

RISQUE CARDIO-VASCULAIRE AVEC LA ROSIGLITAZONE: L'ETUDE RECORD

Des avertissements ont été émis précédemment concernant l'augmentation possible du risque cardio-vasculaire avec la rosiglitazone (Avandia®; en association avec la metformine Avandamed®) [voir Folia de juillet 2007 et de janvier 2009], et concernant le risque de fractures (principalement au niveau des extrémités) avec la rosiglitazone et la pioglitazone (Actos®) [voir Folia d'avril 2007 et de juillet 2008].

Les avertissements concernant l'augmentation possible du risque cardio-vasculaire avec la rosiglitazone faisaient suite aux résultats d'une méta-analyse [*N Engl J Med* 2007;356:2457-71] qui suggéraient un risque significativement accru d'infarctus du myocarde et un risque accru non significatif de mortalité cardio-vasculaire chez les patients traités par la rosiglitazone, et aux résultats de l'étude ACCORD dans laquelle une augmentation de la mortalité avait été observée chez les patients sous contrôle glycémique intensif, parmi lesquels 91% prenaient de la rosiglitazone [voir Folia d'octobre 2008].

Les résultats de l'étude RECORD ont été publiés récemment dans *The Lancet* [2009;373:2125-35, avec un éditorial 2088-90]. Il s'agit d'une étude randomisée ouverte qui a évalué les effets cardio-vasculaires chez 4.447 patients diabétiques de type 2 traités

- soit par la rosiglitazone en association à la metformine ou à un sulfamidé hypoglycémiant,
- soit par la metformine en association à un sulfamidé hypoglycémiant.

Les résultats après un suivi médian de 5,5 ans ne montrent pas d'augmentation de l'incidence du critère d'évaluation primaire (hospitalisation pour des raisons cardio-vasculaires ou mortalité

cardio-vasculaire) [risque relatif 0,99 ; intervalle de confiance à 95% 0,85 à 1,16] ou de l'infarctus du myocarde (un critère d'évaluation secondaire) [risque relatif 1,14; intervalle de confiance à 95% 0,80 à 1,63] chez les patients sous rosiglitazone par rapport aux patients traités par la metformine + un sulfamidé hypoglycémiant, mais ils confirment le risque accru d'insuffisance cardiaque [risque relatif 2,10; intervalle de confiance à 95% 1,35 à 3,27] et de certaines fractures [risque relatif 1,57; intervalle de confiance à 95% 1,26 à 1,97] avec la rosiglitazone.

Ces résultats font l'objet de discussions en raison de problèmes méthodologiques. Aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne le risque d'infarctus du myocarde, entre autres parce qu'il s'agit d'une étude ouverte avec des biais de sélection possibles, que le nombre d'accidents cardio-vasculaires était beaucoup plus faible que prévu, d'où un pouvoir statistique trop faible, et en raison d'un taux d'abandon élevé. Par ailleurs, les patients sous rosiglitazone étaient plus souvent traités par un diurétique de l'anse et/ou une statine (en raison d'une augmentation du LDL cholestérol par la rosiglitazone), ce qui peut avoir contribué dans une moindre mesure au fait que l'on n'a pas observé d'augmentation du risque cardio-vasculaire chez les patients traités par la rosiglitazone.

En conclusion, comme le soulignent les auteurs de l'éditorial, les résultats de l'étude RECORD ne font que confirmer les risques connus de la rosiglitazone (insuffisance cardiaque, fractures, hyperlipidémie), mais cette étude ne permet pas non plus de tirer des conclusions définitives concernant le risque cardio-vasculaire. Ces résultats ne modifient donc pas les avertissements formulés précédemment.