

Primeurs en cardiologie – I Chicago

Emmanuèle Garnier

Le congrès de l'American College of Cardiology (ACC), qui avait lieu du 29 mars au 1^{er} avril, a permis le dévoilement en premier de nombreux résultats cliniques, dont ceux des études PERISCOPE et VICTORY concernant l'effet d'antidiabétiques sur l'évolution de l'athérosclérose et ceux d'un essai clinique sur les risques de complications cardiovasculaires liés au célécoxib.

Étude PERISCOPE différents antidiabétiques et différentes évolutions de l'athérosclérose



Dr Steven Nissen

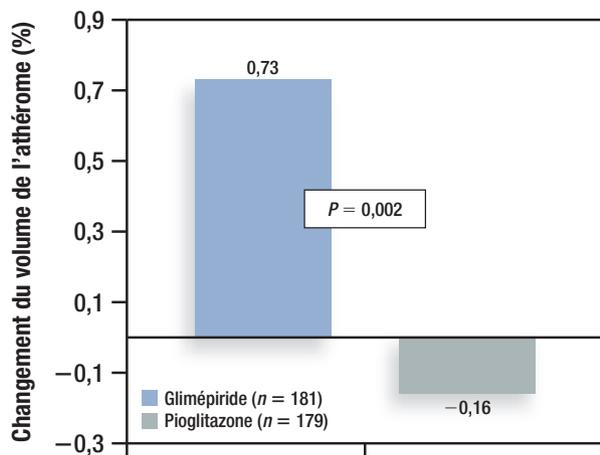
progression chez les patients diabétiques.

Les agents antidiabétiques sont-ils interchangeables ? Peut-être pas. Tous réduisent la glycémie, mais tous n'ont pas le même effet sur l'athérosclérose, ont découvert des chercheurs américains. La pioglitazone (Actos) serait ainsi associée à un arrêt de la croissance de la plaque athéromateuse alors que le glimépiride (Amaryl et ses génériques) serait, au contraire, lié à une

« Nous nous sommes demandé si la manière dont on réduit la glycémie compte. Et la réponse est oui. Différentes stratégies de traitement ont l'air d'avoir différents effets sur la circulation coronarienne », explique le **Dr Steven Nissen**, auteur principal de l'étude PERISCOPE (*Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation*).

Le glimépiride et la pioglitazone fonctionnent différemment. Le premier, un hypoglycémiant de la classe des sulfonylurées, agit en augmentant la sécrétion d'insuline. La pioglitazone, une thiazolidinédione, est plutôt un antihyperglycémiant qui accroît la sensibilité des tissus périphériques

Figure 1. Paramètre d'efficacité principal
Changement du volume de l'athérome (%)



Source : Steven Nissen

à l'insuline. Une différence qui pourrait être importante.

L'étude PERISCOPE, financée par Takeda Pharmaceuticals, s'est déroulée dans 97 centres d'Amérique du Nord et du Sud. Elle regroupait 543 patients atteints de diabète de type 2 et de maladie coronarienne qui ont passé une échographie intravasculaire. Les participants ont été distribués au hasard en deux groupes, dont l'un devait prendre quotidiennement de 1 mg à 4 mg de glimépiride et l'autre de 15 mg à 45 mg de pioglitazone. Au bout de 18 mois, la progression de l'athérosclérose a été mesurée par une seconde échographie intravasculaire chez les 360 sujets qui ont terminé l'étude.

« Le résultat a été une immense surprise, ne cache pas le D^r Nissen. Nous avons découvert que chez les patients qui prenaient du glimépiride, l'un des médicaments les plus utilisés, il y avait une progression non équivoque de l'athérosclérose des coronaires. » L'accroissement du pourcentage du volume de l'athérome, critère d'éva-

luation principal de l'étude, était de 0,73 % avec la sulfonylurée, alors que la plaque avait régressé de 0,16 % avec la pioglitazone ($P = 0,002$) (figure 1). Ces résultats, dévoilés au congrès de l'ACC, étaient publiés au même moment dans le *Journal of the American Medical Association* (JAMA)¹.

Qu'en est-il des autres antidiabétiques ?

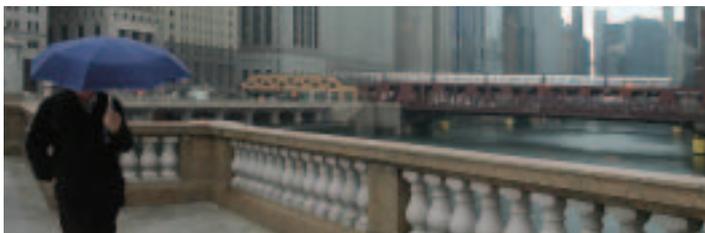
Comment expliquer la différence dans l'évolution de l'athérosclérose liée aux deux agents antidiabétiques ? Le D^r Nissen et son équipe l'ignorent pour l'instant. Il semble peu probable que le petit écart de 0,19 % entre les taux d'hémoglobine glyquée associés à chacune des molécules explique le phénomène.

Les chercheurs ont cependant quelques indices. La pioglitazone a diminué le taux d'hémoglobine glyquée, de triglycérides, de protéine C réactive de haute sensibilité davantage que le glimépiride et a eu un effet plus favorable sur la pression sanguine et le taux de cholestérol HDL. « Nous pensons que ces divergences ont pu entraîner des résultats cliniques différents », indique le cardiologue.

Par ailleurs, l'effet des deux antidiabétiques sur la sécrétion d'insuline était évidemment dissemblable. La réponse pourrait également résider dans ce facteur. « Nous savons que le taux d'insuline peut être associé aux maladies cardiovasculaires. Donc, peut-être que la stratégie de recourir simplement à un médicament insulinosensibilisant plutôt qu'à un sécrétagogue est en elle-même supérieure. » Toutes ces hypothèses vont être explorées dans des analyses subséquentes.

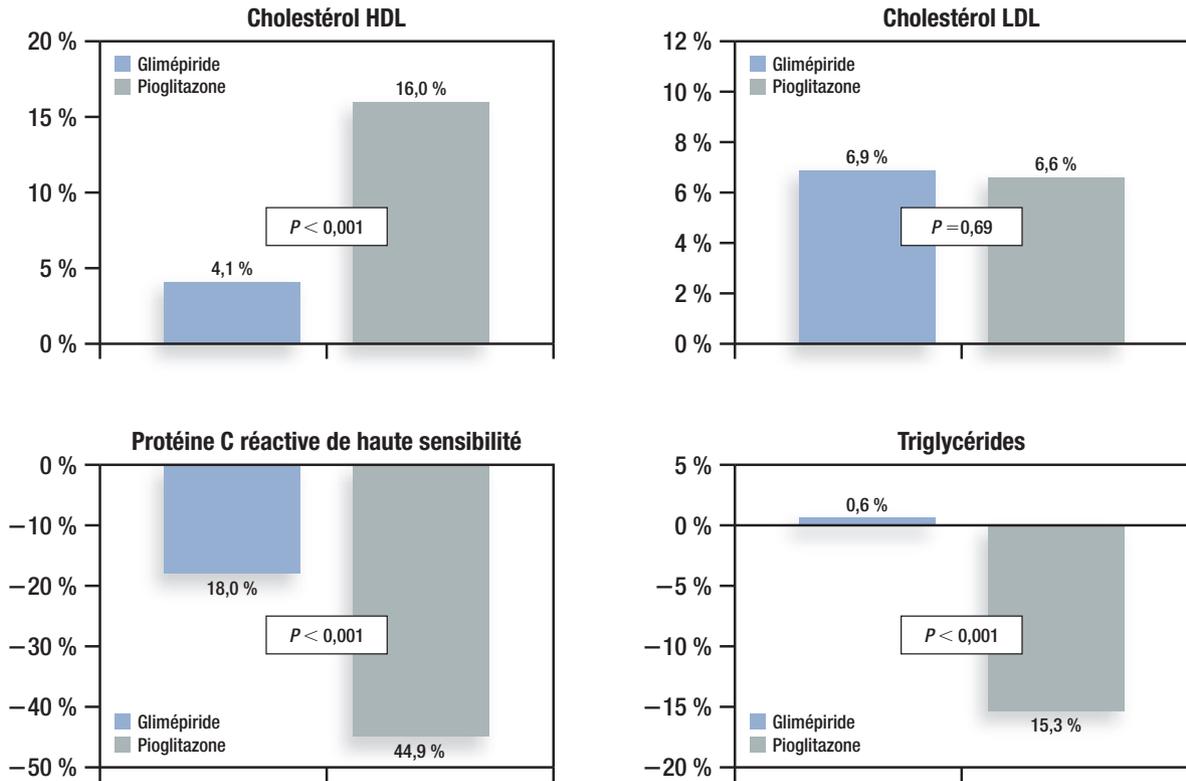
Qu'en est-il des effets secondaires ? Le glimépiride a causé plus d'hypoglycémie et d'angine de poitrine (tableau). Le groupe sous pioglitazone, par contre, a connu plus d'œdème, de baisses du taux d'hémoglobine et de fractures. Le taux d'abandon de l'étude, qui était en moyenne de 35 %, a été similaire dans les deux groupes. Et la prise de poids ? Les patients sous pioglitazone ont eu un gain pondéral de 2 kg supérieur à celui du groupe sous glimépiride.

« Maintenant, nous savons que le glimépiride et la pioglitazone sont différents. La solution n'est donc peut-être pas de viser un taux de glucose précis, mais



1. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et coll. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: The PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008 ; 299 (13) : 1561-73.

Figure 2. Changement des paramètres biochimiques (%)



Source : Steven Nissen

plutôt de cibler une approche particulière pour le faire. Cet essai clinique nous indique que nous devons maintenant effectuer des études comparatives d'efficacité et nous poser des questions non seulement sur la pioglitazone et le glimépiride, mais aussi sur la metformine et les autres antidiabétiques », estime le D^r Nissen.

L'essai clinique PERISCOPE ne portait cependant que sur l'évolution de plaques athéromateuses et non sur les taux de mortalité et de morbidité, précise cependant le chercheur. « Il y a une différence distincte entre, d'une part, ralentir ou prévenir la progression de petites sténoses coronariennes et, d'autre part, améliorer les résultats cliniques sur le plan cardiovasculaire », rappellent également les D^{rs} **Philippe Gabriel Steg**

et **Michel Marre**, les cardiologues français qui signent l'éditorial du *JAMA*².

Néanmoins, quelque chose pourrait changer dans le monde des antidiabétiques. « Nous ne pouvons plus nous contenter de réduire la glycémie et dire que c'est la bonne thérapie. Le but du traitement du diabète est de prévenir les complications de l'affection, et celle que l'on craint le plus est la maladie cardiaque qui tue 75 % des diabétiques », rappelle le D^r Nissen. 🍷

Tableau. Comparaison des taux d'effets indésirables

Effet indésirable	Pioglitazone	Glimépiride	P
Hypoglycémie	15,2 %	37,0 %	0,001
Angine de poitrine	7,0 %	12,1 %	0,05
Œdème	17,8 %	11,0 %	0,02
Fractures	3 %	0 %	0,004
Baisse du taux d'hémoglobine	—	—	0,01

2. Steg P, Marre M. Does PERISCOPE provide a new perspective on diabetic treatment? *JAMA* 2008 ; 299 : 1603-4.

Étude VICTORY

rosiglitazone et arrêt de l'athérosclérose

Photos : Emmanuèle Garnier



D^r Olivier Bertrand



P^r Jean-Pierre Després



D^r Paul Poirier

La pioglitazone ne serait pas le seul antihyperglycémiant à être associé à un arrêt de la croissance de l'athérosclérose chez des patients diabétiques (voir *Étude PERISCOPE*, p. 21). La rosiglitazone (Avandia) a réussi le même exploit dans l'étude VICTORY. Mais... le placebo aussi !

Qu'est-ce que tout cela signifie ? L'essai clinique *Vein Coronary Atherosclerosis and Rosiglitazone After Bypass Surgery* (VICTORY) montre que la plaque évolue à peine chez les diabétiques très bien traités. L'ajout de la rosiglitazone ne pouvait donc avoir que peu d'effets sur l'athérosclérose. Le médicament a cependant offert d'autres avantages. Par rapport au placebo, il a amélioré significativement la glycémie, le taux de cholestérol HDL ainsi que les paramètres inflammatoires et prothrombotiques.

L'étude VICTORY, présentée à l'une des séances réservées aux primeurs (*late breaking clinical trials*) du congrès de l'ACC, a été conçue par des chercheurs du Centre hospitalier de l'Université Laval, à Québec : le D^r Olivier Bertrand, cardiologue-hémodynamicien, le P^r Jean-Pierre Després, directeur de la recherche en cardiologie, et le D^r Paul Poirier, cardiologue spécialisé dans le diabète. Financé par GlaxoSmithKline, l'essai clinique comprenait 193 participants venant de six centres canadiens et de trois autres espagnols.

Les participants de l'étude étaient atteints de diabète de type 2 et avaient subi, il y a en moyenne quatre ans, un pontage aortocoronarien. Une population particulièrement intéressante. « Il y a une athérosclérose accélérée dans les greffons des veines saphènes, qui mène à une sténose ou à une occlusion importante

en dix ans ou moins », a expliqué le D^r Bertrand qui présentait les résultats.

Les sujets, répartis au hasard en deux groupes, avaient reçu soit de la rosiglitazone (jusqu'à 8 mg par jour), soit un placebo. Âgés en moyenne de 65 ans, ces diabétiques étaient particulièrement bien traités : tous prenaient un agent antiplaquettaire, et presque tous une statine, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, un inhibiteur des canaux calciques et un bêtabloquant.

Au bout de douze mois, les chercheurs ont mesuré le volume de la plaque d'un segment d'au moins 40 mm du greffon saphène par échographie intravasculaire. La même mesure avait été effectuée au début de l'étude. La taille de l'athérome, critère de jugement principal de l'étude, s'était accrue de 0,9 % dans le groupe sous rosiglitazone et de 2,8 % dans le groupe témoin. La différence n'est pas significative. « La rosiglitazone prise pendant douze mois a un effet neutre sur l'athérosclérose », a ainsi indiqué le D^r Bertrand.

Les investigateurs ont également examiné par des techniques d'imagerie l'accumulation régionale de tissus adipeux et mesuré différents marqueurs métaboliques. La rosiglitazone offrait sur ces plans différents bienfaits. Ainsi, par rapport au placebo, elle a permis une augmentation de 0,1 mmol/l ($P = 0,003$) du cholestérol HDL, une diminution de près de 10 % des particules de petite taille de LDL ($P < 0,001$), une baisse de quelque 19,1 nmol/l du taux de protéine C réactive de haute sensibilité ($P = 0,007$) et un bond d'environ 8 µg/ml du taux d'adiponectine ($P < 0,0001$), une cytokine produite par le tissu adipeux avec d'intéressantes propriétés métaboliques.

Un gain de poids non nocif

Les patients sous rosiglitazone ont, par ailleurs, grossi de 3 kg de plus que les sujets témoins. N'est-ce pas inquiétant ? La molécule est-elle vraiment bénéfique ? Selon le P^r Després, spécialiste du métabolisme, ce gain de poids n'est pas nocif. « Les thiazolidinédiones permettent la fabrication d'adipocytes sous-

cutanés. L'excès d'énergie, plutôt que de s'accumuler dans les mauvais endroits, comme dans la cavité abdominale, le foie, autour des artères ou du cœur, est stocké dans un réservoir sous-cutané qui ne cause pas de préjudices à la santé. »

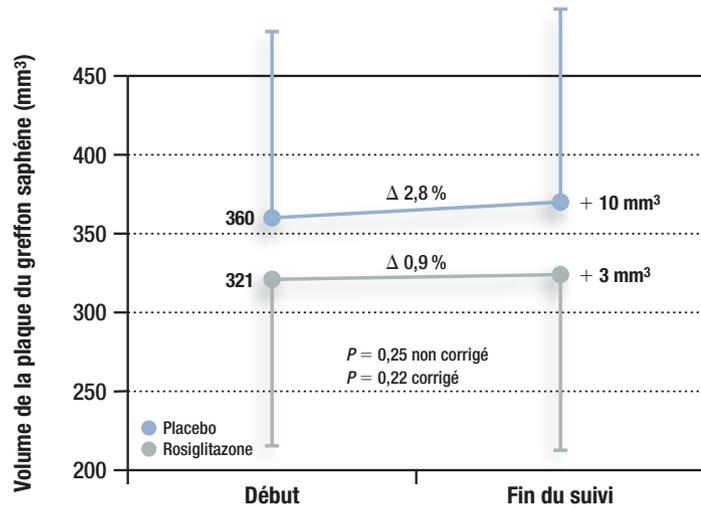
Le chercheur a réussi à démontrer ce mécanisme dans l'essai VICTORY. « Nous avons mesuré la graisse viscérale et sous-cutanée par tomographie axiale chez presque 200 patients. » Il s'agit de la plus grande étude d'imagerie réalisée sur cette question. L'accumulation de graisse sous-cutanée plutôt que viscérale pourrait, par ailleurs, expliquer les bienfaits métaboliques de la rosiglitazone.

Et le risque de complications cardiovasculaires? Une méta-analyse récente publiée dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* avait lié la rosiglitazone à un risque accru d'infarctus du myocarde¹. En novembre dernier, Santé Canada avait d'ailleurs imposé des restrictions concernant l'emploi du médicament. L'Avandia est ainsi contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque et n'est plus approuvée en monothérapie ou en association avec une sulfonilurée, sauf lorsque la metformine est déconseillée.

« Il n'y a pas eu de problème concernant l'innocuité de la rosiglitazone dans la population à haut risque de problème cardiovasculaire de notre étude », indique le D^r Bertrand. Le taux de décès, d'accidents vasculaires cérébraux, d'angioplasties percutanées, d'hospitalisation et d'infarctus du myocarde a été similaire dans les deux groupes de traitement. Les sujets étaient pourtant particulièrement vulnérables : un peu plus de la moitié de ces gens relativement âgés, diabétiques depuis longtemps, avaient déjà subi un infarctus du myocarde. Évidemment, le nombre de patients était limité.

Comme bien des spécialistes, les auteurs de l'étude VICTORY ont des doutes sur les risques cardiovasculaires associés à la rosiglitazone. La méta-analyse du *NEJM* a d'ailleurs été vivement critiquée. Le rapport se fondait sur de petites études de moins d'un an dont le critère d'évaluation principal n'était pas les compli-

Figure. Critère d'évaluation principal : volume de la plaque du greffon saphène (n = 162)



Source : Olivier Bertrand

cations coronariennes. « On n'a aucune donnée scientifique solide pour dire que la rosiglitazone est dangereuse », tranche pour sa part le D^r Poirier.

La rosiglitazone peut cependant présenter un danger dans un cas : quand elle est employée parallèlement à l'insuline. L'association, qui n'était d'ailleurs pas permise dans l'essai VICTORY, est liée à un risque accru d'insuffisance cardiaque.

Effets de classe

Ne serait-il quand même pas plus sage de choisir la pioglitazone plutôt que la rosiglitazone ? Plusieurs la prétendent plus sûre et plus efficace. « Il faut être prudent quand on affirme qu'il y a une différence entre les molécules. Aucune étude comparative n'a été faite avec les deux médicaments. Notre essai clinique montre, avec un nombre modeste de patients, que la rosiglitazone a les mêmes effets bénéfiques », précise le D^r Poirier. L'expert croit que ces bienfaits sont des effets de classe.

« Nous n'avons pas trouvé de paramètre qui n'allait pas dans la bonne direction chez les sujets sous rosiglitazone », précise pour sa part le D^r Bertrand. Des études importantes comprenant de nombreux sujets devraient éclaircir la question de l'innocuité de la molécule dans quelque temps. 🍷

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *NEJM* 2007; 356 (24) : 2457-71.

Le célécoxib sous la loupe

les risques de complications cardiovasculaires

Photos : Emmanuèle Garnier



Dr Scott Solomon (Archives)

Le célécoxib (Celebrex) est le seul coxib encore vendu au Canada. Et même lui ne serait plus au-dessus de tout soupçon sur le plan cardiovasculaire. Qu'en est-il exactement des risques qui lui sont associés ? Il faudrait, en fait, le prescrire aux plus faibles doses possibles, surtout pour les patients exposés à des risques de complications cardiovasculaires, s'est aperçu le **Dr Scott Solomon**, auteur principal de l'étude *Cross Trial Safety Analysis*.

Le chercheur et ses collaborateurs ont constaté que la probabilité de troubles cardiovasculaires était liée à la fois au schéma thérapeutique et au risque initial du patient. Ainsi, deux doses de 400 mg par jour sont beaucoup plus risquées qu'une seule. Et parallèlement, les patients à risque élevé sont plus vulnérables quand ils prennent du célécoxib.

Subventionnés par le National Cancer Institute, le Dr Solomon et son équipe ont effectué une méta-analyse à partir de six études faites à double insu, avec répartition aléatoire et emploi d'un placebo. Ces essais cliniques, qui ont tous une durée d'au moins trois ans, comprennent ensemble plus de 16 000 patients-

Tableau. Risques liés au célécoxib

Posologie	Rapport de risques	Intervalle de confiance à 95 %
400 mg, une fois par jour	1,1	0,6 – 2,0
200 mg, deux fois par jour	1,8	1,1 – 3,1
400 mg, deux fois par jour	3,1	1,5 – 6,1
Toutes les doses	1,6	1,1 – 2,3

année. Les chercheurs ont fixé comme critère d'évaluation principal de leur analyse à la fois les décès de nature cardiovasculaire, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'insuffisance cardiaque et les troubles thrombo-emboliques.

Les participants des études avaient pris du célécoxib selon l'un des trois schémas posologiques suivants :

- 400 mg, une fois par jour ;
- 200 mg, deux fois par jour ;
- 400 mg, deux fois par jour.

Les chercheurs ont créé trois catégories de risque pour les sujets en utilisant un modèle modifié de Framingham :

- faible : aucun facteur de risque connu ;
- moyen : présence d'un seul facteur, comme un âge de plus de 75 ans, l'hypertension, l'hyperlipidémie, le tabagisme ou la prise d'une faible dose d'aspirine ;
- élevé : présence de diabète, antécédents de maladies cardiovasculaires ou présence de deux facteurs ou plus de la catégorie de risque moyen.

2 x 200 = 400 ?

Les résultats de l'analyse ? La dose de 400 mg, une fois par jour, est associée à un faible risque par rapport au placebo (rapport de risques [*hazard ratio*] : 1,1) (tableau). Cependant, le risque double presque à la dose de 200 mg, deux fois par jour (rapport de risques : 1,8), et triple avec la dose de 400 mg, deux fois



1. Solomon SD, Wittes J, Finn PV et coll. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the Cross trial safety analysis. *Circulation* 2008 ; 117. Publié en ligne en mars ; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.764530.

par jour (rapport de risques : 3,1). « Nos données fournissent une forte preuve qu'il y a un risque lié à la dose », a expliqué le D^r Solomon en dévoilant ses résultats, qui sont d'ailleurs publiés dans *Circulation*¹.

Mais ces risques ne sont pas uniformes pour tous les sujets. « Nous avons observé une interaction entre la dose et le risque de base sur le plan des résultats cliniques », a précisé le chercheur. Ainsi, proportionnellement aux autres groupes, celui qui présentait le risque de base le plus important avait une bien plus grande probabilité d'avoir des effets indésirables de nature cardiovasculaire.

Le risque de base du patient joue en fait un rôle important. Entre le groupe à faible risque et celui à risque moyen, la probabilité de complications cardiovasculaires double. Et entre le groupe à risque moyen et celui à risque élevé, elle se multiplie encore par deux. Ainsi, indépendamment de la prise de célécoxib, le taux global d'événements augmente de manière importante d'une catégorie de risque de base à l'autre. Comment l'expliquer ? Les patients déjà atteints d'athérosclérose pourraient être plus vulnérables quand ils prennent des coxibs. En cas de rupture de la plaque, l'emploi du médicament pourrait accroître la probabilité d'une thrombose prolongée.

À l'opposé, les patients à faible risque ne courent-ils vraiment aucun danger en prenant 400 mg de célécoxib, une fois par jour, la dose la plus sûre ? « Les larges intervalles de confiance semblent indiquer qu'on ne peut rigoureusement exclure la possibilité d'un risque lié à la posologie de 400 mg, une fois par jour », a prévenu le D^r Solomon. Ainsi, même dans le groupe à faible risque, il n'est pas impossible que la dose unique quotidienne de 400 mg puisse augmenter le risque jusqu'à 50 %. Celle de 400 mg, deux fois par jour, pourrait même éventuellement tripler la probabilité d'un problème.

Un phénomène est, par ailleurs, étrange. La posologie de 400 mg, une fois par jour, pourrait sembler être l'équivalent de 200 mg, deux fois par jour. Mathématiquement, elle l'est, mais biologiquement non. Le risque passe, en fait, du simple

au double. Les chercheurs n'ont encore que des hypothèses pour expliquer ce phénomène.

Limites

La méta-analyse du D^r Solomon et de ses collaborateurs a certaines limites. Ainsi, aucun des essais cliniques inclus dans leur étude n'avait été conçu pour évaluer le risque de problèmes cardiovasculaires. Le nombre des sujets n'avait donc pas été calculé en fonction de cet objectif.

Par ailleurs, les doses qu'ont étudiées les chercheurs sont plus élevées que celles qui sont utilisées dans le traitement de l'arthrose, affection pour laquelle on recommande 200 mg de célécoxib par jour. « Nos données n'indiquent pas si des doses plus faibles mèneraient à un risque cardiovasculaire moins élevé », a prévenu le D^r Solomon.

Néanmoins, les doses analysées sont celles qui sont recommandées dans les lignes directrices sur la polyarthrite rhumatoïde, (jusqu'à 200 mg, deux fois par jour), la douleur aiguë et la dysménorrhée (400 mg, une fois par jour ; 200 mg, deux fois par jour, ou plus au besoin) ainsi que la polypose adénomateuse familiale (400 mg, deux fois par jour).

De manière globale, les données de la *Cross Trial Safety Analysis* appuient la position de l'American Heart Association qui a récemment recommandé de prescrire les plus faibles doses possibles de célécoxib aux patients, en particulier à ceux qui présentent un risque élevé de troubles cardiovasculaires. 🍷

