

## Glitazones dans le diabète de type 2 : bénéfiques cardiovasculaires ?

**Mots clés :**

DT2  
glitazone  
antidiabétique oral  
essai  
contrôlé  
cardiovasculaire  
risque

Les glitazones ont l'AMM dans le diabète de type 2 (DT2) en monothérapie de seconde ligne ou en association avec un autre antidiabétique oral (ADO). Ils sont efficaces sur l'équilibre glycémique ; leur action sur les facteurs de risque (TA, lipides) est objet de controverses ; ils entraînent une prise de poids, des oedèmes et des insuffisances cardiaques. On ne connaît pas leur influence sur la morbidité et mortalité cardiovasculaire. En attendant les résultats des études en cours, on peut les considérer comme une alternative modérément efficace et coûteuse aux autres ADO<sup>1</sup>, ou comme ayant une balance bénéfique/risque trop mal établie pour justifier leur usage<sup>2</sup>. Une étude récente<sup>3</sup> et les commentaires<sup>4,5</sup> qui l'ont accompagné montrent que la question est encore mal résolue.

### Un grand essai international multicentrique<sup>3</sup>

PROactive a recruté entre 2001 et 2002, dans 321 centres de 19 pays européens, 5238 patients, âgés de 35 à 75 ans, porteurs d'un DT2 mal équilibré malgré régime et ADO, ayant déjà présenté un ou plusieurs épisodes cardiovasculaires documentés. Après randomisation, les patients recevaient, en plus de leur traitement habituel, soit pioglitazone, soit placebo.

Le critère d'évaluation principal était composite (mortalité toute cause, infarctus myocardique non mortel, AVC, épisode coronarien aigu, procédures de revascularisation coronaire ou des membres). Les critères secondaires étaient cliniques : premier événement coronarien ou vasculaire cérébral, morts cardiovasculaires.

Après un suivi moyen de 34,5 mois, 19,7% du groupe pioglitazone et 21,7% du groupe placebo avaient eu un événement du critère principal, la différence n'étant pas significative (HR 0,90, IC 0,80-1,02, p=0,095). Pour le critère secondaire, la réduction était significative : 11,5% vs 13,5% (HR 0,84, IC 0,72-0,98, p=0,027). Dans le groupe pioglitazone, le contrôle glycémique était meilleur, et malgré une augmentation du LDL, le rapport LDL/HDL était amélioré. Parmi les effets secondaires, on notait une insuffisance cardiaque chez 11% du groupe pioglitazone et 8% du groupe placebo, et des oedèmes sans insuffisance cardiaque chez 21,5% vs 13%.

Les auteurs concluent que la pioglitazone chez les DT2 à haut risque cardiovasculaire améliore le devenir cardiovasculaire, et réduit le besoin d'insulinothérapie.

Cette étude apporte des données nouvelles : des bonnes, des mauvaises, et des incertitudes<sup>5</sup>.

Elle pose d'abord la question d'un possible conflit d'intérêt ; elle avait, comme c'est le cas de nombreuses études d'intervention, une sponsorship industrielle ; mais elle comprenait dans son comité exécutif deux représentants des sponsors, ce qui introduit un premier biais. Au-delà des limites méthodologiques, souvent difficiles pour le praticien, la question essentielle porte sur l'analyse bénéfique/risque, trop souvent ignorée : on peut retenir ici la signification statistique limite des bénéfices et le rapport bénéfique/risque encore incertain.

L'ensemble paraît justifier une attitude d'expectative ou d'utilisation prudente : l'étude n'est pas suffisamment probante pour modifier les attitudes réservées signalées en introduction. Espérons que les études en cours apporteront des données plus solides.

### Des commentaires.

#### Des limites méthodologiques

Pour un auteur<sup>4</sup>, des éléments méthodologiques rendent les conclusions « peu sûres » : choix de critères composites trop disparates, résultats du critère principal non statistiquement significatifs, critère secondaire sans puissance statistique suffisante pour que les conclusions tirées soient probantes. Pour un autre<sup>5</sup>, l'inclusion dans le critère composite de procédures, moins sensibles et spécifiques que les critères cliniques peut expliquer les résultats incertains. Il regrette par ailleurs l'arrêt prématuré de l'étude initialement prévue pour 48 mois.

#### Un rapport bénéfique/risque incertain<sup>5</sup>

Dans l'éditorial accompagnant la publication de l'étude<sup>5</sup>, l'auteur fait une analyse bénéfique/risque. Il reconnaît le bénéfice sur la mortalité, les infarctus du myocarde et les AVC, avec une réduction du risque de 16% environ. Mais il souligne l'incidence des insuffisances cardiaques et des oedèmes deux fois plus grande que la réduction des événements cardiovasculaires, ainsi que la prise de poids plus élevée qu'avec tous les autres traitements, y compris l'insuline.

L'auteur souligne les incertitudes persistantes : quel est le pronostic de cette insuffisance cardiaque ? Qui est à plus grand risque de développer des oedèmes et de développer une insuffisance cardiaque ? Est-il sûr d'associer insuline et pioglitazone ? Comment la pioglitazone réduit-elle les événements cardiovasculaires ?

#### Références :

- 1 - Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1106-18.
- 2 - Prescrire rédaction. Glitazone+antidiabétique oral : des associations encore trop mal évaluées. *Rev Prescrire.* 2005;260:245-53.
- 3 - Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study : an randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1279-89.
- 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 - Yki-Järvinen H. The PRO active study : some answers, many questions. *Lancet.* 2005;366: 1241-2.