

Pioglitazone pour le diabète: espoirs déçus

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

Analyse: M. van Driel, T. Christiaens

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité de la pioglitazone en termes de morbidité et de mortalité cardiovasculaires chez des diabétiques de type 2 présentant un risque cardiovasculaire élevé? Quelles sont la sécurité et la tolérance d'un traitement avec de la pioglitazone?

Contexte

Les patients diabétiques présentent un risque élevé d'infarctus du myocarde fatal ou non fatal et d'accident vasculaire cérébral (AVC). La pioglitazone est une thiazolidinedione qui diminue les taux glycémiques à jeun et en post prandial et améliore la sensibilité à l'insuline¹. Sur base de preuves indirectes issues d'études avec d'autres anti-diabétiques oraux, un effet favorable de la pioglitazone en terme de réduction du nombre de complications macrovasculaires était suggéré.

Population étudiée

Parmi 5 602 patients diabétiques recrutés dans des pratiques de médecine générale et dans des polycliniques de cardiologie, 5 238 ont été inclus dans cette étude s'ils présentaient une pathologie macrovasculaire: 48% de pathologies coronariennes ischémiques, 47% d'infarctus myocardique à l'anamnèse, 19% d'AVC, 31% de PTCA ou de CABG et 49% de présence d'au moins deux critères macrovasculaires définis pour l'inclusion. Les sujets inclus sont âgés de 35-75 ans (moyenne de 62 ans), 67% sont de sexe masculin, présentent une HbA_{1c} initiale >6,5% (moyenne de 7,9%) malgré un traitement par régime avec ou sans un antidiabétique oral (avec ou sans insuline), un IMC moyen de 31, 46% ont fumé (14% de fumeurs actifs), 76% sont hypertendus et 43% présentent des signes d'atteinte microvasculaire (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). Quatre pour cent ont un régime pour seul traitement du diabète, 30% ne reçoivent qu'un seul anti-diabétique (dans <1% des cas avec de l'insuline), 25% prennent une association de metformine et d'une sulfonurée et les autres une association d'insuline avec soit de la metformine, soit une sulfonurée, soit les deux.

Protocole d'étude

Cette étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, répartit ses patients dans deux groupes recevant, outre leur traitement habituel, soit de 15 à 45 mg de pioglitazone (n=2 605) soit un placebo. La cible thérapeutique de l'étude est un taux d'HbA_{1c} <6,5%. Les patients sont suivis chaque mois durant les deux premiers mois d'étude puis, durant un an,

tous les deux mois et, ensuite, tous les trois mois. Un examen sanguin et d'urines ainsi qu'un électrocardiogramme sont pratiqués à intervalle régulier.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire composite est (le délai entre randomisation et) la survenue d'un décès de toute cause, d'un infarctus du myocarde non fatal (y compris infarctus silencieux), d'un AVC, d'un syndrome coronarien aigu, d'une intervention coronarienne ou artérielle périphérique ou d'une amputation au-dessus de la cheville. Les critères de jugement secondaires principaux dans cette publication sont (le délai de) la survenue d'un des cas suivants: mortalité de toute cause, infarctus du myocarde (infarctus silencieux excepté) ou AVC. Les autres critères secondaires sont: mortalité cardiovasculaire et délai de survenue des différents cas constitutifs du critère primaire. Toutes les analyses sont effectuées selon un modèle de hasards proportionnels et en intention de traiter.

Résultats

La durée moyenne de suivi est de 34,5 mois et seuls deux patients arrêtent ce suivi. Dans le groupe pioglitazone, 514 des 2 605 patients présentent un des cas constituant le critère primaire, en comparaison avec 572 des 2 633 sujets du groupe placebo (HR 0,90; IC à 95% de 0,80 à 1,02; p=0,095, donc non significatif). Un critère de jugement secondaire (mortalité de toute cause, infarctus du myocarde ou AVC) se produit chez 301 patients dans le groupe pioglitazone versus 358 dans le groupe placebo (HR 0,84; IC à 95% de 0,72 à 0,98; p=0,027). Dans le groupe pioglitazone, 6% des personnes sont hospitalisées pour insuffisance cardiaque versus 4% dans le groupe placebo (p=0,007). Il n'y a pas de différence observée dans la mortalité provoquée par l'insuffisance cardiaque (1%).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la pioglitazone diminue le nombre de cas du critère composite mortalité de toute cause, infarctus du myocarde non fatal et AVC chez des patients diabétiques de type 2 présentant un risque cardiovasculaire élevé.

Financement

Takeda Pharmaceutical Company et Eli Lilly and Company.

Conflits d'intérêt

Les deux sponsors étaient tous deux représentés dans le «steering committee» international, avec droit de vote, ainsi



que dans le comité exécutif qui a réalisé l'analyse et l'interprétation des données ainsi que l'écriture du manus-

crit. Tous les auteurs ont reçu des rétributions des firmes concernées ou en sont des collaborateurs.

DISCUSSION

La publication des résultats de cette étude n'est pas passée inaperçue. De manière itérative, le message «vous pouvez mieux protéger vos patients diabétiques» parvient aux médecins, également via les revues scientifiques. Cette fois-ci, le message est accompagné d'une référence à une source renommée, le Lancet. Le doute est-il encore permis? Nous pensons que la réponse est positive.

Considérations sur la méthodologie: population étudiée

Cette étude traite d'une question clinique pertinente et évalue, comme critère principal, l'efficacité de la pioglitazone sur des «critères forts» (morbidité et mortalité incluses). La population étudiée présente un risque cardiovasculaire élevé et représente un groupe vulnérable dans la pratique de la médecine générale. Les résultats de cette étude sont donc fort pertinents pour ce groupe de patients, mais, comme les auteurs le soulignent, ils ne peuvent être généralisés à *tous* les patients diabétiques de type 2. Le profil de risque des patients inclus apparaît clairement dans la description des caractéristiques des groupes: infarctus du myocarde à l'anamnèse (50%), signes objectifs d'ischémie coronarienne (50%) et moitié des patients présentant au moins deux critères de pathologie macrovasculaire. L'incidence des événements cardiovasculaires en cours d'étude nous livre également un reflet du risque encouru par cette population: sur les trois ans d'étude, environ 20% des sujets présentent un cas du critère primaire. Il est donc étonnant et décevant que, malgré ce risque élevé dans la population étudiée, aucune différence statistiquement significative ne soit observée pour le critère de jugement primaire (composite pour mortalité et morbidité cardiovasculaire). Remarquons aussi la différence significative obtenue pour l'HbA_{1c} moyenne en faveur du groupe pioglitazone, différence qui complique aussi l'interprétation des résultats.

Critère secondaire: hypothèse à confirmer!

Dans leur article, les auteurs mentionnent que leur critère de jugement secondaire est «prédéfini». Dans la prépublication du protocole d'étude, ce critère n'est cependant nullement décrit². Il n'a été élaboré que plus tard, en cours d'étude mais avant l'analyse des données, comme les auteurs nous l'apprennent dans une réponse au courrier des lecteurs³. Est-ce un hasard si un critère d'évaluation spécifique, les revascularisations dans les membres inférieurs, en défaveur de la pioglitazone, est éliminé du critère secondaire? Même si ce critère secondaire avait été élaboré dans le protocole original, l'interprétation de ces résultats aurait posé problème au niveau méthodologique. Freemantle souligne que lorsqu'un critère primaire ne montre pas de résultats significatifs, un critère secondaire

ne peut être considéré que comme une hypothèse à confirmer⁴, pour différentes raisons statistiques dont la notion que la taille de la population d'étude est calculée en fonction du critère primaire. Baser ses conclusions sur ce critère, comme le font les auteurs, est incorrect au point de vue méthodologique^{4,5}.

Résumé trompeur

Les auteurs ont donc tenté de présenter sous un jour favorable les résultats quelque peu décevants de leur étude et «oubliés» de mentionner dans leur conclusion l'absence de preuve d'un avantage pour la pioglitazone en ce qui concerne le critère primaire. Ce procédé est pour le moins «trompeur». La campagne promotionnelle de la pioglitazone a largement pu bénéficier de ce procédé. Aucune nécessité de sortir des éléments de leur contexte, tout était écrit noir sur blanc dans le Lancet! Un des points faibles de l'Evidence-Based Medicine est ainsi pointé du doigt: la «culture de l'abstract». L'offre d'information est à ce point importante qu'il nous faut trouver une façon efficace de l'aborder. De nombreuses revues répondent à ce besoin en mettant leurs abstracts à disposition sur internet. PubMed nous donne également un accès gratuit à de très nombreux abstracts. La connaissance de l'étude se limite souvent à cette lecture. Les seules personnes capables de nous protéger en tant que lecteurs contre des abstracts fautifs et trompeurs sont les relecteurs et éditeurs des revues qui publient les manuscrits scientifiques. En 2001, les éditeurs d'un grand nombre de revues de premier plan (New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA,...) ont plaidé dans un éditorial commun pour une plus grande objectivité dans le rapport d'une recherche scientifique⁸. Il est décevant que le Lancet ait probablement oublié, en 2005, cette déclaration de bonnes intentions.

Effets indésirables

Quoiqu'également non clairement mentionné dans l'abstract, un taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque significativement plus élevé est observé dans le groupe pioglitazone (6% versus 4% dans le groupe placebo; $p=0,007$). En tant que clinicien, nous devons donc conclure que l'ajout de pioglitazone à un traitement hypoglycémiant chez des patients à haut risque cardiovasculaire augmente le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Ce problème avait déjà été précédemment décrit pour les glitazones^{6,7}. De même, un gain de poids sous pioglitazone est confirmé dans cette étude: gain moyen de 3,6 kg dans le groupe pioglitazone versus -0,4 kg pour le placebo, $p<0,0001$.

CONCLUSION



Cette étude effectuée chez des patients diabétiques de type 2 présentant un risque cardiovasculaire élevé ne montre pas d'efficacité significative de la pioglitazone pour le critère de jugement primaire prédéfini (mortalité totale et morbidité cardiovasculaire). La conclusion des auteurs repose sur des résultats statistiquement significatifs pour un critère secondaire; cette conclusion n'est cependant pas étayée. Des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont plus fréquentes en cas d'administration de pioglitazone. A ce jour, nous ne connaissons pas la place exacte d'un traitement par pioglitazone en ajout au traitement par régime avec ou sans antidiabétique oral (avec ou sans insuline) chez des patients à haut risque et certainement pas chez des diabétiques «moyens».

Références

1. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351:1106-18.
2. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E et al; PROactive Study Group. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive). *Diabetes Care* 2004; 27:1647-53.
3. The PROactive Study Executive Committee and Data and Safety Monitoring Committee. PROactive study. *Lancet* 2006;367:982.
4. Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005;331:836-8.
5. Lemiengre M, van Driel M. Marketing de critères primaires et secondaires (Editorial). *MinervaF* 2006;5(6):81.
6. Anonymous. Glitazones: risques cardiaques et hépatiques (suite). *Rev Prescr* 2003; 23:508.
7. Fiche de transparence. La prise en charge du diabète de type 2. Juin 2003, mise à jour janvier 2005. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. <http://www.cbip.be>
8. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.

Pas d'intérêt de rajouter du clopidogrel à l'aspirine en prévention cardiovasculaire?

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al; CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

Analyse: P. Chevalier

RÉSUMÉ

Question clinique

Chez des patients présentant une pathologie cardiovasculaire ou de multiples risques cardiovasculaires l'ajout de clopidogrel à l'acide acétylsalicylique est-il supérieur à l'acide acétylsalicylique utilisé seul pour la prévention d'événements cardiovasculaires majeurs?

Contexte

L'acide acétylsalicylique a prouvé son efficacité cardiovasculaire préventive chez des personnes présentant une pathologie cardiovasculaire¹. En prévention primaire, il diminue le nombre d'accidents vasculaires cérébraux chez les femmes et le nombre d'infarctus du myocarde chez les hommes, au prix d'un risque de saignement sévère accru avec une incidence comparable à celle du bénéfice cardiovasculaire². Versus acide acétylsalicylique, le clopidogrel montre une efficacité significativement mais modestement supérieure chez des patients à haut risque (et particulièrement chez des patients ayant présenté un accident ischémique transitoire (AIT) ou un accident vasculaire cérébral (AVC)) dans la prévention d'événements vasculaires sévères³. Des études ont évalué l'intérêt de

l'ajout du clopidogrel à l'aspirine dans des populations très ciblées: syndrome coronarien aigu^{4,7}, infarctus du myocarde non STEMI ou STEMI, angioplastie coronaire avec mise en place d'un stent⁸. Le bénéfice de l'ajout de clopidogrel à l'acide acétylsalicylique dans une population plus large à haut risque cardiovasculaire n'avait pas encore été évalué.

Population étudiée

L'étude inclut 15 603 patients âgés d'au moins 45 ans (âge moyen de 64 ans) suivis par des médecins spécialistes, en ambulatoire ou à l'hôpital, et présentant au moins une des conditions suivantes: facteurs de risque cardiovasculaire multiples (soit deux majeurs, soit trois mineurs, soit un majeur et deux mineurs), ischémie coronarienne, pathologie vasculaire cérébrale ou artérite périphérique symptomatique documentée (critères précis fixés). Environ 30% sont des femmes. Sont exclus, les patients prenant des médicaments antithrombotiques ou des AINS, avec indication formelle de clopidogrel selon l'examineur et ceux en attente d'une revascularisation.

