

## Hypolipidémiant : différences entre patients diabétiques ou non diabétiques?

Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-24.

Analyse: P. Chevalier, M. van Driel

### RÉSUMÉ

#### Question clinique

Existe-t-il une différence en termes de bénéfice pour une prévention cardio-vasculaire primaire ou secondaire d'un traitement hypolipidémiant chez des patients diabétiques ou non ?

#### Contexte

Le risque cardio-vasculaire de patients diabétiques est élevé : ils ont, sans anamnèse d'infarctus du myocarde, un risque aussi élevé que celui de patients non diabétiques ayant fait un infarctus du myocarde<sup>1</sup>. Presque la moitié des décès dans les 10 ans suivant le diagnostic d'un diabète sont liés à une pathologie cardio-vasculaire. Sur la base d'analyses en sous-groupes dans les études<sup>2</sup>, plusieurs guidelines recommandent de traiter tout patient diabétique par un hypolipidémiant. Les études, et leurs méta-analyses, sur lesquelles les guides de pratique reposent présentent cependant des limites méthodologiques.

#### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

#### Sources consultées

MEDLINE (de 1966 à 2004), EMBASE (de 1980 à 2004), la Cochrane Library ainsi que les références des articles originaux. La recherche se limite aux articles publiés en anglais.

#### Etudes sélectionnées

Les études randomisées, contrôlées versus placebo, en double aveugle, publiées, incluant au moins 500 patients par groupe, diabétiques et non diabétiques (avec résultats distincts), en prévention primaire ou secondaire, traités par hypolipidémiant (statine en majorité ou gemfibrozil) avec un suivi d'au moins trois ans et des critères de jugement cardio-vasculaires. Sur 581 publications, 12 correspondent aux critères fixés. Deux auteurs ont, séparément, évalué la qualité méthodologique des études.

#### Population étudiée

Six études mentionnent des données sur la prévention primaire et huit sur la prévention secondaire. L'âge moyen des patients est, selon les études, situé entre 47 et 66 ans, avec un pourcentage de femmes de 0 à 52%. Elles incluent de 2,3 à 35% de diabétiques, 10 838 diabétiques et 30 920 non diabétiques en prévention primaire pour 5 441 diabétiques et 33 626 non diabétiques en prévention secondaire.

#### Mesure des résultats

L'efficacité sommée est estimée sur un critère primaire composite d'événements coronariens majeurs : décès d'origine coronarienne, infarctus du myocarde non fatal, processus de revascularisation myocardique. Les critères secondaires sont : décès d'origine coronarienne ou infarctus du myocarde non fatal, décès d'origine coronarienne, infarctus du myocarde non fatal, processus de revascularisation coronarienne, accident vasculaire cérébral, modifications des taux lipidiques sanguins (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides). Une évaluation séparée est faite en prévention primaire et en prévention secondaire.

#### Résultats

Les patients diabétiques présentent un risque plus important d'incidence d'événement coronarien majeur que les non diabétiques que ce soit dans le groupe placebo ou dans le groupe hypolipidémiant, en prévention primaire ou en prévention secondaire. Les résultats par sous-groupes sont donnés dans le tableau, à la page 35. En prévention primaire, la différence n'est pas significative entre diabétiques et non diabétiques pour les événements coronariens majeurs. En prévention secondaire, des différences sont observées pour les critères secondaires avec un avantage plus important pour les diabétiques pour les critères : décès coronarien, infarctus du myocarde non fatal, processus de revascularisation et survenue d'AVC. Les traitements hypolipidémiant ont un effet semblable sur les taux lipidiques chez les diabétiques et les non diabétiques, avec une efficacité moindre du gemfibrozil pour ce critère.

#### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent à des preuves fortes qu'un traitement hypolipidémiant, particulièrement les statines, réduit significativement le risque cardio-vasculaire chez des sujets diabétiques ou non, avec un bénéfice majoré pour les patients diabétiques aussi bien en prévention primaire que secondaire. Le seuil de traitement et les valeurs lipidiques cibles restent cependant à déterminer, particulièrement en prévention primaire.

#### Financement

Académique sans financement externe.

#### Conflits d'intérêt

Aucun n'est déclaré.



Tableau : réduction relative de risque (RRR) et réduction absolue de risque (RAR) d'événement coronarien majeur en prévention primaire ou secondaire selon la présence ou non d'un diabète.

Prévention	Diabète	RRR			RAR		
		en %	IC à 95%	valeur p	en %	IC à 95%	valeur p
Primaire	oui	21	11 - 30	<0,0001	- 0,02	de -0,04 à - 0,00	0,1
	non	23	12 - 33	0,0003	- 0,02	de -0,02 à - 0,01	<0,00001
Secondaire	oui	21	10 - 31	0,0005	- 0,07	de -0,11 à - 0,03	0,0003
	non	23	19 - 26	<0,00001	- 0,05	de -0,06 à - 0,04	<0,00001

## DISCUSSION

### Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse est correctement réalisée. Le choix de n'inclure que des études avec au moins 500 patients par bras n'est cependant pas argumenté, ni l'option de se limiter à des publications en langue anglaise. Les auteurs considèrent leur méta-analyse comme une « version améliorée » d'une autre méta-analyse évaluant l'efficacité des traitements hypolipémiants chez les diabétiques<sup>2</sup>. Celle-ci se base sur les données publiées concernant la prévention primaire et secondaire dans les sous-groupes de patients diabétiques de type 2. Les deux méta-analyses observent une hétérogénéité entre les études en prévention secondaire et somment ces données, suivant les règles, en modèle d'effet aléatoire. Les conclusions des deux méta-analyses sont semblables : les diabétiques tirent bénéfice d'un traitement hypolipémiant. C'est ici que le bât blesse ! Les auteurs des deux études basent leurs conclusions sur la réduction relative de risque pour les événements cardio-vasculaires évalués. Une lecture attentive de la réduction absolue de risque dans la méta-analyse de Costa révèle que celle-ci n'est pas significative pour la sommation des résultats des études en prévention primaire, en opposition avec la méta-analyse de Vijan (qui propose même un NST). Des définitions différentes du critère de jugement expliquent probablement cette différence, mais la publication de Vijan est très imprécise sur le contenu exact du critère de jugement constitué de plusieurs éléments. Il semble que cet auteur ait repris les critères tels quels dans les différentes études alors que leur définition n'est pas toujours identique. Cette façon de procéder dans les recherches scientifiques, chacun agissant de manière un peu différente de celle de son voisin, ouvre la voie à la manipulation.

### Résumé trompeur

Ce sentiment de manipulation sourd à la lecture du résumé de la méta-analyse : silence absolu sur le fait qu'aucune réduction absolue de risque n'est observée pour les diabétiques en prévention primaire<sup>3</sup>. Cette réduction absolue de risque est précisément une mesure qui nous aide à estimer la pertinence clinique de l'efficacité montrée. Le risque observé dans le groupe placebo nous permet de connaître le risque d'un événement cardio-vasculaire dans la population. Dans la méta-analyse de Costa, ce risque est selon les études en prévention primaire de 8% pour les non diabétiques. En traitant ces personnes avec une statine (ou du gemfibrozil), le risque diminue de 2% pour se retrouver à 6%. Pour les diabétiques, le risque initial

est un peu plus haut, de 10%. Il serait, pour ces personnes aussi, diminué de 2%, mais cette diminution n'est pas statistiquement significative, ce qui ne nous permet pas de tirer des conclusions. De même, nous sommes étonnés d'une mention, par les auteurs, d'un NST pour éviter un événement cardio-vasculaire grave ne correspondant pas aux RAR qu'ils donnent dans leur article. Il est regrettable que la rédaction du BMJ qui se targue de militer pour que tous les rédacteurs en chef des grandes revues soient vigilants en matière d'objectivité des rapports d'étude (éditorial commun à tous ces journaux)<sup>4</sup> autorise, dans ses colonnes, la parution, dans le résumé d'un article, d'une conclusion qui ne repose pas sur des preuves. Le résumé est la partie d'un article la plus lue et de nombreux lecteurs se limitent à cette information. Nouvelle illustration de la prudence qui doit être la nôtre lors de la lecture d'un résumé d'étude.

### Effets indésirables

Les études incluses dans cette méta-analyse concernent les différentes statines ou le gemfibrozil. Le gemfibrozil n'est plus sur le marché belge. Les statines ont la réputation d'être des médicaments avec une bonne sécurité. Leurs effets indésirables musculaires ne sont cependant pas rares : élévation des CPK chez 3 à 5% des patients, avec des valeurs dix fois plus élevées chez 0,1 à 0,5 % des sujets<sup>5</sup>, risque probablement encore sous-évalué<sup>6</sup>. Cette atteinte musculaire, si elle est sévère (rhabdomyolyse), peut entraîner une insuffisance rénale. Le risque est plus élevé avec certaines statines : cérivastatine (rétirée du commerce en Belgique), et rosuvastatine<sup>7</sup>, surtout en association avec certains autres médicaments (fibrates, et pour certaines statines (pas la pravastatine) : érythromycine, clarithromycine, kétoconazole, itraconazole, ciclosporine et vérapamil du fait d'une interaction au niveau du cytochrome CYP3A4). De nombreux autres effets indésirables sont mentionnés dans la notice ou rapportés par la pharmacovigilance : pneumopathies interstitielles, dermatoses, ...<sup>8</sup>.

### Autres traitements

Pour le cas particulier du diabète, les récents guidelines<sup>9,10</sup> ne recommandent un traitement hypolipémiant qu'en présence d'un risque cardio-vasculaire augmenté pour une autre raison que le diabète. Les tables SCORE ne pouvant être utilisées pour des sujets diabétiques, d'autres tables d'évaluation sont disponibles<sup>11,12</sup>. La simvastatine et l'atorvastatine sont les statines les mieux évaluées chez

des patients diabétiques (études CARDS, HPS surtout) comme le confirme la Revue Prescrire<sup>10</sup>. A noter une étude récente avec l'atorvastatine 10 mg ne montrant pas

de résultats favorables en prévention cardio-vasculaire, que le sujet diabétique ait ou non d'autres risques cardio-vasculaires<sup>13</sup>.

## CONCLUSION



Cette méta-analyse conclut qu'un traitement hypolipidémiant, principalement par statines, réduit le risque cardio-vasculaire, avec un bénéfice majoré pour les sujets présentant un diabète de type 2. L'indication d'un traitement hypolipidémiant en prévention secondaire ne souffre d'aucune discussion. Ce bénéfice n'est cependant pas prouvé, en valeur absolue, en prévention primaire chez les patients diabétiques et il dépend du risque cardio-vasculaire. Cette étude n'apporte pas de preuve que le choix doit être différent, en prévention primaire, pour les personnes diabétiques. La décision d'administrer une statine devra également tenir compte d'un risque potentiel d'effets indésirables, parfois graves.

## Références

- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- Vijan S, Hayward RA; American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-8.
- van Driel M, Chevalier P. Lipid lowering drugs in diabetes. Abstract was misleading [letter]. *BMJ* 2006;332:1272.
- Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.
- Effets indésirables musculaires des statines. *Revue Prescrire* 2003;23:509-14.
- McGuire T, Moses G. 'Statins' and muscle symptoms. *Aust Prescriber* 2005;28:102.
- Rosuvastatine: risque rénal et rhabdomyolyses. *Revue Prescrire* 2006;26:504-5.
- Statines: pneumopathie interstitielle, dermatoses et, peut-être, troubles de l'érection. *Revue Prescrire* 2005;25:672.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. NICE 2006. [www.nice.org.uk/guidance/TA94/guidance/pdf/English](http://www.nice.org.uk/guidance/TA94/guidance/pdf/English)
- Atorvastatine, simvastatine, dans l'hypercholestérolémie de type III: préférer la simvastatine, mieux évaluée cliniquement par ailleurs. *Revue Prescrire* 2005;25:92.
- [www.dtu.ox.ac.uk](http://www.dtu.ox.ac.uk)
- Donnan PT, Donnelly L, New JP, Morris AD. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2006;29:1231-6.
- Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.

## Ajout d'insuline glargine ou de rosiglitazone à une association de médicaments en cas de diabète de type 2 ?

Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29:554-9.

Analyse : F. Nobels

## RÉSUMÉ

### Question clinique

Quelles sont, chez des patients présentant un diabète sucré de type 2, l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'insuline glargine versus rosiglitazone à une association d'une sulfonyleurée et de metformine n'assurant pas de contrôle suffisant ?

### Contexte

Lorsque la glycémie ne peut être contrôlée par l'association de metformine et d'une sulfonyleurée, l'ajout d'une injection quotidienne d'insuline à longue durée d'action est l'étape suivante<sup>1,2</sup>. Depuis l'introduction des glitazones, la poursuite d'un traitement uniquement oral est cependant possible.

### Population étudiée

Dans 42 centres états-unis, des personnes âgées de plus de 18 ans, ont été recrutées si le contrôle de leur diabète de type 2 était insuffisant (HbA<sub>1c</sub> de 7,5 à 11%) sous association de metformine (≥1 gramme) et d'un sulfamidé hypoglycémiant (≥50% de la dose maximale). Les critères d'exclusion sont : anamnèse récente d'ischémie coronarienne et d'insuffisance cardiaque, altérations de la fonction rénale et hépatique ; insensibilité à l'hypoglycémie ; abus d'alcool. Finalement, 217 patients d'un âge moyen d'environ 55 (ET 11) ans avec un IMC moyen de 34 (ET 7) kg/m<sup>2</sup> sont inclus dans l'étude. Leur diabète évoluait depuis en moyenne 8 (ET 5) ans et leur HbA<sub>1c</sub> moyenne est de 8,7 à 8,8% (ET 1,0).

