

## Synthèse pour la pratique

# Approche factuelle puis pragmatique des données scientifiques récentes sur les glitazones dans le traitement des patients diabétiques de type 2

Denis Pouchain<sup>1</sup>

exercer 2008;81:52-8.

dpouchain@wanadoo.fr

## Mots-clés

Diabète de type 2

Glitazones

Stratégie thérapeutique

1. UFR Paris Île-de-France Ouest

## Introduction

Les glitazones sont des antidiabétiques oraux indiqués dans le traitement du diabète de type 2 (DT2) à différents stades de son évolution et de la stratégie thérapeutique. En France, les deux glitazones disponibles, rosiglitazone (RSG) et pioglitazone (PGZ), ont les mêmes indications remboursables.

### En monothérapie :

- chez les patients en surcharge pondérale quand la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée.

### En bithérapie :

- en association avec la metformine quand elle ne permet pas un contrôle suffisant du diabète, en particulier chez les sujets en surcharge pondérale ;
- en association avec un sulfamide hypoglycémiant quand il ne permet pas un contrôle suffisant du diabète ET que la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée.

### En trithérapie :

- avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients en surpoids insuffisamment contrôlés.

Les deux glitazones sont contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque quel que soit le stade.

Elles ont aussi des différences :

- la pioglitazone a une indication particulière en association avec l'insuline chez les patients insuffisamment

contrôlés (quand la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée), alors que l'association insuline + rosiglitazone est contre-indiquée ;

- dans le chapitre effets indésirables du résumé des caractéristiques de la rosiglitazone, l'ischémie coronaire est consignée comme fréquente ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) alors que cette mention ne figure pas dans le résumé de la pioglitazone. Les dernières mises au point des agences sanitaires contre-indiquent quasiment la rosiglitazone en cas de maladie ou d'antécédents ischémiques.

L'objectif principal d'un antidiabétique oral est de réduire les événements cliniques micro-angiopathiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macro-angiopathiques (événements cardiovasculaires ischémiques) qui sont les complications les plus fréquentes de la maladie. Cependant, toutes les études ayant abouti à une autorisation de mise sur le marché (AMM), et à un remboursement, avaient comme critère de jugement principal l'HbA1c (critère de substitution) que les glitazones réduisent d'environ 1 %.

À l'exception de l'étude PROactive qui concernait une population diabétique de prévention secondaire<sup>1</sup>, aucun essai randomisé contrôlé en double insu (y compris UKPDS) n'a été publié avec, comme critère de jugement principal, l'efficacité d'un antidiabétique sur les événements cliniques ischémiques.

## Les données sur la rosiglitazone

### La méta-analyse de Nissen

Cette méta-analyse a mis le feu dans le monde de la diabétologie. Elle était composée de 42 essais contrôlés randomisés (dont 4 en ouvert) d'une durée minimum de 24 semaines et comparait la rosiglitazone à un placebo ou à un autre antidiabétique oral<sup>2</sup>. Ces essais ont répertorié (sans adjudication) les infarctus du myocarde (IdM) et les décès cardiovasculaires (décès CV) qui ont été choisis comme critères de jugement principaux. L'effectif de la méta-analyse comprenait 15 556 patients dans le groupe RSG et 12 277 dans le groupe des comparateurs. Les patients étaient âgés de 57 ans en moyenne et avaient une HbA1c = 8,2 % à l'inclusion dans les deux groupes. Les études qui n'avaient observé aucun événement clinique ont été écartées de l'analyse finale.

### Résultats

D'après les données contenues dans l'article (tableau 1) :

- pour les IdM, le risque absolu dans chaque groupe n'est pas précisé. En le calculant à partir des données présentées, il était de 0,0064 dans le groupe RSG et de 0,0062 dans le groupe comparateurs (différence absolue = 0,0002). Sur ces bases, l'augmentation

	RSG n = 14 371	Témoins n = 11 634	Odds ratio	IC95 %	p
IdM (%)	0,0064	0,0062	1,43	1,03-1,98	0,03
Décès CV (%)	0,0038	0,0024	1,64	0,98-2,74	0,06

Tableau 1. Méta-analyse de Nissen : risques absolus et relatifs d'IdM et de décès CV

relative du risque (ARR) était de 1,43 (IC95 = 1,03-1,98 ;  $p = 0,03$ ) dans le groupe RSG ;

- pour les décès CV, l'ARR était non significative : odds ratio (OR) = 1,64 (IC95 = 0,98-2,74 ;  $p = 0,06$ ).

En résumé, dans cette méta-analyse, la rosiglitazone augmente significativement le risque relatif d'IdM de 40 % pour un risque absolu minuscule.

### Commentaires

La méta-analyse de Nissen a des limites :

- aucune des études incluses n'était conçue pour évaluer et comparer les IdM et les décès CV ;
- la méta-analyse n'a pas été faite sur des données individuelles et les 42 études étaient très hétérogènes en termes de profil de patients inclus ;
- mis à part dans l'étude DREAM, aucun des essais ne prévoyait une adjudication des événements, ce qui fait que la probabilité d'erreurs de diagnostic pour les IdM et de classification pour les décès CV n'est pas nulle ;
- les études n'ayant rapporté aucun événement ischémique ont été écartées de l'analyse finale, ce qui augmente le risque absolu dans les deux groupes et modifie la différence observée et l'odds ratio ;
- le très faible nombre d'événements dans chaque groupe (86/14 371 dans le groupe RSG *versus* 72/11 634 dans le groupe comparateurs) aboutit à la comparaison de deux risques microscopiques. Malgré le test statistique

(discuté) dont le résultat est significatif, la probabilité que la différence observée soit liée au hasard n'est pas nulle.

Malgré ces réserves, et même si la différence absolue sur les IdM est extrêmement faible (14 IdM en plus dans une population de près de 28 000 patients), quand elle est appliquée à une très large population exposée à la RSG, elle aboutit à une augmentation non négligeable des IdM en termes de santé des populations.

### La méta-analyse de la FDA

La Food and Drug Administration a entrepris une autre méta-analyse sur 42 essais, tous en double insu *versus* placebo ou comparateurs actifs, regroupant 14 237 patients. Trente-huit de ces essais avaient une durée de 6 mois. Cette méta-analyse diffère de la précédente par 14 de ses essais. Elle combinait des essais en monothérapie, en bithérapie et en *add-on*, et 3 essais chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Elle était basée sur les données individuelles des patients et utilisait des critères de jugement différents de celle de Nissen :

- ensemble des événements ischémiques coronariens sévères et non sévères ;
- événements ischémiques sévères uniquement ;
- critère associant IdM, décès CV, et accident vasculaire cérébral (AVC).

	RSG n = 8 604	Témoins n = 5 633	Odds ratio	IC95 %	p
Tout événement ischémique	2,0	1,5	1,4	1,1-1,8	0,02
Ischémie sévère	1,0	0,8	1,4	1,0-2,1	0,06
Décès CV, IdM, AVC	0,73	0,67	1,2	0,7-1,8	0,40

Tableau 2. Méta-analyse de la FDA : risques absolus et relatifs des événements ischémiques et des décès CV

Les études retenues dans cette méta-analyse ne prévoyaient pas d'adjudication des événements cliniques qui ont été évalués post hoc.

### Résultats

Sur la totalité des événements ischémiques coronariens (sévéres et non sévéres), le risque absolu était de 2 % dans le groupe RSG et de 1,5 % dans le groupe comparateurs : augmentation du risque absolu (ARA) = 0,5 %, aboutissant à un OR = 1,40 (IC95 = 1,1-1,8 ;  $p = 0,02$ ) dans le groupe RSG (tableau 2).

Sur les événements ischémiques coronariens sévéres, l'augmentation relative du risque était non significative : OR = 1,44 (IC95 = 1,0-2,1 ;  $p = 0,06$ ). Sur le critère composite (IdM, décès CV et AVC), l'augmentation relative du risque était non significative avec un OR = 1,2 (IC95 = 0,7-1,8 ;  $p = 0,40$ ).

Enfin, il y avait une augmentation significative des événements ischémiques dans le groupe RSG *versus* placebo, mais pas dans les études *versus* comparateurs actifs (metformine et/ou sulfamides) : OR = 1,0 (IC95 = 0,5-2,0 ;  $p = 0,30$ ).

En résumé, cette méta-analyse montre une augmentation des événements ischémiques coronariens liés à la RSG du même ordre que celle observée dans le travail de Nissen, avec des risques absolus plus élevés mais toujours faibles.

### Commentaires

Cette méta-analyse est difficile à évaluer car elle n'a pas été publiée ailleurs que sur le site de la FDA où elle est présentée sous forme de diaporama et non sous forme d'article<sup>3</sup>. Une courte « perspective » a été publiée par Rosen qui présidait le comité d'évaluation de la rosiglitazone au sein de la FDA<sup>4</sup>. Il y explique qu'il est temps d'évaluer les antidiabétiques oraux sur des critères cliniques et non biologiques. Il indique que les travaux de son comité aboutiront à une modification des précautions d'emploi et des contre-indications de la rosiglitazone. Enfin, il argumente le non-retrait du marché de la rosiglitazone sur les résultats de l'étude ADOPT<sup>5</sup> qui n'a pas montré de différence sur les

événements ischémiques coronariens *versus* metformine et glyburide. ADOPT est un essai contrôlé randomisé qui comparait ces trois médicaments chez des diabétiques naïfs de traitement mais sur un critère de substitution (HbA1c). Cette étude n'était pas configurée pour évaluer les événements cliniques qui, de plus, n'étaient pas adjudiés.

L'autre argument est l'analyse intermédiaire de l'étude RECORD (en cours) qui compare la rosiglitazone à la metformine et au glyburide chez les patients en échec de monothérapie<sup>6</sup>. Ses critères de jugement sont les décès et les hospitalisations pour cause cardiovasculaire. L'analyse intermédiaire n'a pas montré de différence sur ces deux critères, mais elle n'est qu'intermédiaire. Compte tenu du nombre d'événements observés dans RECORD à mi-parcours, il est probable qu'elle ne répondra pas à ses objectifs. Enfin, le dernier argument de non-retrait repose sur les statistiques observationnelles de deux importantes *Health maintenance organisations* (HMO) américaines qui ne montrent pas de surrisque avec la RSG. Le niveau de preuve de ces dernières données est faible.

Pour revenir à la méta-analyse de la FDA, la majorité des études retenues était de courte durée au regard de la durée de la maladie diabétique. Les événements cliniques n'étaient pas adjudiés. La probabilité d'erreurs de diagnostic ou de classification n'est donc pas nulle.

Comme dans l'étude de Nissen, le risque absolu dans chaque groupe est faible (2 % *versus* 1,5 %) avec une augmentation du risque absolu de 0,5 %. Là encore, appliqué à une très large population, ce surrisque aboutit à une augmentation sensible de l'incidence des événements coronariens ischémiques en termes de santé des populations.

### La méta-analyse de Singh

La particularité de cette méta-analyse<sup>7</sup> est qu'elle s'est intéressée exclusivement aux études ayant duré au moins 1 an. Les études retenues devaient être

	RSG n = 6 421	Témoins n = 7 870	Odds ratio	IC95 %	p
IdM	1,50	1,05	1,42	1,06-1,91	0,02
Insuffisance cardiaque	1,60	0,78	2,09	1,52-2,88	0,001
Décès CV	0,91	0,91	0,90	0,63-1,26	0,53

Tableau 3. Méta-analyse de Singh : risques absolus et relatifs d'IdM, d'insuffisance cardiaque et de décès CV

contrôlées, randomisées, et avoir répertorié les événements cardiovasculaires. Les critères de jugement étaient l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire. Sur 140 études éligibles, 4 ont été retenues (dont 3 *versus* comparateurs actifs) regroupant 14 291 patients (6 421 sous RSG et 7 870 sous comparateurs).

### Résultats

Le risque absolu sur le critère de jugement IdM était de 1,5 % dans le groupe RSG *versus* 1 % dans le groupe comparateurs avec un OR = 1,42 (IC95 = 1,06-1,91 ; *p* = 0,02). Le nombre de patients à traiter pendant un an pour observer un infarctus ou *number needed to harm* (NNH) était de 822 sur la population à risque le plus faible.

Sur le critère insuffisance cardiaque : OR = 2,09 (IC95 = 1,52-2,88 ; *p* < 0,001) dans le groupe rosiglitazone (NNH = 383 dans la population à risque le plus faible). Sur le critère mortalité cardiovasculaire : OR = 0,90 (IC95 = 0,63-1,26 ; *p* = 0,53), il n'y avait pas de différence sur la mortalité totale (tableau 3).

### Commentaires

Cette méta-analyse a l'avantage d'avoir inclus des études de plus longue durée et la majorité des événements étaient adjudiés. Méthodologiquement, c'est la méta-analyse la plus robuste. L'augmentation du risque sur les événements coronariens est du même ordre de grandeur que celle des deux autres méta-analyses (+ 40 %).

En résumé, et bien qu'elles soient de valeur différente, les trois méta-analyses concluent toutes à une augmentation du risque ischémique de

la rosiglitazone avec un odds ratio du même ordre de grandeur.

### Position des autorités réglementaires

Les autorités sanitaires européennes, américaines et canadiennes ont pris des mesures récentes en modifiant leurs résumés des caractéristiques de la rosiglitazone.

En Europe, la rosiglitazone était contre-indiquée chez tous les patients insuffisants cardiaques quel que soit le stade NYHA. Une nouvelle mention précise qu'il est nécessaire d'utiliser la rosiglitazone avec précaution après en avoir rigoureusement évalué le risque chez les patients coronariens ou ayant des antécédents ischémiques.

Aux États-Unis, la FDA a recommandé (« *black-box* ») aux médecins et aux diabétiques coronariens ou à haut risque CV prenant de la rosiglitazone, de réévaluer les différentes options thérapeutiques des médicaments antidiabétiques. De leur côté, les médecins ont été invités à un suivi précautionneux des patients à haut risque CV prenant de la rosiglitazone.

### Les données sur la pioglitazone

En France, les AMM de la pioglitazone ont été obtenues avec des essais ayant l'HbA1c comme critère de jugement principal. Par ailleurs, la PGZ est la seule glitazone (et le seul antidiabétique oral) qui dispose d'un essai contrôlé randomisé en double insu avec les événements ischémiques comme critère de jugement principal<sup>1</sup>.

## L'étude PROactive

PROactive est un essai contrôlé randomisé de prévention secondaire ayant inclus 5 238 patients diabétiques de type 2, mal contrôlés par leur traitement antidiabétique ( $HbA_{1c} > 6,5\%$ ), et ayant tous des antécédents d'événements cliniques macro-angiopathiques (50 % d'antécédents d'IdM). Les patients ayant une insuffisance cardiaque au stade II NYHA n'ont pas été inclus. La pioglitazone et le placebo ont été administrés en *add-on* au traitement préalable des patients. Le critère de jugement principal était composite et hétérogène : 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'insu) était la somme des décès (quelle qu'en soit la cause), des IdM symptomatiques et des AVC.

### Résultats

**Sur le critère principal**, il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes : 514 (19,7 %) événements dans le groupe PGZ *versus* 572 (21,7 %) dans le groupe placebo : réduction du risque absolu = 2 %, OR = 0,90 (IC95 = 0,80-1,02 ;  $p = 0,095$ ).

**Sur le principal critère secondaire**, il y a eu une différence en faveur de la pioglitazone : 301 (11,6 %) événements *versus* 358 (13,6 %) : RRA = 2 %, OR = 0,84 (IC95 = 0,72-0,98 ;  $p = 0,027$ ).

En termes de tolérance, il y a eu davantage de notifications d'insuffisance cardiaque, avec ou sans hospitalisation (événements non adjudiqués), dans le groupe pioglitazone : 281 patients (11 %) *versus* 198 (8 %), ARA = 3 %, OR = 0,43 (IC95 = 0,21-0,70 ;  $p < 0,001$ , NNH = 21-59), mais pas de différence de mortalité liée à l'insuffisance cardiaque (événements adjudiqués). Enfin, le poids des patients 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 ( $p < 0,001$ ).

	PGZ n = 8 554	Témoins n = 7 836	Odds ratio	IC95 %	p
Décès/IdM/AVC	4,38	5,74	0,82	0,72-0,94	0,005*
IC sévère	2,34	1,77	1,41	1,14-1,76	0,002
Décès liés à l'IC	4,22	4,10	1,11	0,96-1,29	0,17

Tableau 4. Méta-analyse de Lincoff : risques absolus et relatifs sur le critère principal et l'insuffisance cardiaque (\*ns sans PROactive)

### Commentaires

Cette étude a été l'objet de critiques méthodologiques : création du principal critère secondaire en cours d'étude (mais avant la levée de l'insu), et d'une analyse de la balance bénéfique ischémique/risque insuffisance cardiaque en défaveur de la pioglitazone<sup>8</sup>. Elle n'a pas permis d'aboutir à une indication d'AMM chez les patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire mal contrôlés par leur traitement habituel. Cependant, même non significatifs sur le critère principal, les résultats montrent que la PGZ n'augmente pas le risque ischémique.

Depuis sa publication, deux analyses en sous-groupes prévues dans le protocole ont été publiées. La première dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents d'IdM. Elle a montré une réduction significative de la récurrence des IdM ( $p = 0,045$ ) et des syndromes coronariens aigus dans le groupe pioglitazone ( $p = 0,035$ ).

La seconde dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents d'AVC<sup>10</sup>. Elle a montré une réduction significative des récurrences d'AVC fatals et non fatals : OR = 0,53 (IC95 = 0,34-0,85 ;  $p = 0,008$ ).

### La méta-analyse de Lincoff

Pour cette méta-analyse<sup>11</sup>, les données nécessaires ont été transférées de la firme vers les auteurs (même équipe que la méta-analyse de Nissen), pour une analyse indépendante sur données individuelles. Pour être sélectionnées, les études devaient être randomisées et contrôlées *versus* placebo ou comparateurs actifs, et avoir répertorié les événements cardiovasculaires. Le critère de

jugement principal était composite associant les décès, les IdM et les AVC (même critère que le « principal critère secondaire » de PROactive). Les études n'étaient pas conçues pour évaluer les événements ischémiques qui n'étaient pas adjudiqués sauf dans PROactive. Sur 41 études disponibles, 19 ont été retenues (dont PROactive), regroupant 16 390 patients équitablement répartis entre le groupe PGZ et le groupe témoins. Les études avaient une durée de 4 mois à 3,5 ans.

### Résultats

Sur le critère de jugement principal, la réduction du risque absolu était de 1,3 % dans le groupe PGZ *versus* comparateurs (tableau 4). La réduction du risque relatif en faveur de la PGZ était significative : OR = 0,82 (IC95 = 0,72-0,94 ;  $p = 0,005$ ). Cependant, sur chacun des composants du critère principal composite, la différence n'était pas significative. Par ailleurs, en excluant PROactive, la différence n'était plus significative : OR = 0,75 (IC95 = 0,55-1,02) alors que, dans PROactive, la différence en faveur de la pioglitazone était significative sur ce critère : OR = 0,84 (IC95 = 0,72-0,98).

En résumé, cette méta-analyse a montré une réduction du risque sur le critère principal de jugement de nature ischémique essentiellement liée aux résultats observés dans PROactive.

En termes de tolérance, l'incidence des insuffisances cardiaques a été significativement plus élevée dans le groupe PGZ : OR = 1,41 (IC95 = 1,14-1,76 ;  $p = 0,002$ ). L'augmentation du risque absolu était de 0,5 % (2,3 % *vs* 1,8 %). Il n'y a pas eu de surmortalité liée à l'insuffisance cardiaque ( $p = 0,38$ ).

## Commentaires

Cette méta-analyse diffère de celles concernant la RSG en montrant un bénéfice en termes d'événements ischémiques par rapport au placebo mais pas par rapport aux comparateurs actifs. Elle va dans le même sens que PROactive. Elle permet de différencier les deux glitazones sur le critère « événements ischémiques » sans se démarquer du risque insuffisance cardiaque par rapport à la RSG. Ses limites méthodologiques sont les mêmes que celles des autres méta-analyses. Les distinctions entre les deux glitazones pourraient s'expliquer par leurs effets métaboliques différents.

## La méta-analyse de Lago

Ce travail<sup>12</sup> s'est intéressé aux effets des deux glitazones (poolées et séparément) uniquement sur le risque d'insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaire chez les patients prédiabétiques et diabétiques de type 2. Pour être retenus, les essais devaient être randomisés contrôlés *versus* placebo ou comparateurs actifs, et reporter la fréquence des événements insuffisance cardiaque et décès CV. Sur les 661 articles éligibles, 7 répondaient aux critères d'inclusion regroupant 20 191 patients équitablement répartis entre les deux groupes (9 360 patients dans le groupe des glitazones et 10 831 dans le groupe comparateurs). La durée des études variait de 12 à 48 mois. Dans ces études, presque tous les événements étaient adjudiqués.

## Résultats

Toutes thiazolidinediones (TZD) confondues (tableau 5), le risque d'insuffisance cardiaque était significativement plus élevé dans le groupe glitazones :

	TZD n = 9 360	Témoins n = 10 831	Odds ratio	IC95 %	p
I. Cardiaque	2,28	1,34	1,72	(1,21-2,42)	0,002
Décès CV	0,71	0,62	0,93	(0,67-1,29)	ns

Tableau 5. Méta-analyse de Lago : risques relatifs d'insuffisance cardiaque et de décès CV

OR = 1,72 (IC95 = 1,21-2,42 ;  $p = 0,002$ ) avec une augmentation du risque absolu de 0,9 % (2,3 % *versus* 1,4 %). Le risque de décès CV n'était pas significativement différent : OR = 0,93 (IC95 = 0,67-1,29 ;  $p = 0,68$ ).

Pour la rosiglitazone, il y avait un surrisque d'insuffisance cardiaque : OR = 2,18 (IC95 = 1,44-3,32 ;  $p = 0,0003$ ), sans surrisque de mortalité CV : OR = 0,91 (IC95 = 0,63-1,32 ;  $p = 0,63$ ).

Pour la pioglitazone, il y avait un surrisque d'insuffisance cardiaque : OR = 1,32 (IC95 = 1,04-1,68 ;  $p = 0,02$ ), sans surrisque de décès CV : OR = 1,01 (IC95 = 0,51-2,01 ;  $p = 0,98$ ).

Il est impossible de comparer les deux glitazones, dans la mesure où les populations étudiées ne sont pas identiques.

## Commentaires

Cette méta-analyse confirme le surrisque d'insuffisance cardiaque lié aux glitazones, sans augmentation de la mortalité. Le surrisque de la rosiglitazone semble supérieur à celui de la pioglitazone, mais les résultats statistiques ne permettent pas de différencier clairement les deux. Ces données argumentent la contre-indication européenne des glitazones chez tous les patients insuffisants cardiaques, quel que soit le stade NYHA.

## Position des autorités réglementaires

La synthèse des données sur le risque d'insuffisance cardiaque des glitazones a amené les autorités sanitaires américaines à contre-indiquer les glitazones chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques aux stades III et IV NYHA. En Europe, les glitazones étaient déjà contre-indiquées chez les patients diabétiques insuffisants cardiaques, quel que soit le stade NYHA.

Par ailleurs, les autorités sanitaires européennes et américaines ont mentionné le risque ischémique coronarien dans leurs résumés des caractéristiques des produits pour la rosiglitazone et pas pour la pioglitazone.

## Place des glitazones en pratique quotidienne

Comment s'y retrouver dans ce dédale d'actualités denses et complexes afin de transférer les données scientifiques concernant les glitazones dans la décision thérapeutique au quotidien ? Le moyen le moins inconfortable consiste à trouver un chemin calé entre les AMM de ces médicaments, les recommandations<sup>13</sup> pour la pratique clinique (RPC) et les données de la science, référentiels qui ne sont pas parfaitement concordants et non intégrés dans les recommandations.

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive et, quelle que soit la stratégie thérapeutique, l'HbA1c augmente plus ou moins rapidement au fil du temps. Cette évolution aboutit à des modifications du traitement médicamenteux associant les médicaments antidiabétiques entre eux, et aux autres médicaments de prévention cardiovasculaire dans la majorité des cas.

## En monothérapie

Le choix de première intention est la metformine. Cette option est partagée par tout le monde bien que les preuves d'efficacité clinique de la metformine en termes de prévention macro-angiopathique soient ténues. Elles sont basées sur une seule étude randomisée contrôlée en ouvert<sup>15</sup>, ayant exclusivement inclus des patients obèses (> 120 % du poids idéal) *versus* mesures hygiénodiététiques seules. La réduction du risque relatif sur les infarctus du myocarde était de 39 % : OR = 0,61 (IC95 = 0,41-0,89 ;  $p < 0,01$ ).

En cas d'intolérance (fréquente) ou de contre-indication (rare) à la metformine, l'alternative comprend les inhibiteurs

des alphaglucohydrolases (IAG) et les insulinosécréteurs (sulfamides et glinides). Bien qu'ayant une indication AMM en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les glitazones ne figurent pas dans la recommandation française.

### En bithérapie

Avec le temps (ou les effets indésirables), le taux d'HbA1c échappe au contrôle d'une monothérapie quelle qu'elle soit. Dans la RPC, la bithérapie de première intention recommandée associe la metformine et un insulinosécréteur (sulfamide ou glinide).

- La première alternative est une association metformine + glitazone, en particulier en cas de surcharge pondérale.
- La seconde alternative est une association insulinosécréteur + glitazone en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine.
- Dans ces deux cas, la RPC ne différencie pas la RSG de la PGZ. Cependant, au regard des données présentées, les deux glitazones ne sont pas superposables (*figure 1*). À réduction d'HbA1c espérée de 1 %, augmentation du poids de 4 kg et risque absolu d'insuffisance cardiaque (1 à 2 %) comparables, le risque ischémique coronarien n'est pas le même.

Les deux autres possibilités proposées dans la RPC sont l'association metformine + IAG (avec un risque d'intolérance digestive important), et l'association insulinosécréteur + IAG réputée moins efficace sur l'HbA1c et ne disposant d'aucune preuve clinique d'efficacité.

L'arrivée prochaine sur le marché d'un inhibiteur de la DPP-4 proposera une alternative supplémentaire. Ses indications sont limitées aux associations à la metformine ou à une glitazone quand la monothérapie est insuffisante, sans preuve d'efficacité sur des critères cliniques.

### En trithérapie

De nombreux patients diabétiques de type 2 échappent à la bithérapie après

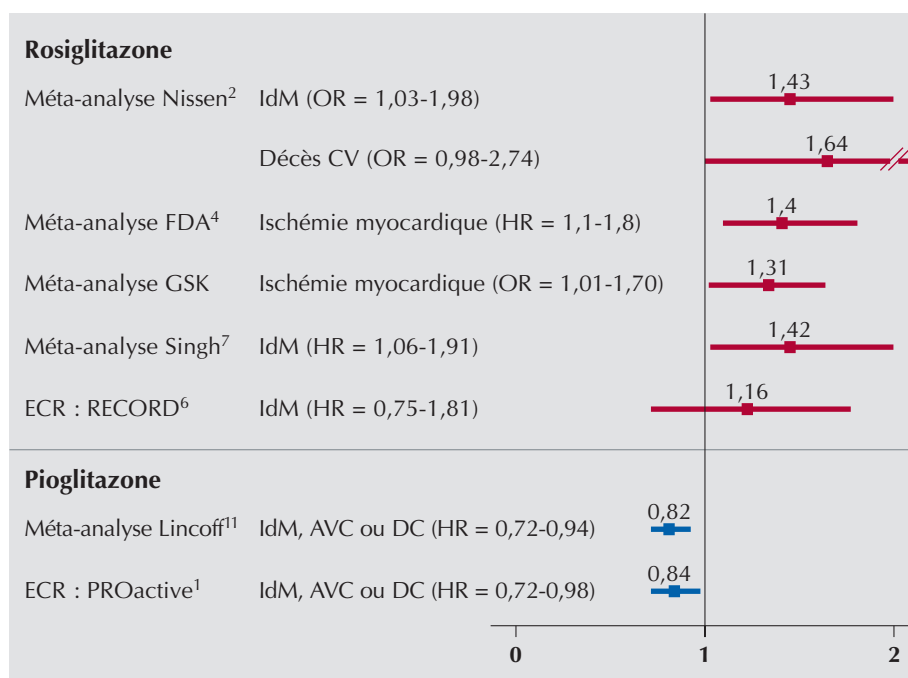


Figure 1. Comparaison du risque ischémique entre les deux glitazones

quelques années. Dans l'étude ENTRED<sup>14</sup>, 60 % des patients prenant deux antidiabétiques oraux (à posologie inconnue, mais probablement pas maximale tolérée) avaient une HbA1c > 7 %. L'alternative de trithérapie proposée dans la RPC est simple :

- soit orale : metformine + insulinosécréteurs + glitazone ;
- soit injectable : insuline + metformine ± autres antidiabétiques oraux SAUF glitazone.

Au total, le choix se résume à insuline ou non, autrement dit à traitement par voie injectable ou orale. Dans certains cas, la préférence du patient va vers la voie orale. Dans cette situation, la démarche visant à choisir une glitazone repose sur les mêmes arguments que ceux de la bithérapie : à bénéfice/risque comparable sur l'HbA1c, le poids et l'incidence de l'insuffisance cardiaque, le risque ischémique coronarien n'est pas le même.

Si le patient préfère l'insuline, la question du choix d'une glitazone ne se pose plus, il s'agit alors d'opter pour le meilleur rythme quotidien d'injections (1, 2,

ou 3 ?), en sachant qu'une injection par jour est la moins bonne solution en termes d'HbA1c, mais la meilleure en termes de prise de poids et de fréquence des hypoglycémies sévères<sup>16</sup>.

### Conclusion

Entre mai et septembre 2007, l'actualité scientifique des glitazones dans le traitement des patients diabétiques de type 2 a été très riche et complexe. Une approche superficielle des données pourrait aboutir à un rejet de la classe pharmacologique toute entière et/ou à un amalgame entre les deux glitazones susceptible de provoquer une perte de chance pour certains patients.

En termes de stratégie thérapeutique, et dans bon nombre de situations cliniques (bithérapie, trithérapie), la prescription d'une glitazone a un intérêt démontré sur la réduction de l'HbA1c qui reste un critère de substitution. Cependant, au regard des données cliniques récentes, les deux glitazones ne sont pas superposables. À réduction d'HbA1c espérée de

1 %, augmentation moyenne du poids de 4 kg, et risque absolu d'insuffisance cardiaque (1 à 2 %) comparables, le risque ischémique coronarien n'est pas identique.

Pour terminer, la prise en charge des patients diabétiques de type 2 ne se limite pas à la lutte pied à pied contre l'augmentation de l'HbA1c. Pour les patients micro-albuminuriques, qui sont les plus à risque, la prise en charge associe les mesures diététiques, l'augmentation de l'exercice physique, l'arrêt du tabac, la prescription d'une statine, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et un traitement antihypertenseur. La très récente publication de l'étude Sténo-2<sup>17</sup> montre que l'ensemble de ces mesures réduit la mortalité totale de 46 % : 5 patients à traiter pendant 13 ans pour éviter un décès quelle qu'en soit la cause ; et la mortalité cardiovasculaire de 67 % : 6 patients à traiter pendant 13 ans pour éviter un décès cardiovasculaire.

Pour cet article, l'auteur a déclaré un conflit d'intérêt avec les Laboratoires Bayer, GSK, Merck-Serono, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Takeda et la HAS.

## Références

1. Normandy J, Charbonnel B, Eckland DJ et al. 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.
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
3. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4308s1-00-index.htm>.
4. Rosen CJ. The rosiglitazone story. Lessons from an FDA advisory committee meeting. *N Engl J Med* 2007;357:844-6.
5. Khan SE, Haffner SM, Heise MA et al. for the ADOPT study group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
6. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. for the RECORD study group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
7. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189-95.
8. Yki-Jarvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005;366:1241-2.
9. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM on behalf of the PROactive investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2 445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive 05 study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1772-80.
10. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. for the PROactive investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from the PROactive 04 study. *Stroke* 2007;38:865-73.
11. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-8.
12. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-36.
13. HAS. Recommandations de bonne pratique. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Paris : HAS 2006.
14. ENTRED. <http://www.invs.sante.fr/entred/>.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
16. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. for the 4-T study group. Addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
17. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:581-91.