

Ne pas rester passif devant PROactive !

LLG n°48, décembre 2005 – Par Pierre Chevalier, MG

Les glitazones n'ont jamais pu démontrer un avantage clinique réel en termes de prévention de morbidité ou de mortalité dans le traitement du diabète. Pour convaincre les irréductibles EBMois (Assurancetourix et Cie), il fallait du solide, des critères de jugement forts. L'étude PROactive, évaluant l'efficacité de la pioglitazone versus placebo, devait démontrer que cette molécule pouvait diminuer le risque d'incidents et de décès cardiovasculaires chez les diabétiques auxquels elle était administrée.

Le protocole de cette RCT prévue sur une durée de 4 ans (1) a pour critère de jugement primaire composite : toute cause de mortalité, infarctus du myocarde non fatal, syndrome coronarien aigu, intervention cardiaque, y compris pontage coronarien ou coronaroplastie percutanée, accident vasculaire cérébral, amputation majeure du membre inférieur (au-dessus de la cheville), pontage ou revascularisation dans le membre inférieur. Un critère donc très large permettant sûrement de pouvoir montrer une efficacité versus placebo... Les critères de jugement secondaires sont : les composants individuels du critère d'évaluation primaire et la mortalité cardiovasculaire. L'étude démarre en avril 2002.

Surprise : le 8 octobre 2005, le Lancet publie les résultats de l'étude (2), arrêtée prématurément. Nous reviendrons dans une prochaine Lettre du GRAS sur le problème de ces études, de plus en plus nombreuses, qui sont arrêtées prématurément. Les résultats devaient donc être particulièrement intéressants pour justifier un arrêt d'étude !

La conclusion des auteurs dans l'abstract semble, en effet, fort encourageante : la pioglitazone réduit le critère composé de mortalité de toute cause, d'infarctus myocardique non fatal et d'accident cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 ayant un risque cardiovasculaire élevé. Tiens, quelque chose nous a échappé : nous ne nous souvenions pas de ce critère d'évaluation-là. En lisant attentivement les résultats dans l'abstract, notre mémoire est ravivée. Le protocole de l'étude comportait un autre critère d'évaluation primaire, composite également, mais beaucoup plus vaste. Pour ce critère, l'étude ne montre aucun résultat statistiquement significatif : HR de 0,90 avec IC à 95% de 0,80 à 1,02, $p=0,095$. Le principal critère secondaire composite (mortalité de toute cause, infarctus du myocarde non fatal et AVC) est lui, par contre significatif : HR 0,84 avec IC à 95% de 0,72 à 0,98, $p=0,027$. Mais... nous ne nous souvenions plus d'avoir vu ce critère secondaire dans le protocole d'étude... que nous relisons. Effectivement, il n'y figure pas !

Conclusion : un critère de jugement primaire dont les résultats significatifs ne sont pas repris dans la conclusion et un critère secondaire construit en cours d'étude ou, plus probablement lors de l'interprétation des résultats.

Un commentaire dans le même numéro du Lancet (3) attire l'attention des lecteurs sur l'augmentation du risque d'œdème non lié à une insuffisance cardiaque et d'insuffisance cardiaque, ainsi que de prise de poids sous pioglitazone... mais accepte les critères de jugement publiés et ne fait pas de critique concernant leur utilisation dans cette publication. Adressons-nous donc à la concurrence pour un avis critique : le BMJ publie le même jour une critique des résultats de cette étude (4), résultats présentés lors d'un congrès. Freemantle insiste fort justement sur l'absence de bénéfice statistiquement significatif observé pour le critère de jugement primaire. Il explique également pour quelles raisons statistiques le critère

de jugement secondaire présenté ne peut jamais avoir qu'une valeur exploratoire mais ne peut servir d'interprétation de l'étude. Freemantle omet cependant de mentionner que, en plus, ce critère secondaire est construit hors protocole !

Il fallait une preuve. Un semblant de preuve est fourni, mais il ne résiste pas à une lecture attentive. Le comité de lecture du Lancet a-t-il réellement été dupe de ces manquements à la vérité ?

Références

1. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E et al. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive). *Diabetes Care* 2004;27:1647-53.
2. 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;366:1279-89.
3. Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. (Comment) *Lancet* 2005;366:1241-2.
4. Freemanle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchs' claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005;331:836-8.