

Glitazones et insuffisance cardiaque : résultats des études PROactive, ADOPT, DREAM et RECORD

J. De Flines A. J. Scheen

Université de Liège Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques CHU Sart Tilman B-4000 Liège 1

RESUME

Les thiazolidinediones (TZD) sont des médicaments insulinosensibilisateurs utilisés dans le traitement du diabète de type 2, mais grevés d'un risque accru d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ainsi, l'odds ratio d'ICC a été de 1,43 (pioglitazone vs placebo) chez des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire de l'étude PROactive, de 1,22 (rosiglitazone vs metformine) et 2,20 (rosiglitazone vs metformine) dans l'essai clinique ADOPT et de 2,15 (rosiglitazone vs metformine ou sulfamides) dans l'analyse intermédiaire de l'étude RECORD. Dans quatre registres de surveillance en situation de vie réelle, le risque relatif d'ICC sous TZD varie de 1,06 à 1,76 (de 1,10 à 1,44 en combinaison avec l'insuline) par rapport à un traitement sans TZD. Ce risque accru d'ICC doit être apprécié en fonction des bénéfices potentiels apportés par les glitazones.

INTRODUCTION

Nous avons analysé en détail, l'année passée, les relations étroites entre le diabète sucré et l'insuffisance cardiaque congestive (ICC).¹ Après avoir rappelé quelques notions d'épidémiologie et décrit les mécanismes physiopathologiques complexes conduisant à l'ICC en présence d'un diabète, nous avons particulièrement analysé les spécificités de l'approche thérapeutique du patient diabétique décompensé cardiaque, tant sur le plan cardiologique que sur le plan diabétologique. Une classe pharmacologique est incontestablement au centre de la problématique, celle des thiazolidinediones, encore appelées glitazones (pioglitazone, rosiglitazone).^{2,3} En effet, ces médicaments insulinosensibilisateurs, agonistes des récepteurs nucléaires PPAR-gamma,⁴ peuvent entraîner des œdèmes et favoriser une ICC, au moins chez des sujets prédisposés. Ils sont, pour cette raison, contre-indiqués chez les patients présentant des signes de décompensation cardiaque correspondant aux classes II-IV de la New York Heart Association (NYHA).⁵

Dans cet article, nous rapporterons et commenterons les résultats de trois grandes études cliniques évaluant les glitazones : l'étude PROactive testant la pioglitazone chez des patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire⁶ et deux études analysant les effets de la rosiglitazone chez des personnes à risque cardiovasculaire plus faible, des patients diabétiques traités par régime seul dans l'essai ADOPT⁷ et des sujets prédiabétiques dans l'essai DREAM.⁸ Les données de ces vastes essais contrôlés de longue durée seront comparées aux observations en situation de vie réelle rapportées dans quelques registres de grandes séries de patients diabétiques de type 2. Enfin, nous discuterons l'ensemble de la problématique à la lumière des résultats publiés récemment d'une analyse intermédiaire de l'essai RECORD, toujours en cours par ailleurs, évaluant les effets de la rosiglitazone.

GRANDES ETUDES CLINIQUES CONTROLEES

Les principaux résultats concernant l'incidence d'ICC sous glitazone en comparaison aux groupes témoins (placebo ou autre antidiabétique oral) observés dans les trois grands essais thérapeutiques déjà finalisés sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 Comparaison du nombre de patients (PROactive et DREAM) ou du nombre d'événements (ADOPT et RECORD) présentant ou correspondant à une insuffisance cardiaque congestive (ICC) sous glitazone et sous comparateur dans les études prospectives contrôlées OR : odds ratio. ND : non disponible. AVC : accident vasculaire cérébral

Eludes randomisées	Glitazone n (%)	Comparateur n (%)	OR (IC 95 %)	P
PROactive (pioglitazone vs placebo)				
Ensemble population ⁶ (*)				
-Toute ICC	281/2605 (10,8%)	198/2633 (7,5%)	1,43 (ND)	0,0001
- ICC avec hospitalisation	149/2605 (5,7%)	108/2633 (4,1%)	1,39 (ND)	0,007
Groupe post-infarctus ¹¹				
-Toute ICC	166/1230(13,5%)	117/1215 (9,6%)	1.43 (1,13-1,81)	0.003
- ICC avec hospitalisation	92/1230(7,5%)	63/1215 (5,2%)	1.45 (1,06-2,00)	0.022
Groupe post-AVC ¹²				
-Toute ICC	ND/486	ND/498	ND	ND
- ICC avec hospitalisation	31/486(6,4%)	20/498 (4,0%)	1,59 (ND)	0.0946
ADOPT ⁷ (toute ICC) (**)				
Rosiglitazone vs metformine	22/1456(1,5%)	19/1454 (1,3%)	1,2 (0,66-2,26)	0,52
Rosiglitazone vs glibenclamide	22/1456(1,5%)	9/1441 (0,6%)	2,20 (1,01-4,79)	0,05
DREAM ⁸ (toute ICC)				
Rosiglitazone vs placebo	14/2635 (0,5%)	2/2634 (0,1%)	7,03 (1,60-30,90)	0,01
RECORD ²⁹ (***)				
- ICC avec hospitalisation ou décès	47/2220 (2,1%)	22/2227(1,0%)	2,15 (1,30-3,57)	0,003
Rosiglitazone vs metformine ou glibenclamide				

(*) Répertoire par les investigateurs mais non adjudiqués (une adjudication centralisée post-hoc ne modifie pas significativement les conclusions initiales) (**) Après adjudication par un comité central d'experts, le nombre de patients avec ICC est de 9 sous rosiglitazone (21 événements). 8 sous metformine et 4 sous glibenclamide ($p=0,26$ rosiglitazone versus glibenclamide), (***) Nombre d'événements ICC adjudiqués et en attente d'adjudication

Etude PROACTIVE

PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events) est une étude prospective, contrôlée versus placebo, réalisée chez 5238 patients avec un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire connue.⁶ Les patients ont reçu, de façon aléatoire, soit de la pioglitazone (titration forcée de 15 à 45 mg/jour), soit un placebo, en association à leur traitement hypoglycémiant habituel et à leurs autres médicaments. Après un suivi moyen de 34,5 mois, la pioglitazone améliore le critère secondaire principal combinant la mortalité toutes causes, les infarctus non mortels et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (hasard ratio en intention de traiter = 0,84 ; IC 95% : 0,72-0,98 ; $p=0,027$). Par contre, elle ne réduit pas de façon significative le critère d'évaluation primaire composite incluant, en plus des événements précédents, les procédures de revascularisation coronaire et périphérique et les amputations (gestes opérateur-dépendants), rencontrées de façon égale ou supérieure dans le groupe pioglitazone par rapport au groupe placebo.

L'incidence d'ICC (diagnostic posé par l'investigateur, mais non adjudiqué par un comité central) était plus importante dans le groupe pioglitazone que dans le groupe placebo : 417 épisodes chez 281 patients (11%) versus 302 épisodes chez 198 patients (8%) ; $p=0,0001$. De même, le taux d'hospitalisation pour ICC était plus élevé dans le groupe glitazone (149 parmi 2605 patients sous pioglitazone, soit 6%, versus 108 parmi 2633 patients sous placebo, soit 4% ; $p=0,007$). Comme le diagnostic d'ICC était posé par l'investigateur seul, il n'est pas exclu que ce diagnostic ait été posé de façon erronée plus fréquemment chez les patients sous pioglitazone en raison de la survenue excessive d'œdèmes dans ce groupe : 562/2605, soit 21,6% sous pioglitazone versus 341/2633, soit 13,0%, sous placebo ($p=0,0001$). Néanmoins, cette incidence plus élevée de cas d'ICC, en regard d'une réduction des autres événements cardiovasculaires, a soulevé beaucoup de controverses.⁹ Par contre, le taux de mortalité secondaire à une ICC (critère confirmé par le comité central, car intervenant dans le critère d'évaluation principal de l'étude) était faible et non significativement différent entre les deux groupes (25 sous pioglitazone versus 22 sous placebo, NS).

Une adjudication post-hoc, en aveugle, indépendante de l'investigateur, de tous les événements d'ICC sévères a été publiée récemment.¹⁰ Bien que cette contre-expertise ait déclassé un petit nombre de cas d'ICC sévère rapportés tels quels par les investigateurs tout en identifiant quelques nouveaux cas, la plus forte incidence d'ICC sous pioglitazone a été confirmée (5,5% versus 4,2% sous placebo). Alors que, d'une façon générale, moins de cas de décès ont été attribués à une ICC, le nombre de décès dans lesquels l'ICC a été impliquée est resté similaire sous pioglitazone et sous placebo (quinze patients, soit 0,6%, dans chaque groupe). Dès lors, cette analyse post-hoc confirme globalement les résultats présentés dans l'article original.

L'étude PROactive a fait l'objet récemment de deux publications secondaires, centrées sur des sous-groupes spécifiques, le premier chez des sujets avec antécédents d'infarctus du myocarde,¹¹ le second chez des sujets avec antécédents d'AVC ischémique (tableau I).¹² Chez les sujets ayant déjà présenté un infarctus myocardique, 166 patients parmi 1230 (soit 13,5%) ont présenté une ICC dans le groupe pioglitazone, en comparaison à 117 patients parmi 1215 (soit 9,6%) dans le groupe placebo. Le risque relatif d'ICC sous pioglitazone dans ce sous-groupe théoriquement plus à risque est de 1,43, donc sensiblement comparable à celui calculé dans la cohorte globale. Le nombre de sujets avec ICC nécessitant une hospitalisation a été de 92/1230 (7,5%) sous pioglitazone et de 63/1215 (5,2%) sous placebo et le nombre de patients avec ICC aboutissant au décès a été de dix-sept cas (1,4%) sous pioglitazone et de onze cas (0,9%) sous placebo. Il est à noter que, dans ce sous-groupe coronarien, la pioglitazone diminue la récurrence d'infarctus myocardique fatal ou non de 28% ($p = 0,045$) par rapport au placebo.¹¹ Chez les sujets avec antécédent d'AVC, une ICC requérant une hospitalisation a été rapportée chez 31/486 patients (6,4%) sous pioglitazone versus 20/498 patients (4,0%) sous placebo. Le nombre de patients décédés d'une ICC a été de six (1,2%) dans le groupe pioglitazone et de quatre (0,8%) dans le groupe placebo. Ces valeurs ne sont pas sensiblement différentes de celles rapportées chez les patients sans antécédents d'AVC. Fait remarquable, chez les patients ayant déjà présenté un AVC, la pioglitazone réduit le risque relatif de récurrence d'AVC de 47% ($p = 0,0085$) par rapport au placebo.¹²

Etude ADOPT

L'étude ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) est une étude contrôlée, en double insu, visant à analyser les effets de la rosiglitazone (8 mg/jour), par comparaison à la metformine ou au glibenclamide, sur le maintien du contrôle glycémique à long terme.⁷ Elle a inclus 4360 patients avec un diabète de type 2 récemment diagnostiqué, suivis pendant une période médiane de quatre années. L'incidence cumulée d'échec de la monothérapie (critère d'évaluation principal défini par une glycémie à jeun mesurée et confirmée à plus de 180 mg/dl) à cinq ans est de 15% sous rosiglitazone, de 21% sous metformine et de 34% sous glibenclamide. Ceci représente une réduction du risque d'échec thérapeutique de 32% sous rosiglitazone par rapport à la metformine et de 63% par rapport au glibenclamide ($p < 0,001$ pour les deux comparaisons). La rosiglitazone est associée avec une prise de poids supérieure et un risque accru d'œdèmes, la metformine avec davantage de troubles gastro-intestinaux et le glibenclamide avec un risque accru d'hypoglycémie ($p < 0,001$).

Les cas d'ICC rapportés par les investigateurs ont été de 22 sous rosiglitazone (1,5%), 19 sous metformine (1,3%) et 9 sous glibenclamide (0,6%). Après adjudication par le comité indépendant, ces chiffres sont devenus, respectivement, 21 événements (mais survenus chez seulement 9 patients), 8 et 4. Le nombre de cas d'ICC était donc légèrement plus élevé dans le groupe rosiglitazone que dans les deux autres groupes metformine et glibenclamide, mais leur incidence était nettement moindre que celle rapportée dans l'étude PROactive chez des sujets à plus haut risque cardiovasculaire (tableau I).

Etude DREAM

L'étude DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) est une étude en double insu, contrôlée versus placebo, spécifiquement conçue pour étudier les effets d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ramipril 15 mg/jour) et/ou d'une thiazolidinedione (rosiglitazone 8 mg/jour) sur la survenue d'un diabète ou d'un décès (critère primaire) et sur la récupération d'une normoglycémie (critère secondaire).⁸ Elle a inclus 5269 sujets adultes, âgés de 30 ans ou plus, avec diminution de la tolérance au glucose et/ou légère élévation de la glycémie à jeun, mais sans maladie cardio-vasculaire. Il n'y a pas d'évidence statistique d'interaction entre les deux traitements pharmacologiques. Après un suivi médian de trois années, le traitement par rosiglitazone réduit d'environ 60% l'incidence de diabète de type 2 et accroît de 70% les chances de récupérer une glycémie normale. Cet effet protecteur persiste après un sevrage médicamenteux de deux mois, mais devra être confirmé à plus long terme.

Le nombre d'événements cardiovasculaires tend à être plus élevé dans le groupe rosiglitazone que dans le groupe placebo ($n = 75$ versus $n = 55$; $p = 0,08$), différence essentiellement expliquée par la plus grande incidence

d'ICC sous rosiglitazone (n = 14 versus n = 2 ; 0,5% versus 0,1% ; p = 0,01). Par ailleurs, le nombre de patients avec œdème périphérique est légèrement plus élevé sous rosiglitazone que sous placebo (6,8% versus 4,9% ; p = 0,003). Dans ce type de population à plus faible risque cardiovasculaire, l'incidence d'ICC, même si elle est accrue sous rosiglitazone, reste dans l'absolu très basse, encore inférieure à celle rapportée chez les patients avec un diabète de type 2 débutant avéré de l'étude ADOPT (tableau 1).

REGISTRES DE PATIENTS EN PRATIQUE CLINIQUE

Les études observationnelles, issues de grands registres de surveillance post-marketing, offrent l'opportunité de disposer de cohortes de plusieurs milliers à dizaines de milliers de patients diabétiques de type 2 suivis dans des conditions de vie réelle. Les résultats de quatre grandes études sont repris dans le tableau 2. Seules les études disposant d'une cohorte de plus de 5000 patients suivis prenant au moins huit mois et disposant d'un groupe contrôle (sans traitement par TZD, de façon à pouvoir calculer un hasard ratio d'ICC sous glitazone) ont été prises en considération.¹³⁻¹⁶ Ces études ont un suivi variant de 10 à 40 mois, concernent des cohortes allant de 8872 à 33 544 patients, utilisent comme comparateur tout traitement antidiabétique oral sans TZD ou uniquement un sulfamide hypoglycémiant, analysent différentes TZD ou la pioglitazone seule, incluent des patients avec des caractéristiques différentes (patient diabétique de type 2 tout venant, nouveaux cas, patients en post-infarctus ou sujets âgés de plus de 65 ans) et se basent sur un diagnostic d'ICC requérant le plus souvent une hospitalisation. Le pourcentage de patients sous TZD parmi les cohortes analysées varie de 9,2 à 16,2% des patients. Au total, l'ensemble de ces quatre registres comporte 12 042 patients sous TZD, comparés à 70 231 patients non traités par TZD. Les calculs de hasard ratio ont fait appel à une analyse multivariée, avec ajustement sur d'autres paramètres susceptibles d'influencer le risque d'ICC. Malgré les différences méthodologiques entre les études, les résultats sont finalement assez concordants. Toutes les enquêtes montrent une augmentation modérée du hasard ratio d'ICC sous glitazone, allant de 1,06 à 1,76 (significative dans trois études sur quatre). Trois études ont eu l'occasion d'analyser un sous-groupe de patients chez lesquels la glitazone a été combinée à une insulinothérapie et montrent des résultats sensiblement comparables à ceux obtenus dans les cohortes globales (hasard ratio allant de 1,10 à 1,56 ; augmentation significative dans les trois études). Il n'existe donc pas d'évidence en faveur d'un risque d'ICC nettement plus augmenté lorsque la TZD est combinée à l'insuline. Enfin, les résultats ne paraissent pas fondamentalement différents entre les groupes de patients traités par pioglitazone et ceux recevant la rosiglitazone. Ainsi, l'étude spécifiquement consacrée à la pioglitazone¹⁵ rapporte un hasard ratio assez comparable (HR = 1,28 dans la cohorte globale et 1,56 dans le sous-groupe insuline) à ceux mentionnés dans les trois autres études prenant en compte toutes les TZD (tableau 2).

Tableau 2 Résumé des événements d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) dans quatre grands registres de surveillance de patients en situation de vie réelle

Les hasard ratios (HR) comparent l'incidence d'ICC sous thiazolidinedione (TZD) versus non-glitazone. Ils concernent d'abord la population totale (avant-dernière colonne) puis le sous-groupe où la glitazone est combinée à l'insuline (derrière colonne).

* Le modèle multivarié le plus complet a été retenu pour l'analyse

Références	Suivi (mois)	Nombre total de patients	Type de patients	N sous TZD (%)	Type TZD	Comparateur	Critère ICC	HR total (IC 95%)	HR insuline (IC 95%)
Delea et coll. 2003 ¹³	40	33544	Sans restriction	5441	Toute TZD	Non-TZD	Hospitalisation/ambulatoire	1.76 (1.43-2.17)	1,44 (1,10-1,89)
Inzucchi et coll. 2005 ¹⁴	12	8872	Post-infarctus	819 (9.2)	Toute TZD	Sulfamides	Hospitalisation	1.17 (1.05-1.30)	
Karter et coll.* 2005 ¹⁵	10	23440	Nouveaux cas	3556 (15.2)	Pioglitazone	Non-TZD	Hospitalisation	1.28 (0.85-1.92)	136 (1.0-2.45)
Masoudi et coll. 2005 ¹⁶	12	16417	Age > 65 ans	2226 (133)	Toute TZD	Sulfamides	Hospitalisation	1.06 (1.0-1.09)	1.10 (1.02-1.19)

DISCUSSION

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, le traitement du diabète de type 2 doit recourir aux antidiabétiques oraux. La metformine est et, au vu des résultats de l'étude ADOPT,⁷ reste incontestablement le premier choix médicamenteux, comme rapporté dans une publication récente de consensus de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD).¹⁷ En cas d'échec de

la monothérapie, un traitement combiné doit être instauré. Celui-ci peut comprendre un sulfamide, une glitazone ou même une insuline basale.¹⁷ Les TZD ont montré certains avantages dans deux grandes études récentes commentées ci-dessus. Dans l'étude PROactive,⁶ même si les résultats de cette dernière ont été controversés,⁹ la pioglitazone réduit le nombre de décès, d'infarctus du myocarde et d'AVC. Cette protection est d'autant plus importante que les patients sont à haut risque, comme les sujets avec déjà des antécédents d'infarctus du myocarde : réductions significatives de 28% des récurrences d'infarctus du myocarde ou de 37% des nouveaux cas de syndrome coronarien aigu ; tendance à une diminution de 15% du critère composite présélectionné comprenant les décès cardiovasculaires, les infarctus non mortels et les AVC non mortels.¹¹ C'est également le cas chez les patients avec antécédents d'AVC : réductions significatives de 47% du nombre de récurrences d'AVC et de 22% du même critère composite incluant décès cardiovasculaires, infarctus et AVC non fatals.¹² Dans l'étude ADOPT,⁷ la rosiglitazone a fait la preuve de la meilleure durabilité de l'effet antihyperglycémiant au bout de quatre années de suivi, notamment par rapport au glibenclamide, vraisemblablement en raison d'un certain effet protecteur vis-à-vis de la cellule B. Cette dernière observation pourrait favoriser le recours à une bithérapie metformine-TZD plutôt qu'à une bithérapie metformine-sulfamide à l'avenir.¹

Outre le problème de la prise de poids de quelques kilogrammes, vérifié dans les trois études PROactive, ADOPT et DREAM, les glitazones sont associées à une augmentation du risque d'œdèmes des membres inférieurs. Ce risque a bien été évalué lors de méta-analyses d'essais cliniques contrôlés randomisés.^{18,19} Nous-mêmes avons montré, en analysant 24 essais cliniques randomisés incluant au moins 50 patients suivis durant un minimum de 16 semaines, pour un total de 5223 patients dans la cohorte avec pioglitazone et 4565 patients dans la cohorte sans pioglitazone, que l'odds ratio des œdèmes était de 2,75 (IC 95%, 2,30, 3,28) sous pioglitazone en comparaison au groupe sans pioglitazone (p 10,00001).²⁰ Ces résultats confirment la méta-analyse de Richter et coll.¹⁸ Les odds ratios étaient respectivement de 2,37 (IC 95%, 1,85, 3,02), 3,68 (IC 95%, 2,65, 5,10), 2,73 (IC 95%, 1,77, 4,23) pour les sous-analyses des cohortes en monothérapie, en bi- ou trithérapie, ou en combinaison avec l'insuline (chaque fois p 10,00001).²⁰ Des résultats fort comparables ont été obtenus avec la rosiglitazone dans une autre méta-analyse indépendante, également faite par notre groupe mais non encore publiée. Une autre méta-analyse comparative a suggéré que le risque relatif d'œdèmes pourrait même être plus élevé sous rosiglitazone que sous pioglitazone, mais il faut être prudent en l'absence de données comparatives directes étudiant spécifiquement la problématique des œdèmes, d'autant plus que cette éventuelle différence ne paraît pas se repercuter sur l'incidence des ICC.¹⁹

Le mécanisme des œdèmes des membres inférieurs semble dépendre d'un effet de rétention hydrosodée au niveau rénal et ces œdèmes régressent habituellement lors de la prescription d'une spironolactone ou d'un diurétique thiazide.²¹ Sur le terrain, il n'est pas toujours facile pour le praticien de faire la distinction entre un œdème isolé et un œdème tributaire d'une ICC. Cette confusion éventuelle a pu contribuer à augmenter le risque apparent d'ICC sous glitazones dans les études publiées. Cependant, il est apparu dans l'étude PROactive que l'adjudication des cas par un comité central indépendant confirmait généralement, à quelques exceptions près, les cas initialement rapportés par les investigateurs¹⁰ et aboutissait également à la conclusion d'un risque plus élevé d'ICC sous glitazone par rapport à un placebo ou par rapport à une molécule de référence, que celle-ci soit la metformine ou un sulfamide. Les études publiées disponibles montrent, néanmoins, que le risque relatif d'ICC est assez faible. Ainsi, dans les méta-analyses des essais cliniques publiés, le nombre de cas étiquetés ICC est très bas par rapport au nombre de cas d'œdèmes des membres inférieurs.^{18,20}

D'une façon générale, le risque d'ICC est d'autant plus bas que les patients recrutés sont à faible risque cardiovasculaire (tableau 1). Ce constat transparaît des données de l'essai DREAM chez des sujets prédiabétiques⁸ (risque absolu d'ICC bas) et de l'essai ADOPT chez des patients avec un diabète de type 2 relativement récent (risque absolu d'ICC intermédiaire).⁷ Par contre, chez les patients plus âgés, avec un diabète plus évolué et à plus haut risque cardiovasculaire, comme ceux recrutés dans l'étude PROactive, le risque absolu d'ICC apparaît plus élevé globalement, quel que soit le bras de l'étude.⁶ Néanmoins, et cette observation est de première importance, les risques relatifs de développer une ICC sous TZD ne paraissent pas être corrélés de façon évidente au risque cardiovasculaire de base de la population étudiée. Il faut cependant se garder de toute conclusion définitive puisque le nombre d'événements dans les études ADOPT et DREAM était particulièrement bas, que ce soit sous rosiglitazone ou dans les groupes contrôles. La sous-analyse de l'étude PROactive chez les patients diabétiques de type 2 avec un antécédent d'infarctus du myocarde semble cependant corroborer cet état de fait puisque le risque relatif d'ICC sous pioglitazone par rapport au placebo était comparable dans cette population particulière, potentiellement à risque supérieur, au risque relatif d'ICC de la cohorte globale (tableau 1).

Cette plus forte propension à développer une ICC sous glitazone a été confirmée dans les registres de surveillance de patients diabétiques en situation de vie réelle. Cependant, le hazard ratio n'est accru que de façon modeste, de 1,06 à 1,76 et cette augmentation n'est significative que dans trois études sur quatre. Ceci reste vrai si l'on prend des sujets en théorie plus à risque, comme les sujets âgés de plus de 65 ans¹⁶ ou les sujets observés durant l'année suivant la sortie de l'hôpital après un infarctus du myocarde.¹⁴ Il est remarquable de constater que ces valeurs de risque relatif (RR) dans les registres de patients en situation de vie réelle concordent avec les résultats rapportés dans la grande étude PROactive (RR = 1,43) chez des patients à haut risque cardiovasculaire (8) ou dans l'étude prospective ADOPT avec la rosiglitazone chez des patients avec un diabète de type 2 récent traité en monothérapie (RR = 1,22 versus metformine et RR = 2,20 versus glibenclamide) (7).

Classiquement, il est admis que le risque d'ICC est plus élevé lorsque la TZD est ajoutée à un traitement par insuline que lorsqu'elle est combinée à un antidiabétique oral.²² Cette assertion provient des premières études soumises pour le dossier d'enregistrement des deux TZD sur le marché, ce qui a d'ailleurs contribué à ce que l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) ne reconnaisse pas d'emblée l'indication TZD en association à l'insuline, contrairement à la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. Les données plus récentes, provenant d'essais cliniques contrôlés ou d'observations real life, ne semblent cependant pas démontrer une différence fondamentale en ce qui concerne le risque d'ICC lors de l'addition d'une glitazone à des patients déjà sous insuline ou sous antidiabétique oral. Dans l'étude PROactive,⁶ environ un tiers des patients diabétiques de type 2 inclus étaient sous insuline et, à notre connaissance, il n'a pas été rapporté d'incidence particulièrement élevée d'ICC dans ce sous-groupe par comparaison aux patients non insulino-traités. L'EMA vient d'ailleurs, sur la base de ces différents éléments de preuve, d'accepter l'indication de la pioglitazone (mais pas encore de la rosiglitazone) en combinaison avec l'insuline.

Quelques études récentes ont montré une absence d'effets négatifs des glitazones sur la fonction ventriculaire gauche de patients diabétiques avec un infarctus du myocarde et une fraction d'éjection modérément abaissée⁵ ainsi qu'une bonne tolérance de ces molécules chez des patients diabétiques atteints d'ICC bien stabilisée.²³ Actuellement, la classe pharmacologique des glitazones reste cependant contre-indiquée chez les patients décompensés cardiaques de stades II à IV selon la classification NYHA.⁵ Il serait sans doute utile de pouvoir bénéficier à l'avenir de marqueurs de risque d'ICC, avant l'initiation du traitement ou dans le décours du suivi des patients traités par TZD. Ces marqueurs pourraient provenir de la biologie clinique (par exemple, le dosage du BNP, Brain Natriuretic Peptide) ou de l'imagerie médicale (par exemple, échographie cardiaque performante).

La problématique de l'ICC sous glitazones doit être mise en balance avec les avantages potentiels apportés par cette classe pharmacologique, par exemple en termes de durabilité de l'effet antihyperglycémiant comme l'a bien montré l'étude ADOPT⁷ ou, encore et sans doute surtout, en termes de potentialité de protection cardiovasculaire.

La problématique est d'autant plus cruciale chez les patients diabétiques de type 2 coronariens. En effet, ceux-ci ont la particularité d'être sans doute les plus exposés à un risque absolu de développer une ICC, mais d'être aussi ceux les plus susceptibles de bénéficier de l'effet protecteur cardiovasculaire prodigué par une glitazone.²⁴ Par exemple, comme déjà décrit ci-dessus, l'effet protecteur coronarien de la pioglitazone ressort bien de l'analyse post-hoc des patients avec antécédents d'infarctus de l'étude PROactive.¹¹ Par ailleurs, une méta-analyse récente a montré un moindre risque de resténose chez des patients diabétiques de type 2 traités par une TZD, par comparaison aux sujets témoins sans TZD, dans les suites d'une angioplastie coronaire avec ou sans pose de stent.²⁵

Il est cependant évident que les résultats de la méta-analyse de 42 essais cliniques randomisés (40 essais de moindre envergure plus ADOPT et DREAM), publiée le 21 mai 2007 dans le New England Journal of Medicine,²⁶ jettent un pavé dans la mare et vont, à coup sûr, susciter beaucoup de réflexions et de controverses. En effet, elle suggère un risque paradoxalement accru d'infarctus du myocarde et de décès de cause cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 traités par rosiglitazone par comparaison à ceux ne recevant pas de rosiglitazone. Compte tenu des limites de cette méta-analyse, reconnues par les auteurs eux-mêmes²⁶ et stigmatisées dans l'éditorial,²⁷ il convient cependant de rester prudent avant de tirer quelque conclusion définitive. Quoi qu'il en soit, la publication de cette méta-analyse à propos de la rosiglitazone²⁶ va raviver la polémique au sujet des différences potentielles entre les deux TZD, notamment en raison d'effets plus favorables de la pioglitazone par comparaison à la rosiglitazone en ce qui concerne les effets sur le profil lipidique.²⁷

ANALYSE INTERMEDIAIRE DE RECORD

La grande étude prospective RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes), actuellement en cours, comparant la combinaison rosiglitazone-metformine ou rosiglitazone-sulfamide avec l'association classique metformine-sulfamide (groupe témoin), devrait pouvoir fournir des éléments de réponse, sans doute décisifs, aux interrogations récentes à propos de la rosiglitazone.²⁸ Actuellement, seuls les résultats d'une analyse intermédiaire après une période moyenne de 3,75 années de suivi (sur les six années prévues), non préprogrammée mais publiée en urgence en réponse à la méta-analyse susmentionnée, sont disponibles.²⁹ Sous réserve d'une puissance statistique peut-être insuffisante, les données disponibles actuellement ne montrent pas d'augmentation significative des hospitalisations ou décès de causes cardiovasculaires dans le groupe de patients recevant la rosiglitazone par comparaison au groupe sans rosiglitazone (témoin). Par contre, cette analyse intermédiaire confirme une incidence plus élevée d'ICC nécessitant une hospitalisation ou conduisant au décès dans le groupe rosiglitazone par rapport au groupe témoin. L'analyse des événements adjudiqués et en attente d'adjudication montre un hasard ratio d'ICC sévère de 2,15 ; cette valeur est assez comparable au hasard ratio rapporté dans l'étude ADOPT en comparant les ICC sous rosiglitazone et sous glibenclamide (HR = 2,20), mais est plus élevée que le hasard ratio mentionné dans la même étude pour la comparaison rosiglitazone versus metformine (HR = 1,22). Il est également plus élevé que ceux rapportés dans l'étude PROactive (tableau 1). Au vu de l'importante controverse actuelle,³⁰ les résultats finaux de RECORD sont attendus avec le plus grand intérêt.

CONCLUSION

Tant les grandes études cliniques prospectives que les registres de surveillance en situation de vie réelle montrent un plus grand nombre de cas d'ICC dans les groupes de patients diabétiques de type 2 traités par TZD par rapport aux groupes traités par placebo ou par un autre antidiabétique oral. Les résultats paraissent sensiblement comparables chez les sujets traités par la pioglitazone ou par la rosiglitazone, même si des études analysant spécifiquement l'incidence de cette complication avec les deux molécules n'ont jamais fait l'objet de comparaison directe. Avec les deux molécules, l'incidence est relativement basse en valeur absolue, en particulier si l'on considère des patients diabétiques sans antécédents cardiovasculaires. Il convient d'éviter la prescription de glitazones chez les patients diabétiques de type 2 présentant déjà des signes d'ICC (stades II-IV NYHA). Il faut également être attentifs à l'apparition de signes d'ICC chez des sujets indemnes au départ et développant pareils signes après l'initiation du traitement par TZD.¹ La problématique des œdèmes périphériques, non liés à une ICC, risque cependant de compliquer la démarche diagnostique en pratique clinique. Au vu des résultats de la méta-analyse récente des essais cliniques réalisés avec la rosiglitazone plaidant pour un risque coronarien accru (et non réduit !) avec cette TZD et malgré les résultats plutôt rassurants de l'analyse intermédiaire de RECORD, la problématique de l'ICC devra, sans doute dorénavant, s'intégrer dans une discussion plus large à propos de la protection cardiovasculaire/coronarienne escomptée ou, au contraire, d'un risque cardiovasculaire/ coronaire possiblement accru avec la glitazone prescrite chez les patients diabétiques de type 2.

References * à lire ** à lire absolument

- 1 * De Flines J, Scheen AJ. Diabète sucré et décompensation cardiaque : spécificités étiopathogéniques et thérapeutiques. *Rev Med Suisse* 2006;2:1893-900.
- 2 ** Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:256-63.
- 3 Wang CH, Weisel RD, Liu PP, Fedak PW, Verma S. Glitazones and heart failure : Critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003;107:1350-4.
- 4 Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
- 5 Lindenfeld J, Masoudi FA. Fluid retention with thiazolidinediones. Does the mechanism influence the outcome ? *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1705-7.
- 6 ** Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJA, 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.

- 7** Kahn 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.
- 8 ** The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trials Investigators. 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.
- 9 Yki-Järvinen H. The PROactive study : Some answers, many questions. *Lancet* 2005;366:1241-2.
- 10 Ryden L, Thrainsdottir I, Swedberg K. Adjudication of serious heart failure in patients from PROactive. *Lancet* 2007;369:189-90.
- 11 Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B et al, 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. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1772-80.
- 12 Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke : Results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-73.
- 13 Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Philips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes. A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2003;26:2983-9.
- 14 Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, et al. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction : Insights from the National Heart Care Project. *Diabetes Care* 2005;28:1680-9.
- 15 Karter AJ, Ahmed AT, Liu J, Moffet HH, Parker MM. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure. *Diabet Med* 2005;22:986-93.
- 16 Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure : An observational study. *Circulation* 2005;11:583-90.
- 17 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
- 18 Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 ; Issue 4:CD006060.
- 19 * Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema : A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;76:279-89.
- 20 De Flines J, Scheen AJ. Pioglitazone, oedema and congestive heart failure : A metaanalysis of randomised controlled trials (abstract). *Diabetologia* 2007;50 (Suppl. 1): in press.
- 21 Guan Y, Hao C, Cha DR, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005;11:861-6.
- 22 Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety ? *Drug Safety* 2004;27:841-56.
- 23 Tang WHW, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB. Fluid retention after initiation of thiazolidinedione therapy in diabetic patients with established chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1394-8.
- 24 Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2097-104.
- 25 Riche DM, Valderrama R, Henyan NN. Thiazolidinediones and risk of repeat target vessel revascularization following percutaneous coronary intervention : A meta-analysis. *Diabetes Care* 2007;30:384-8.
- 26 * 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.
- 27 Psaty BM, Furberg CD. Editorial. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007;356:2522-4.
- 28 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) : Study design and protocol. *Diabetologia* 2005;48:1726-35.
- 29 * Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes - an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
- 30 Nathan DM. Rosiglitazone and cardiotoxicity - Weighing the evidence. *N Engl J Med* 2007;357:64-6.