

La rosiglitazone et l'infarctus du myocarde

Jean-Louis Chiasson et Jacques Le Lorier

DANS LE RÉPUTÉ *New England Journal of Medicine*, Nissen et Wolski signalent les résultats d'une méta-analyse portant sur certaines études cliniques à répartition aléatoire évaluant la rosiglitazone chez des sujets atteints de diabète de type 2. Ils comparent les effets du médicament sur l'infarctus du myocarde et sur la mortalité cardiovasculaire à ceux d'autres antidiabétiques ou au placebo. Dans cette analyse de 42 études admissibles, la rosiglitazone était associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde (RC* : 1,43 ; IC† : 95 %, 1,03 – 1,98 ; $P = 0,03$) et à un accroissement non significatif de la mortalité d'origine cardiovasculaire (RC : 1,64 ; IC : 95 %, 0,98 – 2,74 ; $P = 0,06$)¹. Bien que cette analyse soit intéressante et qu'elle doive nous inciter à la prudence, elle ne nous permet surtout pas de conclure que la rosiglitazone peut provoquer un infarctus du myocarde et encore moins un décès d'origine cardiovasculaire. Cette analyse comporte plusieurs points faibles qui pourraient ne pas être évidents pour les médias ou le grand public, mais qui ne devraient pas échapper à la communauté scientifique.

D'abord, dans toutes les études consignées, les événements cardiovasculaires et la mortalité ne font pas partie de l'objectif premier, mais bien des ob-

jectifs secondaires sous la rubrique « effets indésirables ». Par le fait même, aucune étude n'avait en soi la puissance statistique nécessaire pour traiter de ce problème. Encore plus important, ces événements n'étaient pas vérifiés par un comité indépendant et, le plus souvent, n'étaient même pas définis dans le protocole. Dans ce contexte, la documentation des événements et surtout la distinction entre l'infarctus du myocarde et le syndrome coronarien aigu ou même une douleur rétrosternale atypique n'est pas toujours évidente.

Par ailleurs, les auteurs ont éliminé de l'analyse six études au cours desquelles aucun événement ne s'était produit, c'est-à-dire ni infarctus du myocarde ni mortalité d'origine cardiovasculaire. Ils ont aussi éliminé, tant dans l'analyse portant sur les infarctus du myocarde que dans celle concernant les décès d'origine cardiovasculaire, toutes les études sans événement documenté. Toutes ces exclusions créent une hausse artificielle des événements. Si les études sans événement avaient été incluses, l'incidence d'événements en aurait été modifiée, et, par le fait même, la signification statistique. Bien qu'il soit difficile d'un strict point de vue mathématique d'inclure ces études, certaines nouvelles méthodes, que les auteurs auraient dû utiliser, permettent de tenir compte des essais sans événements.

Un autre point faible est le peu d'événements documentés et la façon dont l'analyse a été faite. En effet, il n'y avait que 158 infarctus du myocarde documentés pour une population de 27 843 patients. Si, contrairement à ce qui a été fait, on maintient l'ensemble des sujets pour l'analyse, la distribution se fait comme suit : 86 événements pour

Le Dr Jean-Louis Chiasson, endocrinologue, est professeur titulaire au Département de médecine de l'Université de Montréal et chef du Service d'endocrinologie du CHUM. Le Dr Jacques Le Lorier, interniste, est professeur titulaire aux départements de médecine et de pharmacologie de l'Université de Montréal et chef de l'unité de recherche en pharmacoéconomie et en pharmacoépidémiologie du Centre de recherche du CHUM.

* RC : rapport de cotes (*Odds ratio*)

† IC : intervalle de confiance

15 560 patients (0,563 %) dans les groupes sous rosiglitazone et 72 événements pour 12 283 patients (0,586 %) dans les groupes témoins. Cela donne un pourcentage d'événements légèrement plus élevé (0,02 %) dans les groupes témoins que dans ceux sous rosiglitazone. Même observation pour la mortalité d'origine cardiovasculaire, où il y avait 61 cas documentés dans cette même population. Sur 15 560 patients, 39 (0,251 %) des sujets des groupes sous rosiglitazone sont morts, contre 22 (0,318 %) chez les 12 283 sujets témoins. Ici encore, le taux de mortalité est légèrement plus élevé (0,067 %) dans les groupes témoins. Analysées sous cet angle, la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire seraient similaires dans les groupes sous rosiglitazone et dans les groupes témoins.

Un autre point faible tout aussi important est le fait que les auteurs n'avaient pas accès aux données individuelles des patients. Ils étaient donc limités aux résumés des données de chaque étude. Malheureusement, cette façon de faire ne permet pas d'analyser chaque événement dans le temps comme cela se fait habituellement pour une analyse de morbidité et de mortalité de nature cardiovasculaire, ce qui entraîne deux problèmes. D'abord, si la majorité des événements avait eu lieu, par exemple, au début de l'étude avant que la rosiglitazone n'atteigne son effet maximal et s'il y avait eu ensuite une baisse de l'incidence des événements, le type d'analyse des auteurs aurait pu nous induire en erreur. Le deuxième problème, tout aussi important, est que ce genre d'analyse repose sur tous les événements et non sur le nombre de personnes ayant subi un ou plusieurs événements. Si un même sujet avait connu deux infarctus du myocarde pendant l'étude, ce qui n'est pas rare dans une population à risque élevé, ces infarctus auraient été comptabilisés comme deux événements. Cependant, dans une analyse de Cox ou de Kaplan-Meier, seul le premier événement doit être retenu. La méthode d'analyse employée par les auteurs entraîne donc des problèmes d'interprétation.

En révisant l'article du *New England Journal of Medicine*, il est intéressant de noter que, comparativement au placebo, la rosiglitazone n'avait pas d'effet significatif, ni sur l'incidence de l'infarctus du myocarde, ni sur celle de la mortalité cardiovasculaire. L'autre point à souligner est que l'effet de la rosiglitazone sur ces événements était beaucoup plus important lorsque la rosiglitazone était administrée conjointement avec l'insuline (RC : 2,78 ; IC : 95 %, 0,58 – 13,3 ; $P = 0,20$ pour l'infarctus et RC : 5,37 ; IC : 95 %, 0,51 – 56,5 ; $P = 0,16$ pour la mortalité). Il est bien connu que la rosiglitazone en monothérapie peut augmenter la rétention d'eau chez environ 5 % des patients². Toutefois, cet effet est potentialisé lorsque le médicament est associé à l'insuline (15 %). C'est pourquoi l'utilisation concomitante de la rosiglitazone et de l'insuline n'est pas indiquée. Il serait intéressant d'analyser ces données en éliminant les études portant sur cette association.

Le *New England Journal of Medicine* vient de publier une analyse intérimaire de l'étude RECORD³ qui avait pour objectif premier d'évaluer l'effet de la rosiglitazone sur les événements d'origine cardiovasculaire chez 4447 patients atteints de diabète de type 2. Après 3,75 années de suivi, un comité indépendant a confirmé la présence d'un événement cardiovasculaire chez 419 sujets : 217 dans le groupe sous rosiglitazone et 202 dans le groupe témoin (risque relatif : 1,08 ; IC : 95 %, 0,89 – 1,31). Toutefois, plus de patients du groupe sous rosiglitazone (risque relatif : 2,15 ; IC : 95 %, 1,30 – 3,57) souffraient d'insuffisance cardiaque. Cette analyse intérimaire ne confirme donc pas les résultats de l'analyse de Nissen et Wolski. Toutefois, le nombre est trop petit pour que l'on puisse affirmer que la rosiglitazone n'est pas associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. L'analyse définitive est prévue pour 2009.

Pour le moment, la méta-analyse de Nissen et Wolski ne doit pas modifier nos habitudes de prescription. L'interprétation d'une telle analyse est difficile pour les raisons suivantes : 1) les événements retenus font partie des objectifs secondaires et ne

sont pas vérifiés ; 2) les événements sont peu nombreux ; 3) les auteurs n'avaient pas accès aux données individuelles ; 4) les études associant rosiglitazone et insuline semblent avoir un effet confondant ; et 5) les auteurs ont éliminé les études où aucun événement n'a été recensé. Voilà autant de pièges qui rendent une telle méta-analyse difficile à interpréter.

Il est toutefois important de ne pas minimiser les effets indésirables de la rosiglitazone chez les sujets diabétiques. Il est bien connu que le médicament est associé à un gain pondéral, ce qui demeure inquiétant dans une population où l'obésité est prépondérante⁴. La rétention d'eau est également bien établie. En outre, le médicament est contre-indiqué chez les sujets souffrant d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA*⁵. Plus récemment, le traitement par la rosiglitazone a été associé à une augmentation des cas de fracture chez la femme diabétique⁶. Lorsque nous prescrivons la rosiglitazone, nous devons être conscients de ces effets indésirables potentiels et nous devons évaluer le risque en fonction de chaque patient. 📡

Date de réception : 14 juin 2007

Date d'acceptation : 15 juin 2007

Les D^{rs} Jean-Louis Chiasson et Jacques Le Lorier ont déjà reçu des subventions de recherche de GlaxoSmithKline inc.

* NYHA : New York Heart Association

Bibliographie

1. 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.
2. Tang WH. Do thiazolidinediones cause heart failure? A critical review. *Cleve Clin J Med* 2006 ; 73 : 390-7.
3. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et coll. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – An interim analysis. *N Engl J Med* 2007 : 5 juin. Site Internet : <http://content.nejm.org/cgi/content/short/NEJMoa073394?resourcetype=HWCIT> (Date de consultation : 5 juin 2007).
4. Fonseca V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2003 ; 115 (Suppl 8A) : 42S-48S.
5. Giles TD. The patient with diabetes mellitus and heart failure: at-risk issues. *Am J Med* 2003 ; 115 (Suppl 8A) : 107S-110S.
6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et coll. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2427-43.