

## CONCLUSION



Les auteurs de cette méta-analyse, dans laquelle le poids d'une seule étude est très important (80%), concluent que les  $\beta_2$ -mimétiques à longue durée d'action (LABA) augmentent, versus placebo, le risque d'exacerbations sévères et même de décès chez des patients asthmatiques. Le manque de données individuelles complètes dans l'analyse rend ses résultats plus aléatoires, sur des chiffres également relativement faibles, mais un risque ne peut être exclu. Un effet protecteur des corticostéroïdes inhalés contre ce risque lié aux LABA fait l'objet de toutes les discussions. La prudence et la vigilance doivent donc être de mise sans argument actuellement suffisamment solide pour remettre en question les guides de pratique en cours. Au vu de la gravité du sujet, il est capital de pouvoir disposer rapidement d'autres études de méthodologie rigoureuse dans ce domaine.

## Références

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
2. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
3. O'Byrne PM, Adelroth E. Beta2 déjà vu. *Chest* 2006;129:3-5.
4. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Seventeen nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;17;306:1034-7.
5. Martin RM, Shakir S. Age- and gender-specific asthma death rates in patients taking long-acting beta2-agonists: prescription event monitoring pharmacovigilance studies. *Drug Saf* 2001;24:475-81.
6. Smith B, Roy A. Review: long acting beta agonists increase severe asthma exacerbations and asthma related deaths in children and adults. *Evid Based Med* 2007;12:10. Comment on Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.
7. Wolfe J, Laforce C, Friedman B, et al. Formoterol, 24 microg bid, and serious asthma exacerbations: similar rates compared with formoterol, 12 microg bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo. *Chest* 2006;129:27-38.

## La rosiglitazone peut-elle prévenir le diabète ?

The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.

Analyse : P. Van Crombrugge



## RÉSUMÉ

### Question clinique

Quelle est l'efficacité de la rosiglitazone, versus placebo, sur la survenue d'un diabète sucré de type 2 chez des patients présentant une perturbation de la glycémie à jeun ou une intolérance glucidique ?

### Contexte

Une glycémie à jeun perturbée ou une intolérance glucidique augmentent le risque de développer un diabète de type 2. L'efficacité des interventions concernant le style de vie et les médicaments (acarbose, metformine, orlistat et troglitazone) sur l'incidence du diabète dans cette population a déjà été évaluée dans différentes études<sup>1,2</sup> (voir tableau sur le site web).

### Population étudiée

Un total de 191 centres de recherche répartis dans 21 pays a recruté 24 592 adultes  $\geq 30$  ans. Critères d'inclusion : glycémie à jeun perturbée (6,1 à 7,0 mmol/l (110 à 126 mg/dl)) et glycémie deux heures après l'admini-

stration de 75 g de glucose  $< 11,1$  mmol/l ( $< 200$  mg/dl) ou intolérance glucidique (glycémie à jeun  $< 7,0$  mmol/l (126 mg/dl) et deux heures après l'administration de 75 g de glucose  $\geq 7,8$  mmol/l et  $< 11,1$  mmol/l ( $\geq 140$  et  $< 200$  mg/dl)). Les personnes ayant des antécédents de diabète sucré, d'insuffisance cardiaque ou d'intolérance aux thiazolidinediones sont exclues. L'étude inclut 5 269 personnes d'un âge moyen de 54,7 (ET 11) ans, dont 60% de femmes, avec un IMC d'environ 31 (ET 5,6). Parmi celles-ci, 57% ne présentent qu'une intolérance glucidique, 14% une perturbation de la glycémie à jeun et les autres présentent les deux perturbations.

### Méthodologie

Après une période d'inclusion de 17 jours, les patients qui ont pris  $\geq 80\%$  de la médication sont randomisés, en double aveugle, dans deux groupes : un groupe intervention qui prend quotidiennement 8 mg de rosiglitazone (n=2 635) et un groupe placebo (n=2 634). Tout au long de l'étude, les participants reçoivent des informations

répétées concernant une alimentation et un mode de vie sains. Les résultats d'une intervention avec administration de ramipril sont publiés ailleurs.

### Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est l'incidence de diabète sucré et de décès. Les critères de jugement secondaires : retour à une glycémie à jeun normale et à une tolérance glucidique normale, un critère de jugement composite d'événements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde (IM), accident vasculaire cérébral (AVC), décès cardio-vasculaire, procédures de revascularisation, insuffisance cardiaque, angor de novo, arythmies ventriculaires avec réanimation), les composants individuels de ce critère de jugement composite, des événements rénaux et la glycémie. L'analyse est faite en intention de traiter.

### Résultats

La durée médiane d'étude est de trois ans (écart de 2,5 à 4,7). Seuls 71,7% du groupe rosiglitazone et 75,1% du groupe placebo sont observants (prise  $\geq 80\%$  des médicaments) à la fin de l'étude. Un nombre significativement moindre de sujets du groupe rosiglitazone atteint le critère de jugement primaire versus groupe placebo (*voir tableau*). Cet effet n'est influencé ni par la présence ni par l'absence d'une glycémie à jeun perturbée ou d'une intolérance glucidique en début d'étude, ni par la région habitée, ni par l'ethnie, le sexe ou l'âge. L'effet est plus important chez les personnes présentant un IMC  $>28$  versus  $<28$  et un rapport taille/hanches  $>104$  versus

$<91,5$  cm. Dans le groupe rosiglitazone, 1 330 (50,5%) personnes atteignent une normoglycémie versus 798 personnes dans le groupe placebo (HR 1,71 ; IC à 95% de 1,5 à 1,87;  $p<0,0001$ ). Il n'y a pas de différence significative dans le nombre d'événements cardio-vasculaires entre le groupe rosiglitazone et le groupe placebo, sauf pour l'insuffisance cardiaque (14 patients dans le groupe rosiglitazone versus 2 dans le groupe placebo;  $p=0,01$ ). La prise de poids est majorée de 2,2 kg dans le groupe rosiglitazone en comparaison avec le groupe placebo ( $p<0,0001$ ) avec principalement une majoration du périmètre des hanches ( $p<0,0001$ ).

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des adultes présentant une glycémie à jeun perturbée ou une intolérance glucidique, l'ingestion quotidienne de 8 mg de rosiglitazone sur une période de trois ans, réduit l'incidence de diabète sucré et augmente la chance de normaliser la glycémie.

### Financement

Canadian Institutes of Health Research, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline et King Pharmaceuticals. Les sponsors faisaient partie de la commission d'experts mais n'ont pas joué de rôle dans la collecte, l'analyse et la publication des résultats.

### Conflits d'intérêt

Plusieurs auteurs ont reçu des honoraires des firmes pharmaceutiques finançant l'étude.

Tableau : Résultats pour le critère de jugement primaire (diabète et décès), survenue du diabète et de décès dans le groupe rosiglitazone et dans le groupe placebo en Rapport de Hasards (HR).

	Rosiglitazone	Placebo	HR (IC à 95%)	Valeur p
Critère primaire	306 (11,6%)	686 (26%)	0,40 (0,35 à 0,46)	$<0,0001$
Diabète	280 (10,6%)	658 (25%)	0,38 (0,33 à 0,44)	$<0,0001$
Décès	30 (1,1%)	33 (1,3%)	0,91 (0,55 à 1,49)	0,7

## DISCUSSION

### Considérations sur la méthodologie

Dans cette RCT en double aveugle, contrôlée versus placebo, c'est un critère de jugement intermédiaire, "prévention de la survenue du diabète" qui est choisi, à la place d'un critère cliniquement bien plus important "absence ou retard de la survenue de complications micro- ou macro-vasculaires". Ce dernier critère est cependant difficile à évaluer. Toutes les études antérieures concernant ce sujet ont également fait usage de ce critère de jugement intermédiaire (*voir tableau sur le site web*).

### Efficacité à long terme imprécise

Cette étude confirme à nouveau le risque élevé de développer un diabète sucré de type 2 présent chez des personnes obèses qui manifestent une perturbation de la glycémie à jeun ou une intolérance glucidique : 25% sur trois ans dans le groupe placebo. L'étude DREAM montre que la rosiglitazone freine significativement l'évolution vers un diabète de type 2 dans une proportion d'environ 60%. Les auteurs estiment que par mille

personnes traitées par la rosiglitazone durant trois ans, 144 ne présenteront pas de diabète, au prix de quatre à cinq insuffisances cardiaques. Il est impossible de dire si cet effet est persistant, ni à long terme (l'étude dure en moyenne trois ans), ni après l'arrêt de la médication. Impossible également de dire si ce bénéfice se traduira par une diminution des complications cardio-vasculaires, rénales, rétinienne ou autres causées par le diabète.

Comme pour les autres glitazones, une prise de poids était attendue (environ 2 kg). Celle-ci provient en partie d'une majoration de la masse grasseuse (à hauteur des hanches et donc moins défavorable sur le plan métabolique). L'augmentation, petite mais significative, de fréquence d'insuffisance cardiaque dans le groupe rosiglitazone est 10 fois moins importante que celle de l'étude PROactive<sup>3</sup>. Les patients inclus dans l'étude PROactive présentaient cependant un risque cardio-vasculaire nettement plus élevé que dans l'étude DREAM. Même si aucune fracture n'est mentionnée, il est important d'en parler. Un addendum de la récente étude ADOPT<sup>4</sup> rap-

porte, en effet, une augmentation significative du nombre de fractures de l'humérus, de la main et du pied, mais uniquement chez des femmes. Depuis lors, un fabricant d'une autre glitazone (la pioglitazone) a signalé un problème analogue, ce qui peut laisser présager d'un effet de classe. Des études animales suggèrent également un effet défavorable des glitazones sur le métabolisme osseux.

Il est à souligner qu'au terme de cette étude de courte durée, seuls 71,7% des sujets du groupe rosiglitazone et 75,1% de ceux du groupe placebo ont consommé au moins 80% du médicament évalué. Ceci démontre à nouveau la difficulté de motiver des personnes asymptomatiques à prendre à vie une médication préventive.

#### Autres études (voir tableau sur le site web)

La rosiglitazone peut, grâce à cette étude, rejoindre le groupe des interventions qui freinent l'évolution vers un

diabète, chez des patients qui présentent une perturbation de la glycémie à jeun ou une intolérance glucidique. La réduction de risque de 60% correspond à ce qui est obtenu avec des interventions sur le style de vie<sup>1,5</sup>. La troglitazone (depuis lors retirée du marché pour risque d'insuffisance hépatique) donne un résultat similaire à celui de cette étude<sup>6</sup>. L'efficacité de l'acarbose (un inhibiteur des alpha-glucosidases)<sup>2,7</sup> et de l'orlistat (un inhibiteur des lipases)<sup>8</sup> est plus faible que celle de la rosiglitazone. Dans la DPP<sup>9</sup> l'effet global avec metformine est moindre, mais cependant comparable, pour le sous-groupe des obèses, aux résultats observés dans DREAM. Parmi les interventions évaluées à ce jour, seuls le régime et les mesures de style de vie ont pu démontrer un effet protecteur qui s'est poursuivi durant quatre années après l'intervention.

## CONCLUSION



Cette étude montre que chez des patients obèses présentant une perturbation de la glycémie à jeun ou une intolérance glucidique, un traitement durant trois ans avec 8 mg/j de rosiglitazone peut réduire l'incidence du diabète de type 2. L'effet protecteur de la rosiglitazone ne contrebalance cependant pas l'incertitude quant à un effet protecteur persistant à long terme, le risque d'effets indésirables sévères (insuffisance cardiaque), le coût élevé et l'incertitude quant à une protection contre la survenue de complications plus tardives du diabète.

En pratique, chez des patients présentant une perturbation de la glycémie à jeun ou une intolérance glucidique, la première proposition sera une restriction calorique modérée dans le cadre d'une alimentation saine, associée à une hausse modérée des activités physiques. Un traitement médicamenteux ne sera envisagé que chez les patients à haut risque d'évolution future de leur intolérance glucidique. La metformine et l'acarbose sont le premier choix en raison de leur sécurité plus importante.

## Références

1. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):45-7.
2. Vermeire E. Une stratégie pharmacologique préventive du diabète de type 2. *MinervaF* 2003;2(4):67-8.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
5. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
6. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54:1150-6.
7. Chiasson J-L, Josse RG, Hanefeld M, et al, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
8. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

## Noms de marque

Acarbose: Glucobay®  
 Metformine: Glucophage®  
 Orlistat: Xenical®  
 Pioglitazone: Actos®  
 Rosiglitazone: Avandia®