

**72<sup>es</sup> séances scientifiques annuelles de l'American Diabetes Association (ADA)**

**Amélioration du tableau glycémique et de la fonction cardiovasculaire avec un nouveau chélateur des acides biliaires dans le traitement du diabète de type 2**

**Philadelphie** - Deux études sur le diabète de type 2 réalisées chez des patients traités au moyen d'un chélateur des acides biliaires ont été présentées lors des 72<sup>es</sup> séances scientifiques de l'American Diabetes Association tenues cette année; la première a mis au jour les bienfaits de ce médicament sur la glycémie prandiale et le tableau glycémique, alors que la deuxième a fait ressortir une amélioration des résultats obtenus sur le plan cardiovasculaire chez les patients suivant rigoureusement leur traitement.

Le diabète, le syndrome métabolique et l'obésité sont tous autant qu'ils sont associés à une multiplication des accidents cardiovasculaires. Divers travaux de recherche présentés lors des rencontres de l'ADA de cette année ont porté sur l'effet du colésévélam sur les courbes glycémiques diurnes et sur les résultats obtenus au point de vue cardiovasculaire.

En plus de ses propriétés hypolipémiantes, le colésévélam, un chélateur des acides biliaires, est réputé abaisser la glycémie, taux d'HbA1c à l'appui. « Mais étant donné que ce dosage est considéré comme une mesure "brute", a affirmé l'auteur de cette première étude, le Dr Roger Mazze, Professeur clinicien, à l'École de médecine de l'Université du Minnesota et Directeurs des études, au Centre international sur le diabète (IDC), au Minnesota, il ne nous dit pas comment le colésévélam abaisse la glycémie, avec quelle rapidité il le fait et s'il abaisse la glycémie postprandiale ou durant la nuit. Cependant, les systèmes de mesure en continu de la glycémie devraient nous permettre de répondre à certaines de ces questions ».

Au cours d'une étude prospective croisée de 12 semaines, menée à double insu et par comparaison avec un placebo, le Dr Mazze et ses collègues ont fait appel à un système portable de mesure en continu et d'analyse de la glycémie afin de déterminer dans quelle mesure le colésévélam permettrait de normaliser le tableau glycémique diurne chez 21 patients atteints de diabète de type 2 traités à l'aide de metformine, d'une sulfonylurée ou d'une association de ces deux médicaments. Après deux semaines de surveillance consacrées à la collecte des données de référence, les patients ont reçu soit du colésévélam, soit un placebo durant 12 semaines, puis ont pris l'autre produit pendant 12 semaines de plus.

Le Dr Mazze et ses collègues du IDC de Minneapolis, au Minnesota, ont mis au point le logiciel d'analyse de la glycémie qui produit des rapports visuels donnant aux cliniciens une vue d'ensemble de

l'évolution de la glycémie de leurs patients pendant qu'ils ont porté le système de mesure en continu de la glycémie. Ce rapport permet aux cliniciens de constater les tendances et d'adapter leur traitement en conséquence.

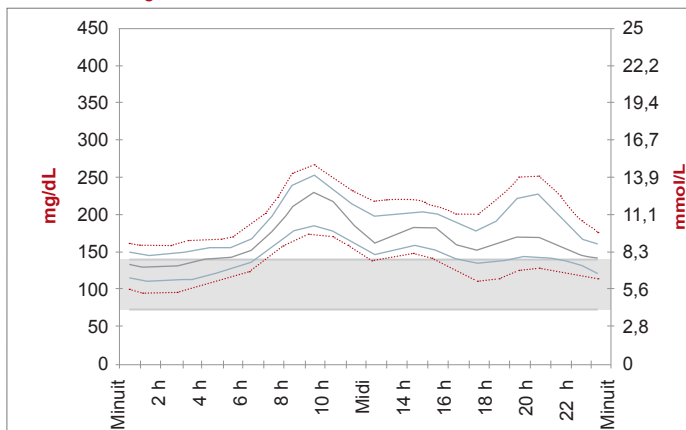
Prenons comme exemple une participante à cette étude, âgée de 47 ans et manifestant une tolérance normale au glucose. Elle a été appariée à une patiente du même âge, atteinte de diabète de type 2. Les deux femmes ont reçu de la metformine pendant 28 jours. L'analyse de la glycémie mesurée en continu a révélé une élévation postprandiale persistante de la glycémie moyenne chez la patiente diabétique, l'exposition au glucose de cette dernière étant 80 % plus élevée que celle du témoin en santé. Il en est également ressorti que la variabilité de la glycémie était trois fois plus marquée chez la patiente diabétique que chez le témoin en santé (intervalle interquartile). Or il a été démontré que la variabilité de la glycémie accroît le risque de coronaropathie et la gravité de ce type de maladie.

L'analyse des résultats de l'étude a mis au jour une différence significative des concentrations d'HbA1c (-0,6 %) entre la fin des phases placebo et celle des phases de traitement par le colésévélam ( $p < 0,0001$ ). Durant ces mêmes phases, les concentrations de cholestérol des LDL ont significativement diminué dans le groupe traité par le colésévélam (21,4 mg/dL;  $p = 0,0007$ ).

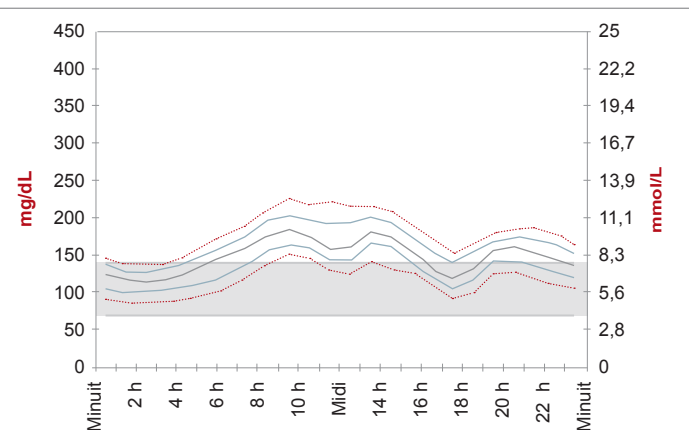
Les Figures 1A et 1B illustrent les courbes tracées pour un patient représentatif au début et à la fin de son traitement par le colésévélam, la fin du traitement montrant un rapprochement de la courbe vers la normale et un émoussement des élévations postprandiales de la glycémie. Ce patient n'a pas connu d'épisodes d'hypoglycémie et son poids est resté le même.

« C'est un excellent médicament pour ces patients parce que contrairement aux statines, il ne provoque pas d'élévations de la

**FIGURE 1A | Les deux premières semaines de traitement sont marquées par une diminution de l'exposition au glucose durant la nuit**



**FIGURE 1B | Une fin de traitement chargée de promesses**



D'après MAZZE, R., et al. Telle qu'elle a été présentée lors des rencontres de 2012 de l'ADA.

glycémie. Tout dépendant de la glycémie du patient au début du traitement, il se peut qu'il soit inutile d'avoir recours à d'autres agents hypoglycémisants. Ce médicament permet d'atténuer la variabilité de la glycémie — ce qui est très important — tout en abaissant la lipémie », a ajouté le Dr Mazze. Toujours selon ce dernier, la fidélité des sujets à leur médication durant les six mois qu'a duré l'étude a été excellente malgré l'utilisation de doses relativement fortes de colésévélam (6 comprimés).

Le Dr Xin Ye, Directeur de la Recherche en économie de la santé et sur les résultats, chez Daiichi Sankyo, a tenu à souligner l'importance de cette fidélité exemplaire au traitement par le colésévélam, notant au passage que l'observance thérapeutique est un enjeu de taille dans la prise en charge des maladies chroniques et que le manque de persévérance des patients peut priver ces derniers d'une partie des bienfaits de leurs médicaments.

Le Dr Ye a exposé les résultats d'une analyse effectuée à l'aide de l'une des plus grandes bases de données de réclamations des États-Unis, soit la base de données MarketScanMD sur les réclamations commerciales et les suppléments de rémunération relatifs à l'assurance-maladie, qui est alimentée chaque année avec les données colligées chez 20 millions de personnes assurées par une centaine de tiers payeurs. Cette analyse visait à étudier le lien entre la fidélité au traitement par le colésévélam et le risque d'accident cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde aigu [IMA] et accident vasculaire cérébral [AVC]) chez les patients atteints de diabète de type 2.

Les sujets (âge moyen : environ 60 ans) ont été stratifiés en fonction de la fidélité dont ils faisaient preuve envers leur traitement par le colésévélam, le ratio de possession du médicament (RPM) indiquant la qualité de la fidélité durant la période prédéfinie de 1 année : un RPM de 0,8 ou plus témoignant d'une fidélité élevée (n = 2405), un RPM égal ou supérieur à 0,5, mais inférieur à 0,8 rendant compte d'une fidélité moyenne (n = 1930) et un RPM inférieur à 0,5, étant le signe d'une fidélité médiocre (n = 7845). Le paramètre d'évaluation de l'étude était le délai écoulé avant la première hospitalisation motivée par un IMA ou un AVC.

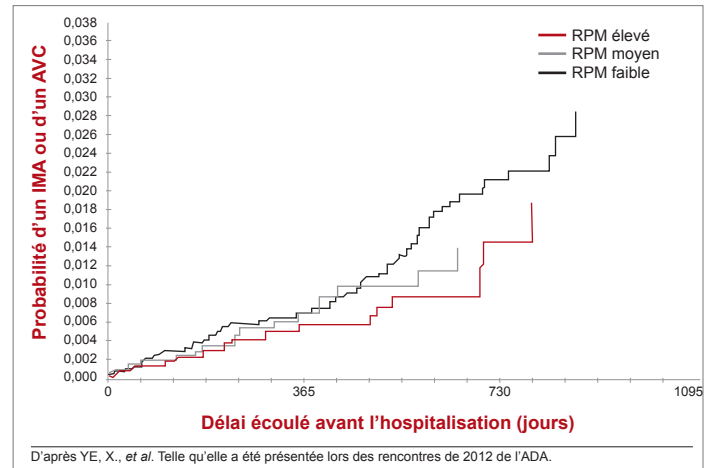
**FIGURE 2 | Application du modèle de régression de Cox au délai écoulé avant une hospitalisation motivée par un IMA ou un AVC**

Covariable	Modèle de régression de Cox	
	Rapport des risques instantanés (RRI)	Valeur de p
Fidélité au traitement Élevée versus faible Moyenne versus faible	0,544 0,677	0,0190 0,1411
Âge (années)	1,052	< 0,0001
Sexe (masculin versus féminin)	1,603	0,0089
IMA et AVC survenus après la période de stratification en fonction de la fidélité au traitement, oui versus non	2,316	0,0079
Emploi concomitant de médicaments, oui versus non		
Bêta-bloquant	1,463	0,0481
Insuline	1,640	0,0074
Agent antiplaquettaire	1,693	0,0148

D'après YE, X., et al. Telle qu'elle a été présentée lors des rencontres de 2012 de l'ADA.

Après ajustement en fonction des données recueillies au départ, le Dr Ye a constaté que le risque d'hospitalisation motivée par un IMA ou un AVC était près de 46 % plus faible chez les patients qui étaient remarquablement fidèles à leur traitement par le colésévélam que chez ceux qui l'étaient très peu (RRI = 0,544; p = 0,0190) (Figure 2). Il y a bien eu une raréfaction des IMA et des AVC chez les patients dont la fidélité au traitement était moyenne par rapport à ceux dont l'observance était médiocre, mais la différence n'était pas significative sur le plan statistique (RRI = 0,677; p = 0,1411). « Comme vous pouvez le voir, la courbe de réponse est très favorable », a ajouté le Dr Ye (Figure 3).

**FIGURE 3 | Délai écoulé avant l'hospitalisation motivée par un IMA ou un AVC**



Les autres facteurs qui faisaient grimper le risque d'hospitalisation pour cause d'IMA ou d'AVC étaient un âge avancé, le sexe masculin et l'utilisation concomitante d'un bêta-bloquant, d'insuline ou d'un agent antiplaquettaire. Le Dr Ye a conclu : « Cette observation nous porte à croire que les interventions visant à améliorer la fidélité au traitement par le colésévélam chez les patients dont l'observance laisse à désirer ont des bienfaits à long terme sur la santé cardiovasculaire. »

L'animateur des séances scientifiques, M. Craig D. Williams, Pharm.D., Professeur adjoint de clinique - Pratique de la pharmacie, à la Faculté de pharmacie de l'Université de l'Orégon et à l'Université de la santé et des sciences de l'Orégon, a posé la question suivante au Dr Ye : « Plusieurs études ont démontré que la fidélité au traitement est un critère de substitution pour des habitudes de vie saines. En effet, selon la littérature sur les maladies cardiaques, les sujets prenant leur placebo régulièrement obtiennent de meilleurs résultats que ceux dont la fidélité au traitement actif laisse à désirer. Pouvez-vous nous dire quelle part de ces bienfaits viendrait théoriquement du médicament lui-même et non pas des habitudes de vie saines de ces patients? ». Après avoir souligné que la base de données ne permet pas d'évaluer les facteurs liés au mode de vie, voici ce que le Dr Ye lui a répondu : « Compte tenu de la réponse favorable obtenue, je suis convaincu que le médicament a exercé un effet important. »

### Conclusion

L'analyse du Dr Ye selon laquelle le risque d'IMA et d'AVC est plus faible chez les patients qui suivent fidèlement leur traitement par le colésévélam donne à penser que l'amélioration des tableaux glycémiques constatée dans le cadre de l'étude du Dr Mazze sur ce même médicament peut se traduire par des bienfaits cliniques majeurs. ●

## NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2012. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MC</sup>