

Quelle est la place de la pioglitazone dans la stratégie thérapeutique des patients diabétiques de type 2 à très haut risque cardiovasculaire ?

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.

Prévention des évènements macrovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 dans l'étude ProActive : essai contrôlé randomisé.

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA & al.

Lancet 2005;366:1379-89.

Contexte. Les patients diabétiques de type 2 ont un risque élevé (1) d'infarctus du myocarde (IdM) et à un moindre degré d'accident vasculaire cérébral (AVC). Des données pharmacologiques ont suggéré que les glitazones avaient des effets métaboliques (glucidiques et lipidiques) susceptibles de réduire les complications cardiovasculaires chez ces patients (2). Cependant, aucun essai n'a été publié sur l'efficacité clinique d'une glitazone chez les patients diabétiques de type 2.

Question. Quel est l'impact de la pioglitazone, associée aux médicaments antidiabétiques, sur la morbidité cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire ?

Objectif. Evaluer l'efficacité clinique et la tolérance de la pioglitazone en prévention des évènements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque, non contrôlés par leur traitement.

Population étudiée. 5 238 patients diabétiques de type 2, âgés de 35 à 75 ans, ayant des antécédents cliniques de macro-angiopathie, avec une HbA1c non contrôlée par le traitement médicamenteux. Les patients ont été suivis dans 321 centres : médecine générale ambulatoire, services hospitaliers de diabétologie et de cardiologie dans 19 pays européens.

Méthode. Essai contrôlé randomisé en double insu *versus* placebo d'une durée de 3 ans. Tous les patients inclus avaient des antécédents d'évènements cliniques liés à la macro-angiopathie diabétique et une HbA1c > 6,5% sous traitement. Ils ont été randomisés pour recevoir 15 à 45 mg titrés de pioglitazone ajoutée à leur traitement quotidien (n = 2 605), ou un placebo (n = 2 633).

Le critère d'évaluation principal était composite : décès toutes causes, IdM non fatals (y compris les silencieux), syndromes coronariens aigus, AVC, procédures interventionnelles coronariennes et périphériques (chirurgie ou dilatation), et amputations en amont de la cheville.

Le "*principal critère secondaire*" (défini en cours d'étude mais avant la levée de l'aveugle) était la somme des décès (quelle qu'en soit la cause), des IdM non silencieux et des AVC.

Résultats. Les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patients dans les deux groupes étaient comparables à l'inclusion : âge moyen 62 ans, ancienneté connue du diabète 8 ans, IMC 31 kg/m², HTA 75%, antécédents coronariens 48%, AVC 19%, artérite 19%.

62% des patients étaient sous metformine ou sulfamide, seul ou en association. 30% étaient sous insuline en association. 91% des patients sous pioglitazone ont atteint la dose de 45 mg/j. Deux patients ont été perdus de vue.

Sur le critère principal, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes sur l'ensemble des 7 composants du critère principal : 514 (19,7%) évènements dans le groupe pioglitazone *vs* 572 (21,7%) dans le groupe placebo : OR = 0,90 ; IC95 = 0,80-1,02, *p* = 0,07.

Sur le principal critère secondaire, il y a eu une différence significative entre les deux groupes en faveur de la pioglitazone : 301 (11,6%) évènements dans le groupe pioglitazone, *vs* 358 (13,6%) dans le groupe placebo : OR = 0,84 ; IC95 = 0,72-0,98, *p* = 0,027. Il faut traiter 14 patients pendant 3 ans (NNT) pour éviter un des évènements du principal critère secondaire.

Le nombre de patients nécessitant un passage à l'insuline a été réduit de 53% dans le groupe pioglitazone : 183 *vs* 362; OR = 0,47 ; IC95 = 0,39-0,56, *p* < 0,001. L'association glitazone-insuline est contre-indiquée en France mais pas aux Etats-Unis.

Tolérance. Il y a eu davantage de notifications d'insuffisance cardiaque, avec ou sans hospitalisation, dans le groupe pioglitazone que dans le groupe placebo : 281 patients (11%) *vs* 198 (8%), *p* < 0,001, mais pas de différence de mortalité liée à l'insuffisance cardiaque. Il faut traiter 14 patients pendant 3 ans (NNH) pour observer un évènement insuffisance cardiaque avec ou sans hospitalisation.

Il y a eu significativement davantage d'hypoglycémies courantes dans le groupe pioglitazone *vs* placebo, alors que les instaurations d'insulinothérapie ont été plus fréquentes dans le groupe placebo. Enfin, le poids a augmenté en moyenne de 3,6 kg dans le groupe pioglitazone alors qu'il a diminué de 0,4 kg dans le groupe placebo ; $p < 0,001$.

Résultat principal. La pioglitazone à la dose de 45 mg/j, réduit l'incidence des événements cliniques (décès, infarctus du myocarde et AVC) chez les patients diabétiques de type 2 à très haut risque cardiovasculaire non contrôlés par leur traitement médicamenteux, au prix d'une augmentation significative des événements "insuffisance cardiaque" avec ou sans hospitalisation.

Commentaires. La publication de cette étude "courageuse" a provoqué de nombreux commentaires et controverses dans les revues internationales spécialisées et généralistes (3). ProActive est la première vraie étude randomisée contrôlée en double insu concernant les patients diabétiques de type 2 à très haut risque cardiovasculaire (13,6% d'événements cliniques spontanés dans le groupe placebo, soit un risque cardiovasculaire estimé à 41% à dix ans). Même si le programme UKPDS (4) est la référence habituelle (et déjà ancienne) de la diabétologie, il faut rappeler que ces études étaient randomisées mais en ouvert, versus la prise en charge diététique seule, chez des patients ayant un diabète moins sévère et plus récent et dont la moitié a changé de groupe en cours d'étude.

Le premier commentaire concerne l'apparition du "principal critère secondaire", en cours d'étude mais avant la levée de l'aveugle. Les méthodologistes purs et durs ont critiqué cette décision au titre de la rigueur scientifique, alors que les cliniciens ont considéré qu'un critère décès, ou IdM ou AVC était pertinent car plus objectif que les procédures interventionnelles coronariennes ou périphériques (incluses dans le critère principal initial) qui sont davantage "pratiquées dépendantes".

Le second commentaire concerne le rapport bénéfice/risque de la pioglitazone observé dans une population à très haut risque cardiovasculaire. D'un point de vue objectif, ProActive montre qu'il faut traiter 14 patients pendant trois ans pour éviter un événement décès ou thrombose artérielle, alors qu'il faut traiter 14 patients pendant 3 ans pour observer un événement "insuffisance cardiaque" hospitalisé ou non. Quantitativement, il y a match nul, mais qualitativement le décès, l'infarctus ou l'AVC sont des événements définitifs (lésionnels), alors que l'insuffisance cardiaque est un événement réversible avec un pronostic péjoratif à moyen terme. Le taux notable d'insuffisance cardiaque (11%) dans cette étude est lié aux caractéristiques de la population incluse qui comptait presque 50% de patients avec antécédent d'infarctus.

Comment tirer parti des résultats de cette étude en pratique courante ? Il peut être licite d'ajouter de la pioglitazone à un patient diabétique de type 2 à très haut risque cardiovasculaire non contrôlé par un traitement médicamenteux à dose maximale tolérée, mais en s'assurant par un examen clinique soigneux et une échocardiographie qu'il n'est pas à risque de développer une insuffisance cardiaque, et en le surveillant de très près.

Denis Pouchain
UFR Paris Ile de France Ouest

Références.

1. Khaw K-T, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322:15-18.
2. Pftzner A, Marx N, L'bben G et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from Glycaemic control: results from the Pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1925-31.
3. Yki-Jarvinen H. The ProActive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005;366:1241-2.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

Mots-clés : Diabète de type 2, pioglitazone, rapport bénéfice / risque