



B. CHARBONNEL

Clinique d'Endocrinologie,
Maladies Métaboliques et Nutrition, Hôtel-Dieu,
NANTES.

Pioglitazone et prévention secondaire chez les diabétiques de type 2

La prévention cardiovasculaire du diabétique de type 2 implique une stratégie multifactorielle exigeante avec un strict contrôle de la glycémie, de la pression artérielle et des lipides...

Dans le cadre du traitement hypoglycémiant, les glitazones sont des hypoglycémiants qui présentent différents effets métaboliques favorables du point de vue vasculaire.

La pioglitazone a démontré, par la grande étude PROactive de prévention secondaire, son intérêt clinique et métabolique.

La prévention de la morbidité cardiovasculaire est l'enjeu principal de la prise en charge des diabétiques de type 2. La moitié des diabétiques de type 2 meurent du cœur, plus du quart des patients hospitalisés en unités de soins intensifs de cardiologie sont diabétiques, le nombre des AVC est très important chez le diabétique...

D'ailleurs, le risque cardiovasculaire absolu des diabétiques est très élevé, même s'il n'atteint pas celui du risque cardiovasculaire absolu des non diabétiques ayant des antécédents d'infarctus du myocarde. Dans l'étude HPS qui a inclus une population tout-venant de diabétiques de la soixantaine, mêlant des patients avec des antécédents vasculaires et sans antécédents vasculaires connus, autrement dit des patients en prévention primo-secondaire, le risque cardiovasculaire absolu du sous-groupe des diabétiques dans le bras placebo était de 50 % de présenter un événement cardiovasculaire en 10 ans. Ce risque est encore supérieur dans le groupe particulièrement exposé des diabétiques de type 2 ayant des antécédents vasculaires, autrement dit des diabétiques de type 2 en situation de prévention secondaire.

Chacun s'accorde sur l'intérêt, pour prévenir le risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2, d'une stratégie thérapeutique agressive multifactorielle. Il faut traiter en même temps tous les facteurs de risque, et obtenir à la fois un bon contrôle glycémique ($HbA_{1c} < 6,5\%$), un bon contrôle de la pression artérielle (pression artérielle $< 130/80$ mmHg), un bon contrôle lipidique (LDL-cholestérol < 1 g/L), donner les conseils nutritionnels appropriés, et bien sûr aider à l'arrêt du tabagisme. En prévention secondaire, car c'est plus discuté en prévention primaire, s'ajoute l'impératif d'un traitement antiagrégant.

L'étude STENO 2 [1], chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire défini par une microalbuminurie pathologique, avait bien montré l'intérêt de cette approche multifactorielle qui réduisait de plus de 50 % le risque cardiovasculaire à 4 ans. Il apparaissait dans l'étude STENO 2 qu'il était plus facile d'obtenir un bon contrôle lipidique par une statine, éventuellement un bon contrôle de la pression artérielle, qu'un bon contrôle glycémique. La stratégie du traitement hypoglycémiant, dans le cadre d'une stratégie multifacto-

rielle globale, est donc un élément à la fois important et difficile de la prise en charge du diabétique de type 2. A ce titre, l'introduction des glitazones (rosiglitazone et pioglitazone) dans l'arsenal thérapeutique a été un indiscutable progrès qui vient d'être récemment validé par les résultats de la grande étude de prévention cardiovasculaire secondaire PROactive, avec la pioglitazone.

II GENERALITES SUR LES GLITAZONES. LES ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN ROLE DE PROTECTION VASCULAIRE [2]

Les glitazones font baisser la glycémie en diminuant l'insulinorésistance, caractéristique du diabète de type 2. Le diabète de type 2 est toujours caractérisé par la coexistence, à des degrés divers, d'une insulinorésistance et d'un déficit relatif de l'insulinosécrétion. Différents arguments expérimentaux et épidémiologiques militent en faveur d'un rôle de l'insulinorésistance sur le risque cardiovasculaire, dans ce qu'il est convenu d'appeler parfois, d'une manière réductrice, le syndrome métabolique.

Les glitazones se lient à un récepteur nucléaire, le récepteur PPAR γ . Il en résulte l'activation de nombreuses syn-

thèses protéiques. L'essentiel est de dire que le site principal d'action des glitazones est le tissu adipeux. La liaison des glitazones au PPAR γ du tissu adipeux entraîne un remodelage profond du métabolisme du tissu adipeux, et aussi de la localisation des graisses. Sous glitazones, il y a tendance à une diminution de la graisse abdominale, considérée comme athérogène, au profit de la graisse sous-cutanée, considérée comme métaboliquement neutre. Sous glitazones, le tissu adipeux produit moins de facteurs contribuant à l'insulinorésistance, comme par exemple les acides gras libres, et il produit davantage une hormone adipocytaire, considérée comme importante dans la sensibilité à l'insuline, l'adiponectine.

Par tous ces mécanismes, à vrai dire assez complexes, les glitazones entraînent une diminution de la résistance à l'insuline sur les deux organes cibles essentiels de l'insulinorésistance, au niveau musculaire et hépatique, et ce mécanisme d'action explique assez bien les effets métaboliques connus des glitazones, diminution de la glycémie, diminution des acides gras libres, augmentation du HDL-cholestérol. Les deux glitazones disponibles ne sont pas absolument identiques. Notamment sur le profil lipidique, la pioglitazone apparaît plus favorable que la rosiglitazone. Les deux glitazones augmentent le HDL-cholestérol et diminuent les petites lipoparticules denses athérogènes,

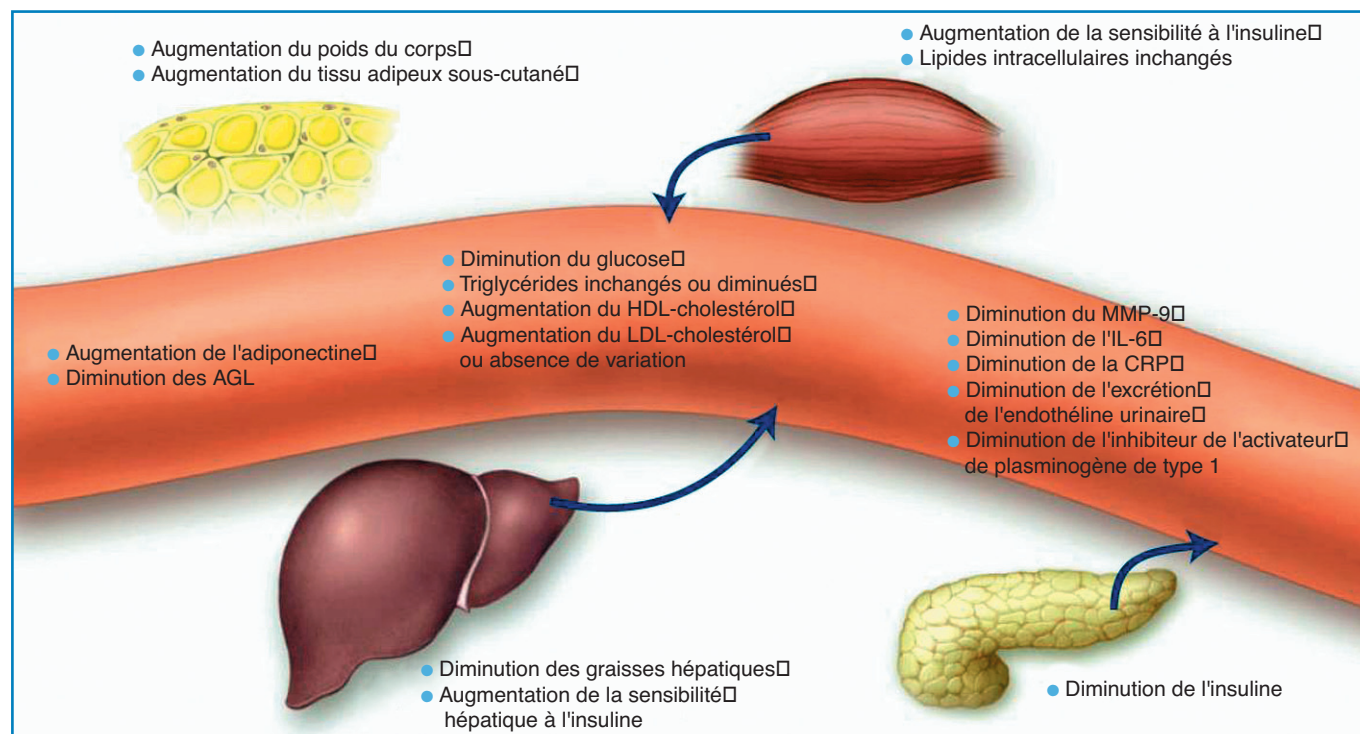


Fig. 1 : Les principaux effets métaboliques des glitazones (illustration empruntée à référence 2).

- L'étude STENO 2 avait démontré l'intérêt d'une prise en charge multifactorielle de tous les facteurs de risque pour prévenir les complications cardiovasculaires du diabète de type 2.
- Les glitazones (pioglitazone et rosiglitazone) sont des hypoglycémisants efficaces ayant démontré des avantages sur la dyslipidémie du diabétique et différents effets pléiotropes vasculaires favorables.
- La grande étude PROactive, de prévention secondaire avec la pioglitazone, a montré une réduction du nombre des décès vasculaires, des infarctus du myocarde et des AVC. Le niveau de preuve statistique fait l'objet d'un débat dans la mesure où la réduction du critère primaire composite n'a atteint pas de significativité.
- Les résultats métaboliques et vasculaires de PROactive constituent des arguments importants pour l'intensification précoce du traitement oral des diabétiques de type 2, en ajoutant la pioglitazone aux antidiabétiques oraux classiques avec l'objectif d'une HbA1c < 7 %.

mais la pioglitazone augmente les triglycérides, à la différence de la rosiglitazone qui est sans effet sur les triglycérides.

En plus de cet effet bénéfique sur la glycémie, l'insulino-résistance et les lipides, un traitement par les glitazones s'accompagne d'effets favorables sur différents autres marqueurs du risque vasculaire. Les glitazones diminuent l'inflammation chronique, notamment la C-réactive protéine dont l'augmentation est associée au risque cardiovasculaire, elles ont un effet favorable sur la microalbuminurie indépendamment de leur effet hypoglycémiant et elles diminuent le PAI-1, considéré comme un facteur prothrombotique dans le cadre du syndrome d'insulinorésistance... Ces différentes actions sont résumées sur la *figure 1*.

Dans différents modèles animaux, les glitazones préviennent l'athérome expérimental et, dans quelques études cliniques, les glitazones ont un effet favorable sur certains marqueurs intermédiaires du risque cardiovasculaire, comme l'épaisseur de l'intimamédia.

L'ensemble de ces données constitue évidemment un support rationnel fort en faveur de l'utilisation des glitazones dans le cadre de la stratégie du traitement hypoglycémiant des diabétiques de type 2, avec un objectif de prévention cardiovasculaire. Reste bien entendu à valider les données en question par de grandes études cliniques d'événements. Une telle étude clinique, en prévention primo-secondaire, est en cours avec la rosiglitazone, l'étude RECORD. Une grande étude clinique de prévention secondaire chez le diabétique de type 2 vient d'être publiée avec la pioglitazone, l'étude PROactive.

II L'ETUDE PROACTIVE : UNE ETUDE DE PREVENTION SECONDAIRE CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2 AVEC LA PIOGLITAZONE

L'année diabétologique 2005 a été marquée par la présentation à l'EASD d'Athènes des résultats de l'étude PROactive, publiés en octobre dans le *Lancet* [3]. Il s'agit d'une étude importante, car c'est la première étude depuis l'UKPDS de prévention cardiovasculaire avec un hypoglycémiant oral, en l'occurrence la pioglitazone.

Avant PROactive, la seule étude disponible était l'UKPDS, étude ancienne puisque menée il y a 25 ans, et les modalités de traitement ont beaucoup changé depuis, étude critiquable sur le plan méthodologique car elle n'avait pas été menée en aveugle et une majorité de patients avait changé de modalité de traitement en cours d'étude. Au surplus, l'UKPDS n'avait pas été dessinée pour évaluer l'efficacité clinique des médicaments hypoglycémisants utilisés (sulfamides, metformine, insuline), mais pour évaluer l'efficacité clinique d'une stratégie de strict contrôle glycémique comparée à une stratégie de moindre contrôle glycémique. Il n'y avait donc aucun bras placebo. La stratégie de contrôle glycémique choisie dans l'UKPDS, une monothérapie "poussée jusqu'au bout", est actuellement dépassée : il faut se rappeler que l'UKPDS date des années 1980. Il s'agissait d'autre part d'une cohorte en prévention primaire et qui n'avait donc pas la puissance pour évaluer une protection cardiovasculaire. C'est dire si les renseignements qu'on en tire souvent concernant les avantages de la metformine en monothérapie, pour un petit sous-groupe d'obèses, sont indirects. Il convient d'ajouter que les résultats de la metformine étaient déléteres dans un autre sous-groupe de l'UKPDS, en traitement combiné aux sulfamides, modalité thérapeutique qui est celle de PROactive.

1. – Protocole de l'étude PROactive

PROactive a recruté 5 238 diabétiques de type 2 ayant déjà présenté une complication cardiovasculaire, 50 % d'infarctus du myocarde, 20 % d'AVC, 20 % d'artérites..., il s'agissait de diabétiques très malades : la moitié d'entre eux avaient déjà eu au moins deux événements vasculaires. Ces patients étaient traités de manière multifactorielle suivant les standards modernes, de manière à atteindre au mieux les valeurs cibles préconisées pour tous les facteurs de risque, un peu à la manière du bras de traitement dit intensif de l'étude STENO 2 : traitements hypoglycémisants y compris l'insuline (1/3 des patients), traitements anti-hypertenseurs, statines ou fibrates, antiagrégants, traitements à visée cardiovasculaire (95 % des patients). Il était

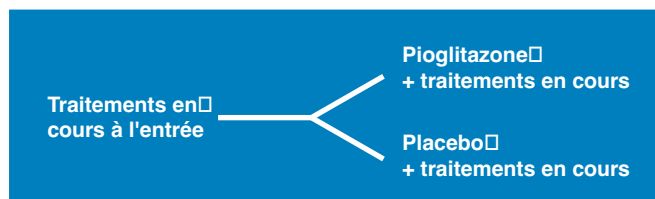


Fig. 2: Le dessin de l'étude PROactive.

demandé par le protocole de maintenir et d'intensifier si besoin ces traitements au cours de l'étude pour obtenir les valeurs cibles des recommandations.

Sur cette base thérapeutique très active ont été ajoutés en aveugle soit la pioglitazone 45 mg, soit un placebo (fig. 2).

PROactive a été une étude courte, 2,8 ans de suivi moyen, car conduite par les événements. Les événements ont été très nombreux chez ces patients à haut risque, d'où l'arrêt de l'étude avant la fin de la 3^e année, car le nombre d'événements prévu par le protocole avait été atteint. C'est beaucoup plus court que les études avec les statines par exemple dont la durée moyenne a été de 4 ou 5 ans.

2. – Les principaux résultats cardiovasculaires de PROactive sont les suivants :

- Le critère primaire composite (mortalité toutes causes, infarctus du myocarde non fatal y compris silencieux, AVC, syndrome coronarien aigu, revascularisation coronaire, revascularisation de jambe, amputation) a été réduit de

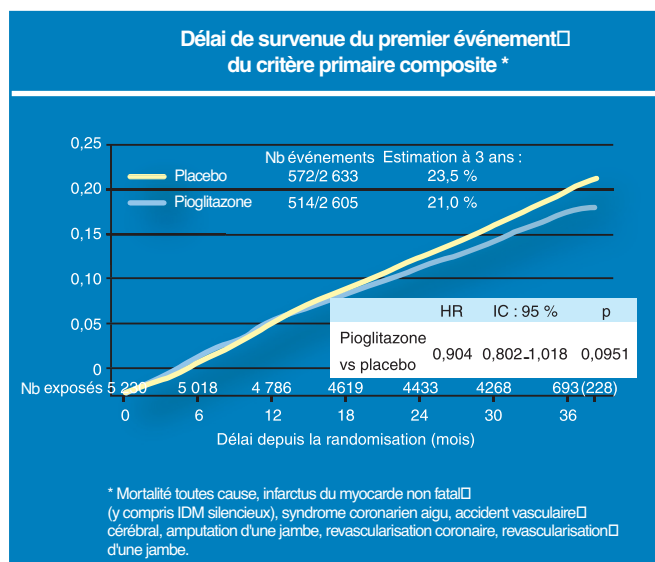


Fig. 3: PROactive, le critère primaire.

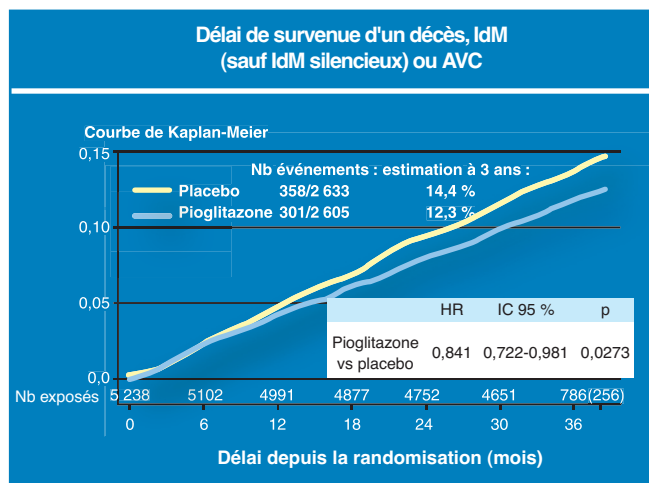


Fig. 4: PROactive, le critère secondaire principal.

10 % à 3 ans par la pioglitazone, différence non significative (fig. 3).

- Un critère secondaire prédéfini comme principal dans le plan d'analyse statistique finalisé en 2005 avant la levée de l'aveugle a été réduit de 16 % à 3 ans par la pioglitazone, différence significative. Il s'agissait d'un composite d'événements "durs", non dépendants des décisions médicales (à la différence par exemple des revascularisations), critère composite très souvent utilisé dans les grandes études et prédéfini pour permettre les comparaisons : mortalité, infarctus du myocarde, AVC (fig. 4).

- Les autres critères secondaires prédéfinis dans le plan d'analyse statistique (mortalité, chaque critère du composite primaire) ont été réduits, sauf pour les événements au niveau des membres inférieurs (amputations, revascularisations), différences non significatives.

- Les nombreuses analyses en sous-groupes ne montrent pas d'hétérogénéité : autrement dit, les résultats d'ensemble s'appliquent aux différents sous-groupes.

- Une analyse post-hoc a été présentée à l'AHA en novembre 2005, portant sur les 2 445 patients inclus dans PROactive par un antécédent d'infarctus du myocarde : le risque chez ces patients de présenter un deuxième infarctus du myocarde (fig. 5) ou un syndrome coronarien aigu a été réduit par la pioglitazone, respectivement de 28 % et de 37 %, différences significatives.

Les résultats cardiovasculaires de PROactive sont l'objet d'un débat dans la communauté cardiadiabétologique : cha-

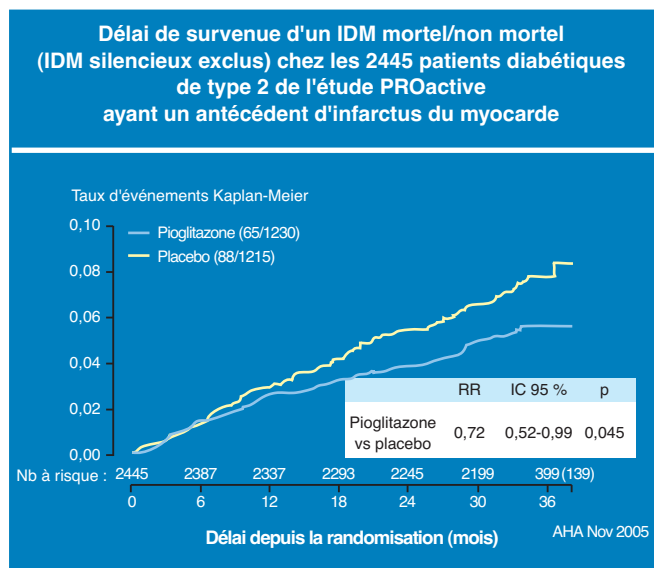


Fig. 5 : PROactive, risque de présenter un 2^e infarctus du myocarde chez les patients ayant un antécédent d'infarctus.

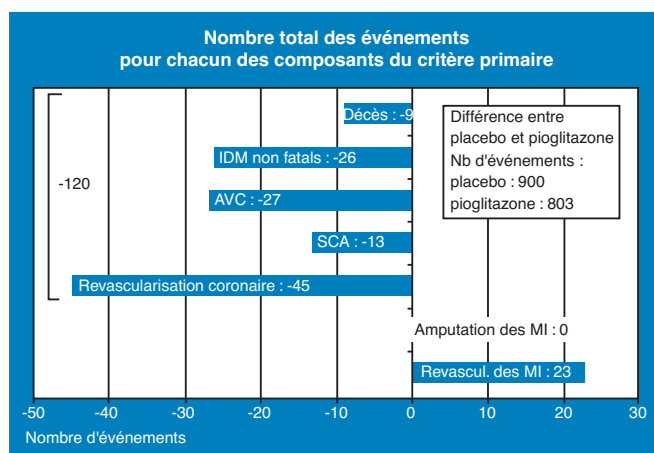


Fig. 6 : PROactive, le nombre total des différents événements composant le critère composite primaire (pioglitazone vs placebo).

cun s'accorde sur une diminution du nombre des morts cardiovasculaires, des événements coronariens et des AVC sous pioglitazone (**fig. 6**), mais le niveau de preuve statistique fait débat [4] étant donné que le critère primaire n'atteint pas la significativité.

3. – Les résultats métaboliques de PROactive sont favorables

- Meilleur contrôle glycémique (différence significative de 0,5 % de HbA1c) avec un excellent résultat global de HbA1c à 6,9 % sous pioglitazone, sans échappement secondaire. L'intensification du traitement oral (bi- ou trithérapie orale avec la pioglitazone) a permis d'obtenir ce bon résultat avec un recours à l'insuline diminué de moitié.

- Amélioration de la dyslipidémie diabétique : diminution significative des triglycérides de 13 %, augmentation significative du HDL-cholestérol de 9 %.

- Baisse significative de 3 mmHg de la pression artérielle.

Il est bien sûr tentant d'essayer d'attribuer tout ou partie des résultats vasculaires à ces améliorations métaboliques. Il faudra attendre les analyses spécifiques pour essayer de dégager ce qui revient à tel ou tel paramètre. Ce sera difficile, car certains paramètres importants (CRP, PAI-1, insulino-résistance...) n'ont pas été mesurés, et PROactive a été dessinée pour montrer un résultat clinique et non pas pour en étudier les déterminants. En tout cas, les équations de risque proposées dans la littérature à partir de l'UKPDS sont a priori peu pertinentes pour la population de PROactive, très différente dans ses caractéristiques et dans les modalités de sa prise en charge.

4. – Les effets secondaires de la pioglitazone observés dans PROactive sont exactement les effets attendus

PROactive n'a mis en évidence aucun effet secondaire des glitazones qui n'était déjà connu :

- Œdèmes des membres inférieurs dans 8 % des cas.

- Prise de poids (+ 4 kg à 3 ans).

- Décompensation d'insuffisance cardiaque sans augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque : 6 % d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous pioglitazone vs 4 % sous placebo et 1 % de mortalité dans les deux groupes. Ce sur-risque de 2 % des hospitalisations pour insuffisance cardiaque est le même dans le sous-groupe des patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde. Ces chiffres, en valeur absolue plutôt rassurants dans cette population à haut risque, permettent d'évaluer, au cas par cas dans la pratique clinique, le rapport bénéfices/risques de la pioglitazone. La littérature suggère fortement que les glitazones ne suscitent pas d'insuffisance cardiaque mais décompensent, par inflation hydrosodée, une insuffisance cardiaque préexistante, ce qui expliquerait que cette décompensation soit réversible par l'arrêt de la glitazone et le traitement approprié, sans modifier le pronostic vital à moyen-long terme.

- Pas de signal particulier en matière de cancer.

- Excellente tolérance hépatique : les transaminases diminuent sous pioglitazone.

■ CONCLUSION

Il apparaît en 2006 que les glitazones, plus particulièrement la pioglitazone depuis l'étude PROactive, ont une place dans le cadre de la prévention cardiovasculaire secondaire des diabétiques de type 2 pour renforcer la stratégie du traitement hypoglycémiant, en association avec une stratégie de contrôle strict de la pression artérielle et du LDL-cholestérol.

De ce point de vue, l'étude PROactive est une étude d'un grand intérêt :

- PROactive suggère fortement, sans le prouver totalement d'un point de vue statistique, un bénéfice cardiovasculaire de la pioglitazone. Ce bénéfice n'est pas négligeable. A titre d'illustration, une réduction de 16 % à 3 ans du critère composite de la mortalité, des infarctus du myocarde et des AVC est supérieure à ce qui était observé après le même délai pour le sous-groupe des patients diabétiques, et pour le même critère composite, avec la pravastatine dans l'étude CARE.
- PROactive confirme les effets déjà connus des glitazones, qu'il s'agisse des nombreux effets métaboliques favorables, ou des effets indésirables.
- PROactive apporte des arguments cliniques et métaboliques importants pour l'intensification précoce du traitement oral des diabétiques de type 2, en ajoutant la pioglitazone aux anti-diabétiques oraux classiques, avec l'objectif de maintenir l'HbA1c < 7 %.

Bibliographie

1. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N, JENSEN GV, PARVING HH, PEDERSEN O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 383-93.
2. YKI-JARVINEN H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 2004 ; 351 : 1 106-18.
3. DORMANDY J, CHARBONNEL B, ECKLAND D *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 : 1 279-89.
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.