (1.6)	0.12
Any increase in albuminuria	48/731 (6.6)	30/728 (4.1)	0.05
<b>New neuropathy</b>			
Any	218/498 (43.8)	202/464 (43.5)	0.94
Mononeuropathy	20/498 (4.0)	22/464 (4.7)	0.58
Peripheral	199/498 (40.0)	178/464 (38.4)	0.61
Autonomic	26/498 (5.2)	38/464 (8.2)	0.07



# Métformine et complications microvasculaires: UKPDS + 10 ans

## F Microvascular Disease



### No. of Events

Conventional therapy	38	58	70	73	74	78
Metformin	24	37	44	52	58	66



We need to find a way to say things are totally hopeless, without sounding overly pessimistic.

# Des essais thérapeutiques dans le diabète

- Diminution de la glycémie?
- **Mémoire glycémique et UKPDS?**

# **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)**

## **VIII. Study design, progress and performance**

**UK Prospective Diabetes Study Group**

# Les essais ou « registres »: UKPDS

The blood glucose and the blood pressure study are examined separately and independently. The Data Monitoring and Ethics Committee has examined endpoints annually and will determine when the totality of currently available evidence indicates either a study should be terminated or the balance of advantage and disadvantage of certain treatments is such that the management of some category of patients in the study should be altered

**Table 5.** Stopping criteria for UK Prospective Diabetes Study and the Hypertension in Diabetes Study

The guidelines determined by the Data Monitoring and Ethics Committee are that consideration should be given to halting or modifying the study, at any one of the scheduled analysis times, if there is a clearly significant (i. e. 3 SD) difference by the log rank test in the rate of:

either diabetes-related deaths, i. e. vascular, renal, hyper- or hypoglycaemia or sudden death

or diabetes-related death and major morbidity

*comparing for the UK Prospective Diabetes Study*

Diet policy group vs active therapy group  
(Does improved glucose control prevent complications?)

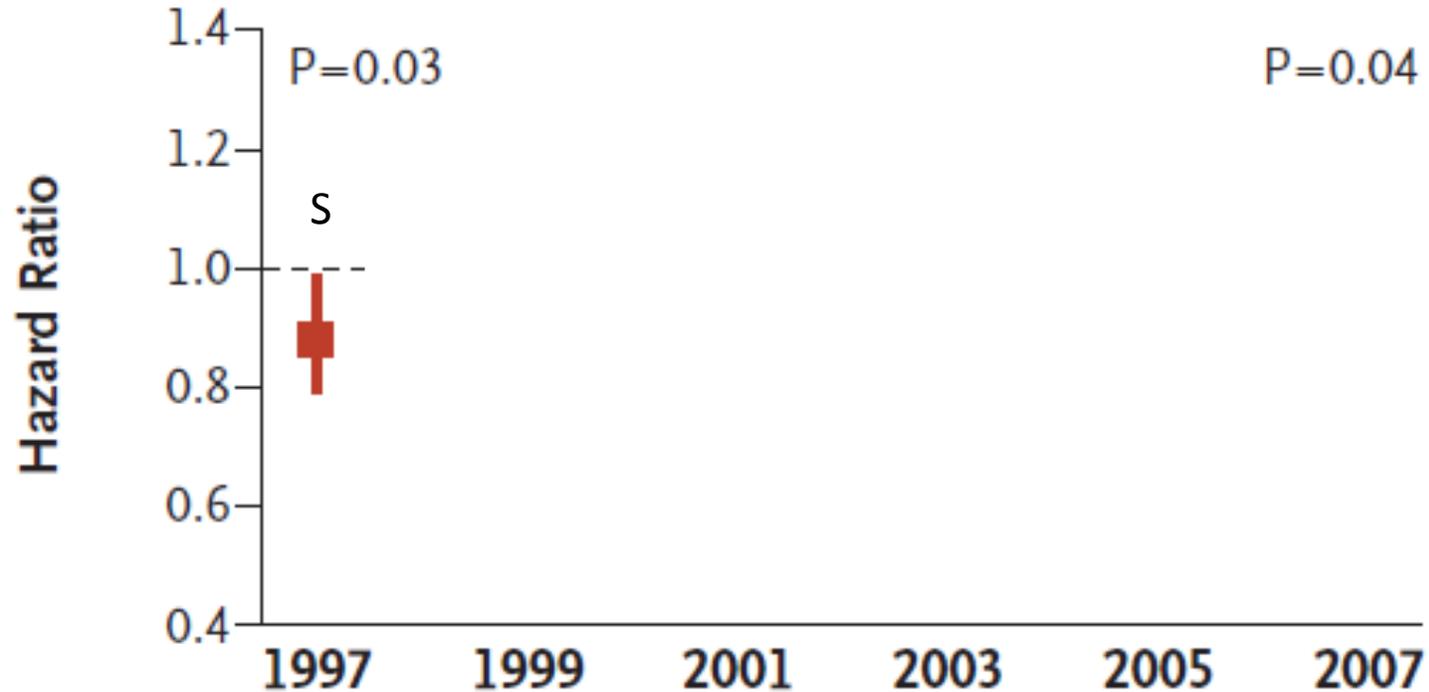
Insulin group vs sulphonylurea group  
(Does either have a specific risk or advantage?)

L'étude sera arrêtée  
lorsqu'il sera  
mis en évidence  
un bénéfice ou  
un risque du traitement

# UKPDS 10 ans

## Résultat principal après l'arrêt de l'étude

A Any Diabetes-Related End Point



### No. of Events

Conventional therapy	438	498	571	620	651	686
Sulfonylurea-insulin	963	1151	1292	1409	1505	1571

## Dans le protocole en 1991

---

	<i>Clinical events not included in stopping criteria (290)</i>
96	Cataract excision
11	Vitreous haemorrhage
51	Heart failure
132	Photocoagulation

---

## Dans la publication en 1998

Aggregate endpoints were defined by the Data-Monitoring and Ethics Committee in 1981 as time to the first occurrence of: any diabetes-related endpoint (sudden death, death from hyperglycaemia or hypoglycaemia, fatal or non-fatal myocardial infarction, angina, heart failure, stroke, renal failure, amputation [of at least one digit], vitreous haemorrhage, **retinal photocoagulation**, blindness in one eye, or **cataract extraction**); diabetes-related death (death from myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, renal disease, hyperglycaemia or hypoglycaemia, and sudden death); all-cause mortality. These aggregates were used to assess the difference between conventional and intensive treatment.

## Changes in the end points and stopping points in the UK prospective diabetes study

1983<sup>4</sup>

- No specific end points reported: "morbidity and excess mortality of the disease," "complications including macrovascular events or retinopathy, nephropathy or peripheral neuropathy"

1984<sup>5</sup>

### Main comparison and interdrug comparison

- "Deaths from vascular events, sudden death or renal failure"
- "Complication-free interval, including avoidance of death from any cause, heart attack, angina, renal failure, blindness, major stroke or amputation"

1991<sup>7</sup> (interpretation using the stopping criteria set out in tables 4 and 5 of the 1991 paper)

### Main comparison and interdrug comparison

- "Diabetes-related deaths, ie vascular, renal, hyper- or hypoglycemia or sudden death"
- "Diabetes-related death and major morbidity": myocardial infarction, angina and ischaemic heart disease, major stroke, major limb complications requiring amputation, blindness in one eye, renal failure ("death from any cause" removed)

1991<sup>7</sup> (interpretation using the aggregates set out in table 5 of the 1991 paper)

### Main comparison and interdrug comparison

- Non-fatal end points: myocardial infarction, angina and ischaemic heart disease, major stroke, major limb complications requiring amputation of a digit or limb, blindness in one eye, renal failure ("death from any cause" removed)
- "Clinical events not included in stopping criteria" (cataract extraction, vitreous haemorrhage, heart failure, photocoagulation)
- Total mortality

1993<sup>8</sup> (translated from the French)

### Main comparison and interdrug comparison

- Diabetes related deaths: cardiovascular events, sudden death, hypoglycaemia, hyperglycaemia, renal failure
- Diabetes related major morbidity: non-fatal cardiovascular accidents (heart attacks, strokes, and lower limb amputations), renal insufficiency, blindness
- (Total mortality removed)

1995<sup>10</sup>

### Main comparison and interdrug comparison

- "Diabetes-related mortality—death from: heart attacks, sudden death, stroke, complications of peripheral vascular disease or amputations, renal failure, or hyperglycemic or hypoglycemic coma"
- "Diabetes-related mortality and major clinical endpoints including non-fatal myocardial infarct, clinical angina, ... heart failure, ... major stroke, ... amputation, retinal photocoagulation, vitreous hemorrhage, blindness, ... and renal failure"
- "Total mortality"

1996<sup>9</sup>

### Main comparison and interdrug comparison

- "Diabetes-related mortality—death from: heart attacks, sudden death, stroke, complications of peripheral vascular disease or amputations, renal failure, hyperglycemic or hypoglycemic coma"
- "Diabetes-related mortality and major clinical endpoints":  
Macrovascular: fatal and non-fatal myocardial infarction, fatal and non-fatal stroke, ischaemic heart disease, heart failure  
Microvascular: fatal and non-fatal renal disease, ophthalmic (blindness, retinal photocoagulation, vitreous haemorrhage), peripheral neuropathy (amputation)  
Cataract
- "Total mortality"

1998<sup>1</sup>

### Main comparison

- "Diabetes-related death (death from myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, renal disease, hyperglycaemia or hypoglycaemia, sudden death)"
- "Any diabetes-related endpoint (sudden death, death from hyperglycaemia or hypoglycaemia, fatal or non-fatal myocardial infarction, angina, heart failure, stroke, renal failure, amputation, ... vitreous hemorrhage, photocoagulation, blindness in one eye, or cataract extraction)"
- "All-cause mortality"

1998<sup>1</sup>

### Interdrug comparison

- Main comparison end points (as above) and:  
"Myocardial infarction (fatal and non-fatal) and sudden death"  
"Stroke (fatal and non-fatal)"  
"Amputation or death due to peripheral vascular disease"  
"Microvascular complications (retinopathy requiring photocoagulation, vitreous hemorrhage, and fatal and non-fatal renal failure)"

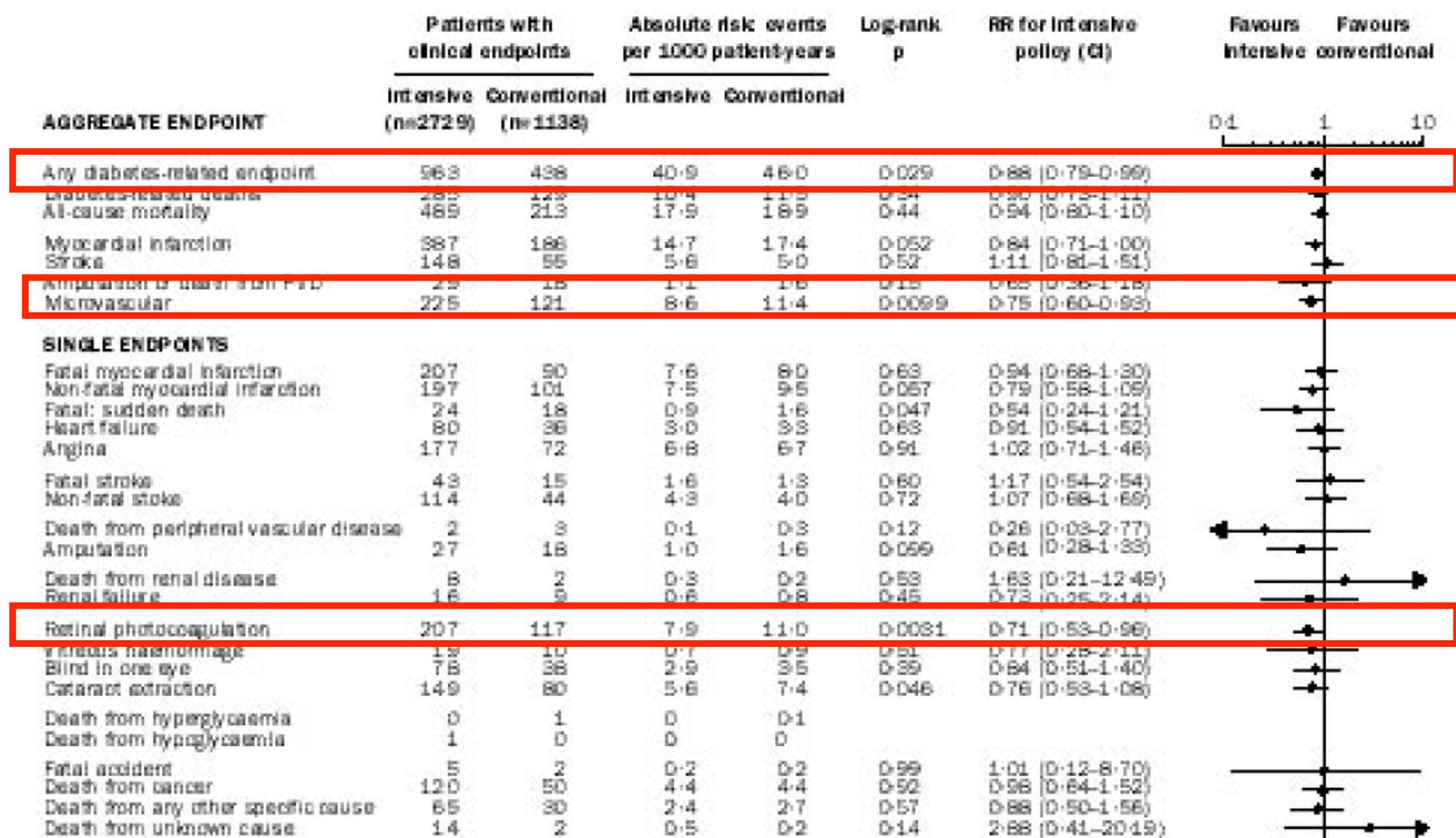
---

# The case against aggressive treatment of type 2 diabetes: critique of the UK prospective diabetes study

R M Ewart

## Summary of the changes

The authors made substantial changes to the end points as the study progressed. In particular, cataract extraction, vitreous haemorrhage, heart failure, and retinal photocoagulation were not included in 1984, were mentioned ambiguously (as “events,” not end points) in 1991, were not included in 1993, and then were included from 1995 on.<sup>5 7 8</sup> In fact, none of the publications before 1995 specifically set out the end points that were used in the final analysis. It also seems that the decisions about which of **the aggregations of end points to include were based on the results of the interim analyses** that were available to the authors.<sup>1 5</sup>



RR=relative risk. 95% CI for aggregate and 95% CI for single endpoints. PVD=peripheral vascular disease.

Figure 4: Proportion of patients with aggregate and single endpoints by intensive and conventional treatment and relative risks

# Vive la photocoagulation...

Critère de jugement	Traitement intensif n = 2 729	Traitement conventionnel n = 1 138	Test unilatéral Chi <sup>2</sup>	p
<i>Any diabetes related endpoint</i>	963	438	3,42	0,03
Sans le critère photocoagulation rétinienne	756	321	0,08	0,39
<i>Microvascular</i>	225	121	5,33	0,01
Sans le critère photocoagulation rétinienne	18	4	0,86	0,18

**Le « côté obscur »  
d'UKPDS**

Boussageon R, Boissel J-P.  
MÉDECINE octobre 2009, 369-373

# Des essais thérapeutiques dans le diabète

- Diminution de la glycémie?
- Mémoire glycémique?
- **Effet molécule?**

# Insuffisance cardiaque dans des essais en double aveugle contre placebo

	SAVOR	TECOS	EXAMINE	EMPA REG
Molécules	Saxagliptine	Sitagliptine	Alogliptine	Empagliflozine
Différence précoce et absolue d'HbA1c	- 0,3 %	- 0,4 %	- 0,36 %	- 0,54/-0,60 %
Insuffisance cardiaque	<b>1,27</b> (1,07-1,51)	1.00 (0.83–1.20)	1,19 (0,89-1,58)	<b>0.65</b> (0.50–0.85)

# Des essais thérapeutiques dans le diabète

- Diminution de la glycémie?
- Mémoire glycémique?
- Effet molécule?
- **Essais valides?**

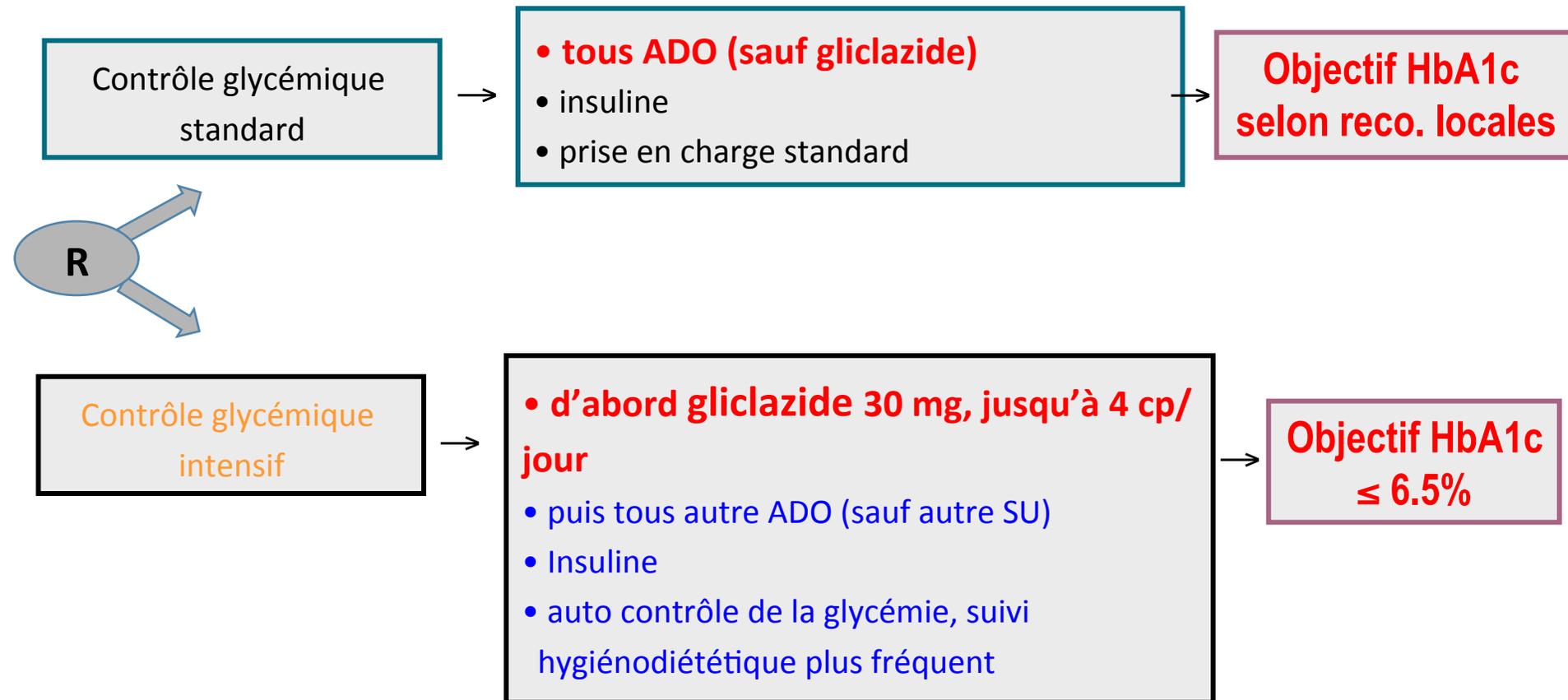
ORIGINAL ARTICLE

# Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

The ADVANCE Collaborative Group\*

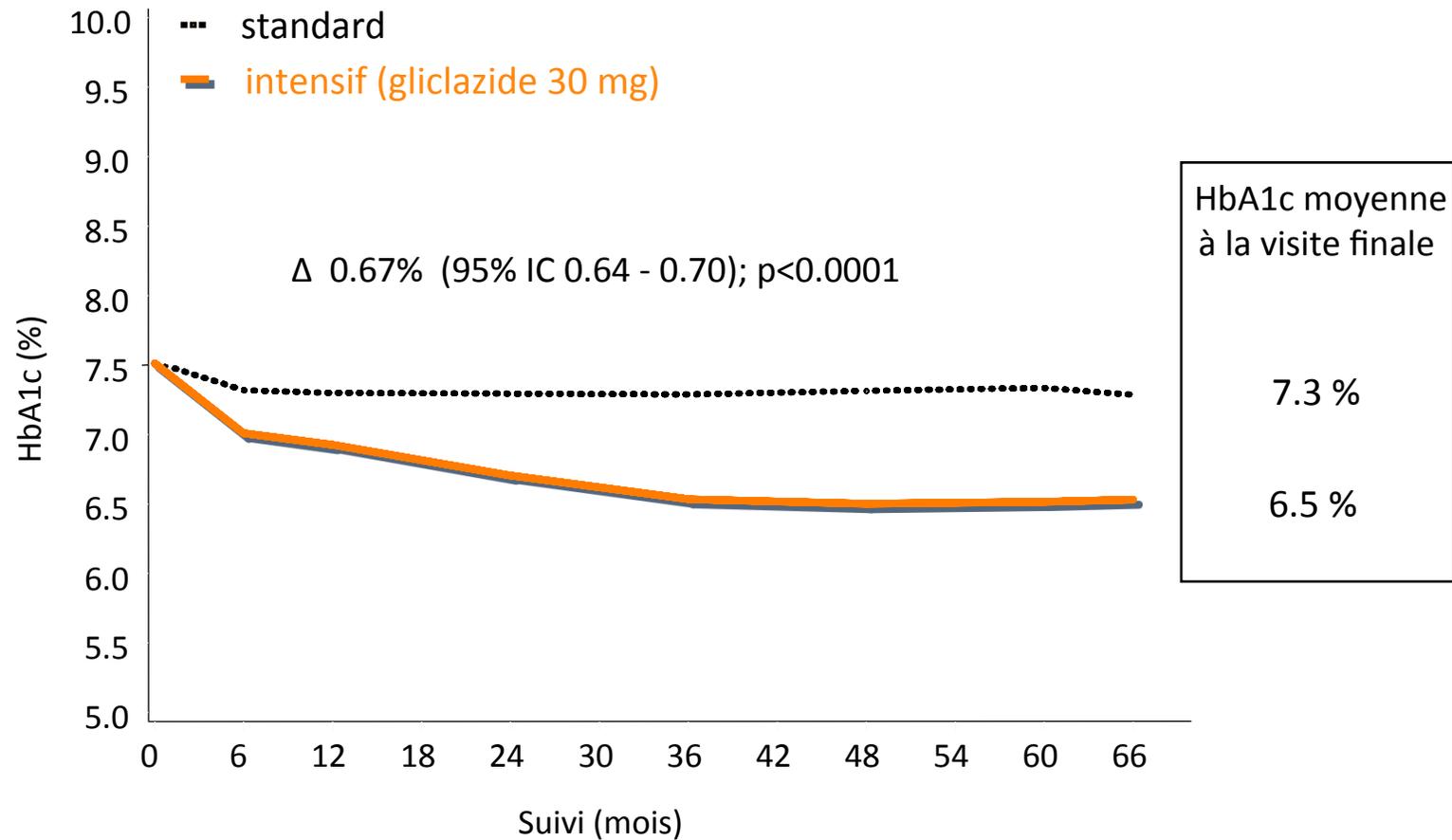
# Etude ADVANCE bras glycémie

Randomisation aléatoire, étude **ouverte**



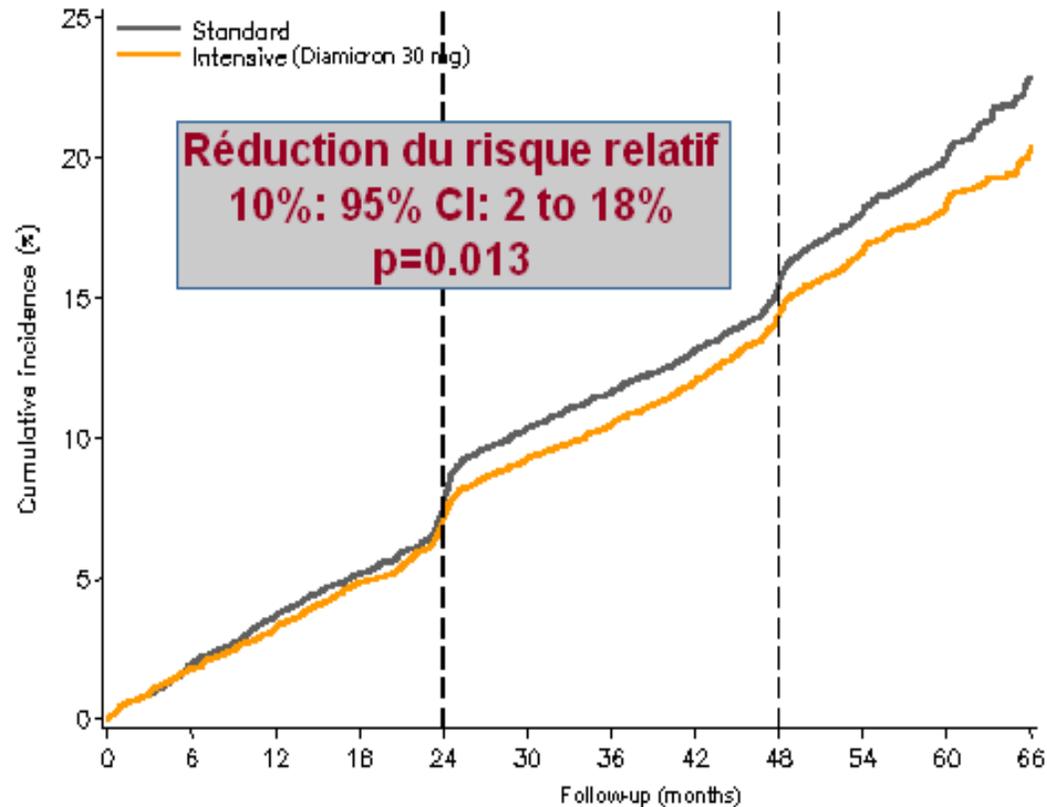
# Etude ADVANCE bras glycémie

Atteinte de l'objectif de 6,5 % d'HbA1c



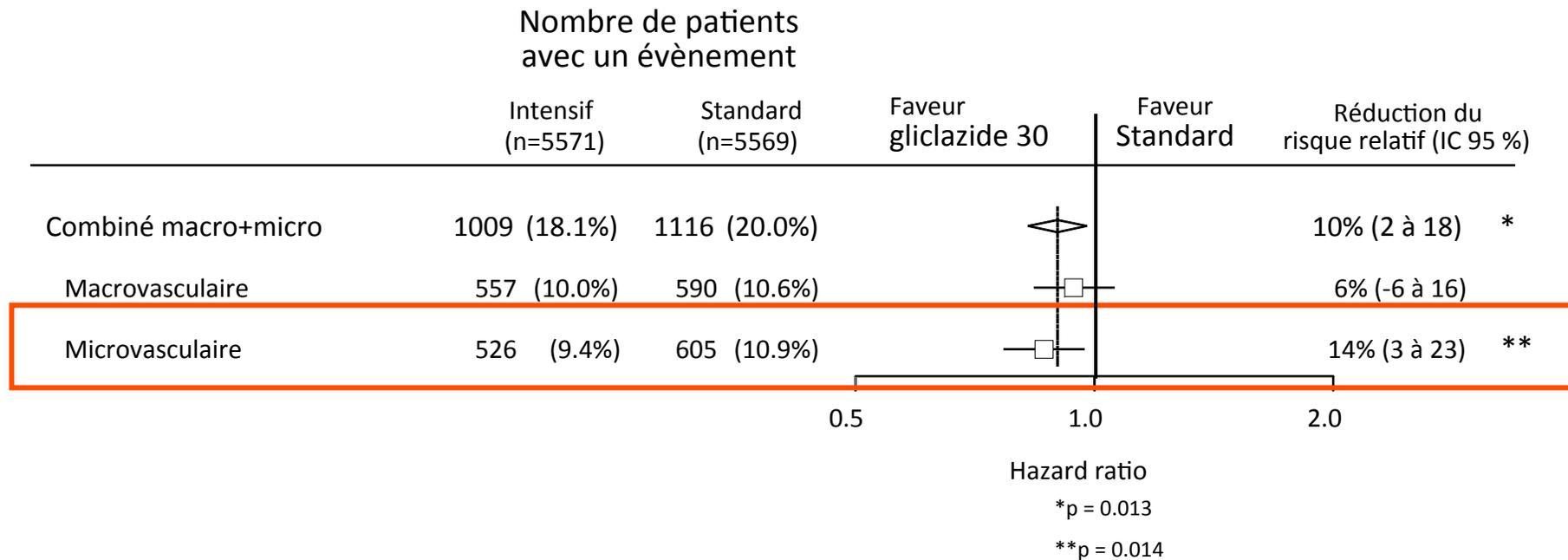
# Etude ADVANCE bras glycémie

Un résultat positif sur le critère primaire composite d'éléments macro et microvasculaires



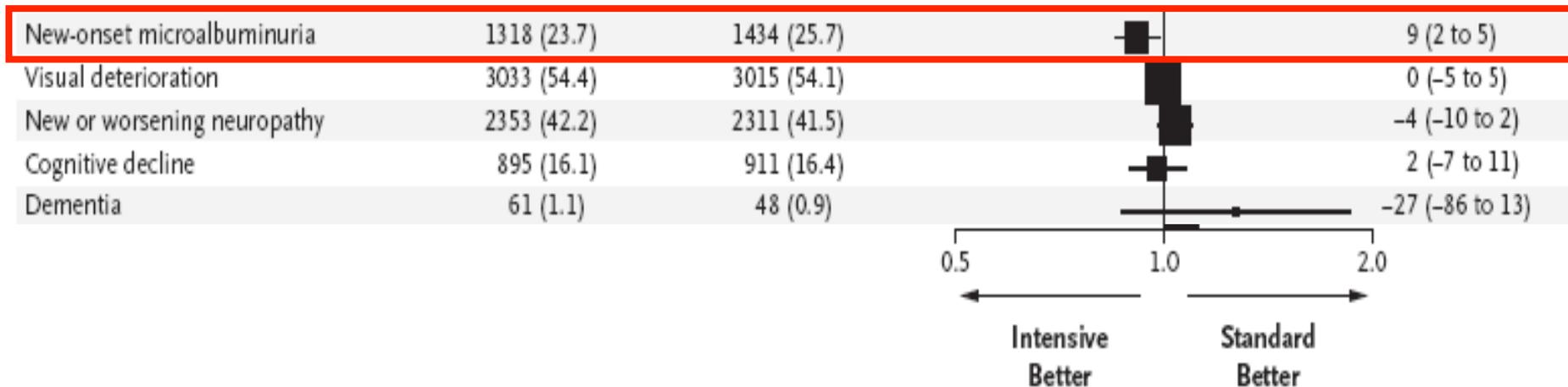
# Etude ADVANCE bras glycémie

Critère primaire, critère macrovasculaire et critère microvasculaire



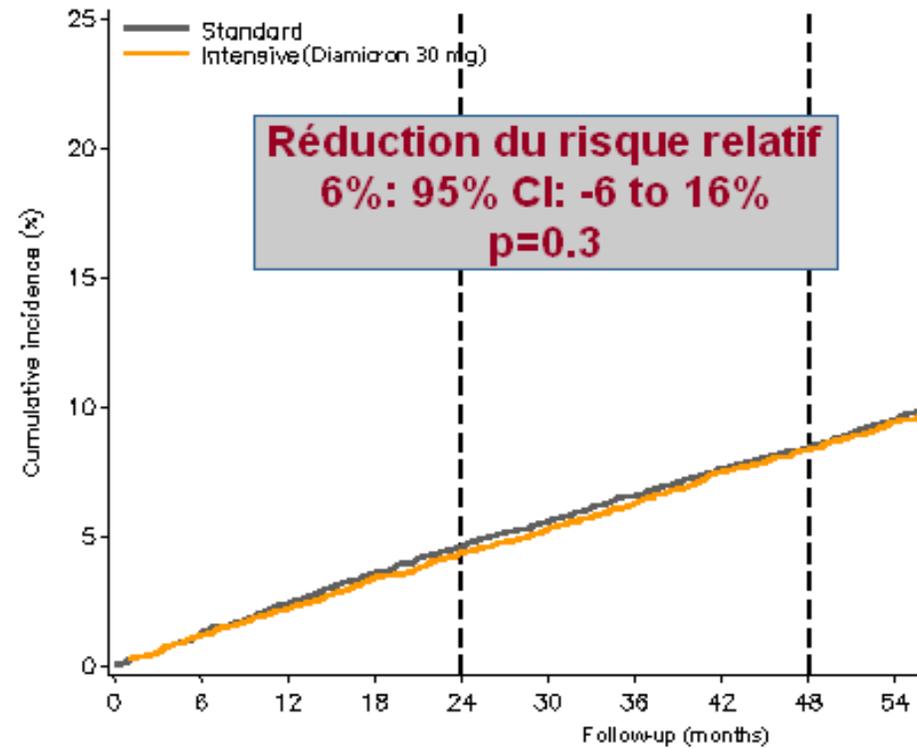
# Etude ADVANCE bras glycémie

## Critères microvasculaires



# Etude ADVANCE bras glycémie

## Critères macrovasculaires



# ADVANCE : retour à la réalité

Patients in the intensive-control group were seen at week 2 after randomization; then at months 1, 2, 3, 4, and 6; and every 3 months thereafter.

+

ing and intensification of glucose control. Participants assigned to undergo standard control were seen at 3, 4, and 6 months after randomization and every 6 months thereafter. At study visits

=

Pas de double aveugle  
Et suivi différent

**En quoi l'absence de double aveugle  
et/ou  
des modalités de suivi différentes suivant les groupes  
peut avoir une influence sur les résultats?**

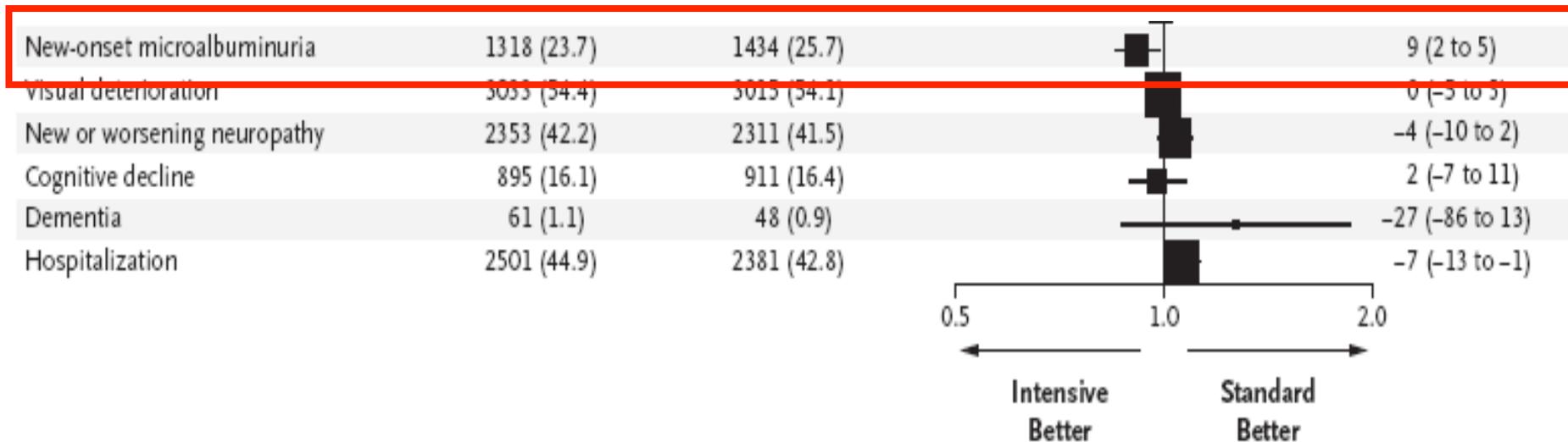
Characteristic	Baseline	
	Intensive Control (N=5571)	Standard Control (N=5569)
Age — yr	66±6	66±6
Female sex — no. (%)	2376 (42.6)	2357 (42.3)
Age when diabetes first diagnosed — yr	58±9	58±9
Duration of diabetes — yr	7.9±6.3	8.0±6.4
Region — no. (%)		
Australia and New Zealand	744 (13.4)	741 (13.3)
Asia	2069 (37.1)	2067 (37.1)
Europe	2538 (45.6)	2545 (45.7)
North America	220 (4.0)	216 (3.9)
<b>Previous vascular disease</b>		
History of major macrovascular disease — no. (%)	1794 (32.2)	1796 (32.3)
Myocardial infarction	668 (12.0)	666 (12.0)
Stroke	515 (9.2)	508 (9.1)
Other	683 (12.3)	678 (12.2)
History of major microvascular disease — no. (%)	571 (10.3)	584 (10.5)
Macroalbuminuria <sup>†</sup>	189 (3.4)	215 (3.9)
Microvascular eye disease <sup>‡</sup>	403 (7.2)	392 (7.0)
History of microalbuminuria — no. (%)	1434 (27.0)	1423 (26.7)
<b>Blood-glucose control</b>		
Glycated hemoglobin, nonstandardized level — %		
Mean ±SD	7.51±1.57	7.52±1.54
Median	7.2	7.2
Interquartile range	6.5–8.2	6.5–8.2
Glycated hemoglobin, standardized level — %		
Mean ±SD	7.48±1.65	7.48±1.63
Median	7.2	7.2
Interquartile range	6.4–8.2	6.4–8.2
Fasting blood glucose — mmol/liter		
Mean ±SD	8.51±2.78	8.48±2.76
Median	7.9	7.9
Interquartile range	6.6–9.7	6.6–9.7
<b>Other major risk factors</b>		
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	145.0±21.7	145.0±21.4
Diastolic	80.8±11.0	80.5±10.8

Characteristic	Baseline	
	Intensive Control (N=5571)	Standard Control (N=5569)
Age — yr	66±6	66±6
Female sex — no. (%)	2376 (42.6)	2357 (42.3)
Age when diabetes first diagnosed — yr	58±9	58±9
Duration of diabetes — yr	7.9±6.3	8.0±6.4
Region — no. (%)		
Australia and New Zealand	744 (13.4)	741 (13.3)
Asia	2069 (37.1)	2067 (37.1)
Europe	2538 (45.6)	2545 (45.7)
North America	220 (4.0)	216 (3.9)
<b>Previous vascular disease</b>		
History of major macrovascular disease — no. (%)	1794 (32.2)	1796 (32.3)
Myocardial infarction	668 (12.0)	666 (12.0)
Stroke	515 (9.2)	508 (9.1)
Other	683 (12.3)	678 (12.2)
History of major microvascular disease — no. (%)	571 (10.3)	584 (10.5)
Macroalbuminuria <sup>†</sup>	189 (3.4)	215 (3.9)
Microvascular eye disease <sup>‡</sup>	403 (7.2)	392 (7.0)
History of microalbuminuria — no. (%)	1434 (27.0)	1423 (26.7)
<b>Blood-glucose control</b>		
Glycated hemoglobin, nonstandardized level — %		
Mean ±SD	7.51±1.57	7.52±1.54
Median	7.2	7.2
Interquartile range	6.5–8.2	6.5–8.2
Glycated hemoglobin, standardized level — %		
Mean ±SD	7.48±1.65	7.48±1.63
Median	7.2	7.2
Interquartile range	6.4–8.2	6.4–8.2
Fasting blood glucose — mmol/liter		
Mean ±SD	8.51±2.78	8.48±2.76
Median	7.9	7.9
Interquartile range	6.6–9.7	6.6–9.7
<b>Other major risk factors</b>		
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	145.0±21.7	145.0±21.4
Diastolic	80.8±11.0	80.5±10.8

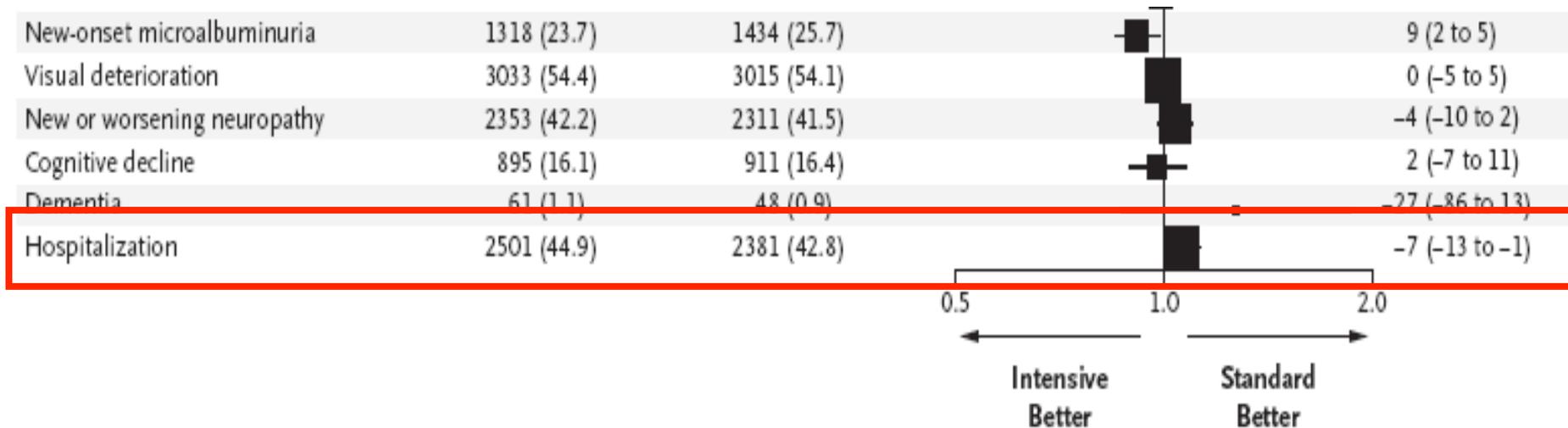
Characteristic	Baseline		End of Follow-up	
	Intensive Control (N=5571)	Standard Control (N=5569)	Intensive Control (N=4828)	Standard Control (N=4741)
Age — yr	66±6	66±6		
Female sex — no. (%)	2376 (42.6)	2357 (42.3)		
Age when diabetes first diagnosed — yr	58±9	58±9		
Duration of diabetes — yr	7.9±6.3	8.0±6.4		
Region — no. (%)				
Australia and New Zealand	744 (13.4)	741 (13.3)		
Asia	2069 (37.1)	2067 (37.1)		
Europe	2538 (45.6)	2545 (45.7)		
North America	220 (4.0)	216 (3.9)		
<b>Previous vascular disease</b>				
History of major macrovascular disease — no. (%)	1794 (32.2)	1796 (32.3)		
Myocardial infarction	668 (12.0)	666 (12.0)		
Stroke	515 (9.2)	508 (9.1)		
Other	683 (12.3)	678 (12.2)		
History of major microvascular disease — no. (%)	571 (10.3)	584 (10.5)		
Macroalbuminuria†	189 (3.4)	215 (3.9)		
Microvascular eye disease‡	403 (7.2)	392 (7.0)		
History of microalbuminuria — no. (%)	1434 (27.0)	1423 (26.7)		
<b>Blood-glucose control</b>				
Glycated hemoglobin, nonstandardized level — %				
Mean ±SD	7.51±1.57	7.52±1.54	6.53±0.91	7.30±1.26
Median	7.2	7.2	6.4	7.0
Interquartile range	6.5–8.2	6.5–8.2	6.0–6.8	6.5–7.9
Glycated hemoglobin, standardized level — %				
Mean ±SD	7.48±1.65	7.48±1.63	6.49±0.99	7.24±1.38
Median	7.2	7.2	6.3	7.0
Interquartile range	6.4–8.2	6.4–8.2	5.9–6.9	6.4–7.9
Fasting blood glucose — mmol/liter				
Mean ±SD	8.51±2.78	8.48±2.76		
Median	7.9	7.9		
Interquartile range	6.6–9.7	6.6–9.7		
<b>Other major risk factors</b>				
Blood pressure — mm Hg				
Systolic	145.0±21.7	145.0±21.4		
Diastolic	80.8±11.0	80.5±10.8		

Characteristic	Baseline		End of Follow-up	
	Intensive Control (N=5571)	Standard Control (N=5569)	Intensive Control (N=4828)	Standard Control (N=4741)
Age — yr	66±6	66±6		
Female sex — no. (%)	2376 (42.6)	2357 (42.3)		
Age when diabetes first diagnosed — yr	58±9	58±9		
Duration of diabetes — yr	7.9±6.3	8.0±6.4		
Region — no. (%)				
Australia and New Zealand	744 (13.4)	741 (13.3)		
Asia	2069 (37.1)	2067 (37.1)		
Europe	2538 (45.6)	2545 (45.7)		
North America	220 (4.0)	216 (3.9)		
<b>Previous vascular disease</b>				
History of major macrovascular disease — no. (%)	1794 (32.2)	1796 (32.3)		
Myocardial infarction	668 (12.0)	666 (12.0)		
Stroke	515 (9.2)	508 (9.1)		
Other	683 (12.3)	678 (12.2)		
History of major microvascular disease — no. (%)	571 (10.3)	584 (10.5)		
Macroalbuminuria <sup>†</sup>	189 (3.4)	215 (3.9)		
Microvascular eye disease <sup>‡</sup>	403 (7.2)	392 (7.0)		
History of microalbuminuria — no. (%)	1434 (27.0)	1423 (26.7)		
<b>Blood-glucose control</b>				
Glycated hemoglobin, nonstandardized level — %				
Mean ±SD	7.51±1.57	7.52±1.54	6.53±0.91	7.30±1.26
Median	7.2	7.2	6.4	7.0
Interquartile range	6.5–8.2	6.5–8.2	6.0–6.8	6.5–7.9
Glycated hemoglobin, standardized level — %				
Mean ±SD	7.48±1.65	7.48±1.63	6.49±0.99	7.24±1.38
Median	7.2	7.2	6.3	7.0
Interquartile range	6.4–8.2	6.4–8.2	5.9–6.9	6.4–7.9
Fasting blood glucose — mmol/liter				
Mean ±SD	8.51±2.78	8.48±2.76	6.56±1.88	7.75±2.34
Median	7.9	7.9	6.2	7.3
Interquartile range	6.6–9.7	6.6–9.7	5.4–7.3	6.2–8.7
<b>Other major risk factors</b>				
Blood pressure — mm Hg				
Systolic	145.0±21.7	145.0±21.4	135.5±17.6	137.9±18.4
Diastolic	80.8±11.0	80.5±10.8	73.5±9.8	74.3±9.9

# ADVANCE: le seul événement clinique significatif



# ADVANCE: le seul événement clinique significatif



# ADVANCE synthèse

- **3 hypothèses évaluées** dans un même essai
  - 1. diminution de glycémie;
    2. gliclazide;
    3. suivi plus fréquent vs moins fréquent
- **3 résultats** principaux
  1. augmentation significative des hospitalisations;
  2. diminution de la macroalbuminurie;
  3. aucune diminution des autres événements cliniques micro et macrovasculaire

# ADVANCE re-synthèse

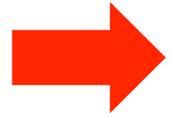
2 effets constatés

- diminution de la macroalbuminurie
- augmentation des hospitalisations

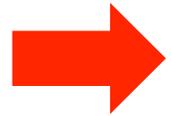
A quoi sont-ils dus:

1. À la diminution de la glycémie?
2. Au gliclazide?
3. Aux modalités de suivi différentes dans les groupes?
4. Au fait que l'étude ait été ouverte?
5. A la différence de PA entre les groupes?

# ADVANCE : synthèse



**impossible** d'affirmer la relation entre « effet rénal » et baisse de glycémie et/ou gliclazide



**impossible de répondre à la « question »** évaluée par l'essai

# PLAN

- Des critères intermédiaires
- Des hypoglycémiants
- Des essais thérapeutiques dans le diabète
- **Des voies du futur**

**Pour voir le futur, il faut regarder derrière soi (Isaïe)**



# DT2: constat

1. **Baisse de la glycémie**: nombreux essais, nombreux biais de validité interne = résultats hypothétiques
2. Probable « **effet-molécule** » spécifique de chaque hypoglycémiant

# Constat: les hypoglycémiants

1. **Peuvent être délétères:** saxagliptine, aleglitazar, muraglitazar, benfluorex, rosiglitazone
2. **Peuvent être neutres :** insuline, pioglitazone (signal fort sur un risque de cancer de vessie),alogliptine, linagliptine, exénatide
3. **Peuvent être bénéfiques :** empagliflozine (pioglitazone dans essai IRIS et exenatide dans essai LEADERS)
4. L'effet spécifique des autres molécules est **inconnu**

# Mon analyse.

## Le paradigme, l'évaluation, la pratique



1. Ne pas évaluer plusieurs hypothèses dans un même essai
2. Des molécules sont délétères: avant toute commercialisation et utilisation, faire des essais de sécurité contre placebo
3. Ensuite et seulement ensuite, utiliser les molécules « sûres » pour évaluer l'hypothèse glycémique
4. Dans l'attente:
  1. utiliser prioritairement la seule molécule bénéfique (empagliflozine)
  2. quid des molécules neutres (essais en double aveugle contre placebo)?
  3. retenir qu'il n'y a **aucune cible glycémique n'est validée**

# Mr X, 63 ans

- **Diabétique de type 2; HbA1c : 7,8 % (sans traitement ); IMC : 35**
- HTA traitée contrôlée (calcique, IEC)
- CT: 2,04 g/l; LDL: 0,89 g/l; HDL: 0,34 g/l; TG: 3,2 g/l
- pas d'antécédent CV; échodopp carotide: une plaque à 10 % CIG

# Quelle cible d'HbA1c fixez-vous?



1. < 6,0 %
2. < 6,5 %
3. < 7,0 %
4. < 7,5 %
5. < 8,0 %
6. < 9,5 %
- 7. < 9,0 %**

# Quel traitement pharmacologique proposez-vous?



1. Métformine
2. Sulfamide
3. Sécrétagogue (ex: répaglinide)
4. DPP 4 i (gliptine)
5. Analogue du GLP 1
6. Une association d'au moins 2 cités avant
- 7. Aucun**

# ACCORD, ADVANCE and VADT

Characteristic	ACCORD	ADVANCE	VADT
N	10,251	11,140	1,791
Mean age	62	66	60
Duration of T2DM	10 yr	8 yr	11.5 yr
History of CVD	35%	32%	40%
BMI	32	28	31
Baseline A1c	8.3	7.5	9.4
<b>A1c achieved</b>	<b>6.4 vs 7.5</b>	<b>6.3 vs 7.0</b>	<b>6.9 vs 8.5</b>
HR CVD Events	0.9 (0.78-1.04)	0.94 (0.84-1.06)	0.88 (0.74-1.05)
<b>HR Mortality</b>	<b>1.22 (1.01-1.46)</b>	0.93 (0.83-1.06)	1.07 (0.81-1.42)

ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559  
ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572  
VADT. *N Engl J Med* 2009;360:129-139

*“Half of what we are taught as medical students will in ten years have been shown to be wrong.*

*The trouble is, none of teachers knows which half.”*

Dr Sydney Burrell, Dean of Harvard Medical School (2000)



**Merci de votre attention**