

Quand les statisticiens donnent de nouveaux outils pour aider les praticiens

Méta-analyse en réseau de l'incidence des cas de diabète induits au cours des essais cliniques sur les médicaments antihypertenseurs

Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis

Elliott WJ, Meyer PM.

Lancet 2007;369:201-7.

Contexte

Les patients hypertendus peuvent développer un diabète de type 2 (DT2), spontanément ou sous l'effet des médicaments antihypertenseurs. L'effet inducteur d'un DT2 par cinq classes pharmacologiques du traitement de l'hypertension artérielle (HTA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA 2), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les inhibiteurs des canaux calciques (ICC), les bêta-bloquants et les diurétiques (DIU), a été étudié au sein de plusieurs essais cliniques. Cet effet a été étudié soit en valeur absolue pour les IEC et les ARA 2 sans les comparer, soit comparative-ment pour les ICC *versus* bêtabloquants ou DIU avec des résultats hétérogènes.

Objectif

Estimer le risque de survenue d'un DT2 lors des essais cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance d'une classe pharmacologique dans le traitement des patients hypertendus.

Population étudiée

Patients hypertendus traités par monothérapie, ayant développé un diabète de type 2 pendant les essais cliniques.

Méthode

Afin de contourner le problème de l'hétérogénéité des essais cliniques et l'absence de comparaison directe entre les ARA 2 et les IEC cette méta-analyse a été conduite selon la méthode en réseau d'une sélection finale de 22 articles, issus de 72 publications retenues après analyse systématique par 4 chercheurs indépendants dans les bases de données Medline, *Cochrane Collaboration database of systematic reviews*, PubMed, OvidWeb, sur la période 1966-2006.

Critère de jugement principal : incidence de survenue des nouveaux cas de diabète de type 2. Première étape : calcul du risque relatif (RR) ou odds ratio et de son intervalle de confiance à 95 % (IC95) par la méthode Mantel et Haenszel. Application du *Riley-Day test* pour l'hétérogénéité. Deuxième étape : utilisation spécifique de la MAR de Lumley⁽¹⁾.

Une analyse de sensibilité a été effectuée par la même méthode pour étudier le poids de certaines études ayant des biais potentiels : patients non hypertendus, ou addition de résultats non publiés, ou résultats douteux, ou analyse de résultats après clôture de l'étude.

Résultats

Dans les 22 essais cliniques incluant 143 153 patients 10 987 nouveaux cas de diabète sont apparus dans les groupes de traitements actifs. Le résumé des risques relatifs avec leur intervalle de confiance est présenté dans la figure 1.

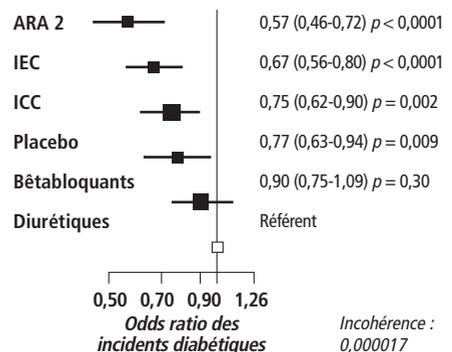


Figure 1. Résultat de l'analyse en réseau

La ligne verticale de référence (le 1) est celle des diurétiques. Chaque ligne horizontale à gauche du 1 indique un effet protecteur de la classe considérée (avec son intervalle de confiance à 95 %) par rapport aux diurétiques. La surface des carrés noirs représente la quantité d'effet pour la classe considérée. Quand la ligne horizontale croise la ligne verticale du 1, la probabilité qu'il n'y ait pas de différence entre la classe considérée et les diurétiques n'est pas nulle.

Les comparaisons directes antérieurement non faites entre l'effet des ARA 2 *versus* IEC, ou déjà réalisées mais avec des résultats hétérogènes, ont été faites au cours de cette méta-analyse. Les résultats des comparaisons ARA 2 *versus* IEC, placebo *versus* ICC, et DIU *versus* bêtabloquants, ont montré des différences non

significatives avec des intervalles de confiance croisant le 1 et, respectivement, $p = 0,16$, $p = 0,72$ et $p = 0,30$.

L'analyse de sensibilité destinée à étudier le poids statistique des études faites dans différentes régions du globe, à des époques différentes, avec des profils de patients distincts et des protocoles d'études divers n'a pas fait varier l'hétérogénéité de façon générale. Le coefficient d'hétérogénéité global était bas ($\omega = 0,000017$) et sans impact sur le RR.

Résultat principal

Chez les patients hypertendus traités, les ARA 2 et les IEC sont les classes pharmacologiques les moins associées au risque de survenue d'un nouveau diabète de type 2, suivis par les ICC puis les bêtabloquants *versus* les diurétiques.

Commentaires

Cette nouvelle méthode devrait faire son apparition dans un grand nombre de domaines thérapeutiques ou diagnostiques. Appliquée au risque de DT2 chez les patients hypertendus traités, elle permet d'élargir le concept d'effet indésirable d'un médicament à celui d'effet classe, et elle permet également une comparaison entre les classes. Les ARA 2 et les IEC sont les plus protecteurs. Les plus à risque d'aggraver un DT2 sont les diurétiques, ce qui était connu depuis longtemps⁽²⁾. Les biostatistiques médicales sont au service de la pratique.

Par ailleurs, dans une autre étude⁽³⁾, le même auteur a appliqué la même méthode pour répondre à la question : quel est le meilleur traitement antihypertenseur de première intention en termes de prévention de la morbidité cardiovasculaire et de la mortalité toutes causes ? Résultat : ce sont les diurétiques à petites doses. Autrement dit, si les diurétiques induisent davantage de DT2, il n'en reste pas moins qu'ils sont efficaces en termes de réduction de la morbidité. C'est toujours sur des critères cliniques (quand c'est possible) et non sur des critères de substitution, qu'il faut guider la moins mauvaise décision à défaut de connaître la meilleure.

Patrick CHEVALLIER – UFR Paris Ouest

Références

1. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313-24.
2. Hollis WC. Aggravation of diabetes mellitus during treatment with chlorothiazide. *JAMA* 1961;176:947-9.
3. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.