

L'étude DREAM : la prévention du diabète, rêve ou réalité

Alexandre Comtois, Amine Bouziane

Titre : DREAM^{1,2} (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication)

Auteurs : DREAM Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et coll.

Commanditaires : Canadian Institutes of Health Research, King Pharmaceuticals et Sanofi-Aventis (compagnies commercialisant Altace^{MD}), GlaxoSmith Kline (compagnie commercialisant Avandia^{MD}).

Cadre de l'étude : De juillet 2001 à août 2003, dans 21 pays et 191 sites, 24 592 patients ont été soumis à un test de tolérance au glucose (75 g glucose oral) afin d'évaluer leur admissibilité à l'étude. De ce nombre, 5 629 patients remplissaient les critères d'admissibilité et ont accepté de participer à l'étude.

Devis : Essai clinique, randomisé, contrôlé contre placebo, à double aveugle, avec intention de traiter. Randomisation 2 x 2 (rosiglitazone/placebo et ramipril/placebo)

Patients : Patients de 30 ans et plus, présentant des anomalies de la glycémie à jeun et/ou une intolérance au glucose, selon les critères diagnostiques suivants :

- Anomalies de la glycémie à jeun :
 - Glycémie à jeun $\geq 6,1$ mmol/L et $< 7,0$ mmol/L
 - Avec glycémie 2 h postglucose (75 g) $< 7,8$ mmol/L
- Intolérance au glucose :
 - Glycémie 2 heures postglucose (75 g) $\geq 7,8$ mmol/L et $< 11,1$ mmol/L
 - Avec glycémie à jeun $< 7,0$ mmol/L

Critères d'exclusion :

- Antécédent de diabète (excepté diabète gestationnel)
- Antécédent de maladies cardiovasculaires (incluant insuffisance cardiaque)
- Intolérance antérieure aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou aux thiazolidinédiones (TZD).

Interventions : Tous les patients âgés de 30 ans et plus se présentant à l'un des 191 sites participants étaient soumis à un test de tolérance au glucose (75 g glucose

oral), à la suite de quoi on établissait leur admissibilité à l'étude. Les patients admissibles étaient alors soumis à la phase d'essai de 17 jours avec placebo à simple aveugle. Les participants admissibles, consentants et ayant pris au moins 80 % des doses lors de la phase d'essai étaient enrôlés dans l'étude et randomisés. La répartition aléatoire de style 2 x 2 attribuait les participants soit au groupe rosiglitazone (4 mg die pour les deux premiers mois et ensuite 8 mg die) ou placebo, soit au groupe ramipril (5 mg die pour les deux premiers mois, 10 mg die par la suite et 15 mg die après 1 an) ou placebo. Les patients ont été suivis pour une durée moyenne de trois ans, avec une visite deux mois et six mois après la répartition aléatoire et tous les six mois par la suite. Lors de chacune des visites, on rappelait aux patients l'importance d'avoir de saines habitudes de vie ainsi qu'une diète appropriée, et on procédait aussi à une évaluation et à un renforcement de l'observance. On mesurait chaque année la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée. Après deux ans et à la visite finale, on réalisait un test de tolérance au glucose.

Points évalués : L'objectif primaire consistait à comparer l'incidence du diagnostic du diabète entre le groupe traitement et le groupe placebo à l'aide d'une variable composite comprenant le diagnostic du diabète et le décès. Le diagnostic de diabète était basé sur l'un des éléments suivants :

- Glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L ou glycémie 2 h postglucose (75 g) $\geq 11,1$ mmol/L lors d'un test de tolérance au glucose, résultats confirmés par un deuxième test de tolérance au glucose dans les trois mois suivants ;

Alexandre Comtois, B. Pharm., est candidat à la maîtrise ès Sciences en pratique pharmaceutique, option établissement de santé au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Amine Bouziane, B. Pharm., M.Sc., est pharmacien au Centre hospitalier de l'Université de Montréal

- Un seul test diagnostiquant le diabète, sans confirmation nécessaire ;
- Diagnostic du diabète par un médecin ne participant pas à l'étude, confirmé par la prescription d'un agent hypoglycémiant et par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L ou toute glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Comparer le retour vers la normoglycémie (glycémie à jeun $< 6,1$ mmol/L et glycémie 2 h postglucose (75 g) $< 7,8$ mmol/L) ;
- Comparer la survenue d'événements cardiovasculaires (variable composite: infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès cardiovasculaire, revascularisation, insuffisance cardiaque, angine de novo avec présence d'ischémie, arythmies ventriculaires nécessitant une réanimation) ;
- Comparer chacun des événements cardiovasculaires de cette variable composite séparément ;
- Comparer la survenue d'événements rénaux (variable composite cardio-rénale, résultats non publiés à ce jour) ;
- Comparer la fluctuation des glycémies moyennes entre le groupe traitement et le groupe placebo.

Notons qu'un comité évaluait et approuvait à l'aveugle le diagnostic du diabète et les événements considérés dans les objectifs secondaires.

Résultats : Après un suivi médian de 3 ans, 306 (11,6 %) des 2 635 participants sous rosiglitazone ont atteint l'objectif primaire comparativement à 686 (26,0 %) des 2 634 participants sous placebo, ce qui représente une réduction statistiquement significative de 60 % du risque de développer le diabète. (RR = 0,40, IC 95 % 0,35-0,46 ; $p < 0,0001$). Par ailleurs, 475 (18,1 %) des 2 623 patients sous ramipril ont également atteint l'objectif primaire comparativement à 517 (19,1 %) des 2 646 patients sous placebo, ce qui ne représente toutefois pas une différence statistiquement significative. (RR = 0,91, IC 95 % 0,81-1,03 ; $p = 0,15$).

Quant aux objectifs secondaires, une hausse statistiquement significative du retour vers la normoglycémie a été observée dans les deux groupes de traitement, soit une augmentation de 71 % avec la rosiglitazone (50,5 % c. 30,3 % ; RR = 1,71, IC 95 % 1,57-1,87 ; $p < 0,0001$) et de 16 % avec le ramipril (42,5 % c. 38,2 % ; RR = 1,16, IC 95 % 1,07-1,27 ; $p = 0,001$). Aucun des deux groupes de traitement n'a démontré de différence statistiquement significative concernant la variable composite regroupant les événements cardiovasculaires. La rosiglitazone a cependant été associée à une augmentation statistiquement significative des cas d'insuffisance cardiaque (0,5 % c. 0,1 % ; RR = 7,03, IC 95 % 1,60-30,9 ; $p = 0,01$).

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ?	OUI
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ?	OUI, tous les patients ont été inclus dans les analyses statistiques. Le suivi des patients a été entièrement mené à terme, sauf pour quelques participants qui ont été perdus au cours du suivi.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	OUI
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ?	OUI
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	OUI
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ?	OUI, on spécifie que le diagnostic de diabète pouvait être effectué par un médecin à l'extérieur du contexte de l'étude dans la mesure où il répondait à certains critères.

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	ROSIGLITAZONE. Se référer au tableau I RAMIPRIL. Se référer au tableau I
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Les analyses ont été effectuées avec un niveau de confiance de 95 %.

Grille d'évaluation critique (suite)

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques ?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?	NON. Impossible de déterminer s'il s'agit d'un simple effet hypoglycémiant de la rosiglitazone ou d'un ralentissement de l'évolution vers le diabète par préservation de la fonction endocrinienne.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ?	NON. L'impact clinique sur les risques cardiovasculaires n'a pu être évalué correctement étant donné la courte durée du suivi.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs ?	NON. Impossible de savoir s'il s'agit d'un effet de prévention du diabète ou d'un effet hypoglycémiant qui masque l'état diabétique. De plus, l'impact sur la mortalité et la morbidité est inconnu. Les bénéfices cliniques demeurent donc spéculatifs.

Tableau I : Résumé des résultats

Variables	Rosi (n=2635)	Placebo (n=2634)	RR (IC 95 %)	P value	Ramipril (n=2623)	Placebo (n=2646)	RR (IC 95 %)	P value
Objectifs primaires								
Objectif primaire composite	306 (11,6 %)	686 (26 %)	0,40 (0,35-0,46)	<0,0001	475 (18,1 %)	517 (19,5 %)	0,91 (0,81-1,03)	0,15
Diabète	280 (10,6 %)	658 (25 %)	0,38 (0,33-0,44)	<0,0001	449 (17,1 %)	489 (18,5 %)	0,91 (0,80-1,03)	0,15
Décès	30 (1,1 %)	33 (1,3 %)	0,91 (0,55-1,49)	0,70	31 (1,2 %)	32 (1,2 %)	0,98 (0,60-1,60)	0,93
Objectifs secondaires								
Retour vers normoglycémies	1330 (50,5 %)	798 (30,3 %)	1,71 (1,57-1,87)	<0,0001	1116 (42,5 %)	1012 (38,2 %)	1,16 (1,07-1,27)	0,001
Événements CV composite	75 (2,9 %)	55 (2,1 %)	1,37 (0,97-1,94)	0,08	67 (2,6 %)	63 (2,4 %)	1,08 (0,76-1,52)	0,68
IM	15 (0,6 %)	9 (0,3 %)			13 (0,5 %)	11 (0,4 %)		
ACV	7 (0,3 %)	5 (0,2 %)			4 (0,2 %)	8 (0,3 %)		
Décès CV	12 (0,5 %)	10 (0,4 %)			12 (0,5 %)	10 (0,4 %)		
IC	14 (0,5 %)	2 (0,1 %)		0,01	12 (0,5 %)	4 (0,2 %)		
Angine de novo	24 (0,9 %)	20 (0,8 %)			24 (0,9 %)	20 (0,8 %)		
Revascularisation	35 (1,3 %)	27 (1,0 %)			27 (1,0 %)	35 (1,3 %)		
Arythmies vent.	0	0			0	0		
Glycémies moyennes								
À jeun (mmol/L)	5,5	6,0		<0,0001	5,70	5,74		0,07
2 h post-glucose 75 g (mmol/L)	6,9	8,5		<0,0001	7,50	7,80		0,01

Légende : Rosi = rosiglitazone ; RR = Risque relatif ; CV = cardiovasculaire ; IM = infarctus du myocarde ; ACV = accident cardiovasculaire ; IC = insuffisance cardiaque.

Discussion

Le diabète de type 2 est en pleine expansion et constitue maintenant un problème épidémique mondial fort préoccupant. On estime que la prévalence mondiale du diabète grimpera de 194 à 333 millions de 2003 à 2025, soit une hausse de 72 %⁴. Parallèlement, le risque cardiovasculaire lié au diabète est de deux à quatre fois plus élevé comparativement au reste de la population et cause plus de 75 % des décès chez les diabétiques. L'intolérance au glucose, un stade précoce du diabète, suit la même tendance, puisqu'on prévoit une hausse de 50 % des cas pour la même période (2003-2025)³. L'intolérance au glucose s'accompagne d'un haut risque d'évolution vers l'état diabétique (25 % sur trois ans dans l'étude DREAM, groupe contrôle de la rosiglitazone) et comporte également un

risque accru de maladie cardiovasculaire directement lié à la glycémie (postprandiale ou à jeun)⁵. Il s'agit donc vraisemblablement d'un problème de santé publique qui nécessite une intervention afin de freiner l'évolution des coûts exorbitants et des complications trop fréquentes qui s'y rattachent. L'étude DREAM s'inscrit dans cette optique de ralentissement de l'évolution de l'état prédiabétique vers le diabète.

Les études sur la prévention du diabète chez les patients ayant une intolérance au glucose sont peu nombreuses. L'acarbose et la metformine ont déjà démontré une réduction significative du risque d'évolution vers le diabète de l'ordre de 25 à 30 %^{6,7}. Toutefois, une modification des habitudes de vie sans traitement médicamenteux (modification du régime alimentaire et de l'activité physique) a

aussi diminué le risque de 58 %. Enfin, la troglitazone, une TZD retirée du marché pour cause d'hépatotoxicité, avait également fait ses preuves, en amenant une réduction de 55 % du risque de nouveau diagnostic de diabète chez des patients ayant une intolérance au glucose⁸.

Rosiglitazone

Les TZD, de par leur activation des PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activator gamma receptor*), améliorent la sensibilité périphérique et hépatique à l'insuline. Selon certaines hypothèses, les TZD pourraient aider à préserver la sécrétion de l'insuline et la survie des cellules β du pancréas¹. De plus, elles possèdent un effet hypotenseur favorable et aideraient à diminuer l'athérogénicité des particules LDL⁹. Toutefois, leur rôle sur le plan de la prévention des maladies cardiovasculaires reste à définir. L'étude controversée PRO-Active a démontré une diminution relative peu convaincante de 16 % des événements cardiovasculaires avec la pioglitazone, qui s'est accompagnée toutefois d'un risque d'insuffisance cardiaque accru de près de 40 % par rapport au placebo⁹.

À première vue, les résultats du groupe traité avec la rosiglitazone paraissent spectaculaires : réduction relative par rapport au placebo de 60 % du diagnostic de diabète et hausse relative de 70 % du retour vers des normoglycémies. Cependant, il faut mentionner qu'il est dans la nature même d'un hypoglycémiant, tel que la rosiglitazone, de corriger les dysglycémies (augmentation de la glycémie à jeun ou de la glycémie 2 h postglucose 75 g). Dans cette optique, les résultats ne sont guère surprenants étant donné qu'ils proviennent de patients sous l'influence d'un hypoglycémiant qui biaise le diagnostic du diabète.

Par conséquent, il faudra attendre les résultats du deuxième volet de l'étude DREAM afin de pouvoir apprécier l'impact du traitement à sa juste valeur. Après l'aboutissement de la première phase, suite à la substitution du traitement actif (rosiglitazone) pour un placebo à simple insu, les mêmes objectifs primaires et secondaires seront comparés entre les deux groupes (rosiglitazone et placebo). Nous pourrions alors identifier les bénéfices réels de la rosiglitazone en termes de préservation de la fonction endocrinienne et de ralentissement de la progression de la maladie, indépendamment de ses effets hypoglycémiant déjà bien établis.

Par ailleurs, il faut souligner le risque d'insuffisance cardiaque associé à la rosiglitazone avec sept fois plus de cas diagnostiqués comparativement au placebo. Si rare soit-il (risque absolu 0,5 % avec rosiglitazone c. 0,1 % avec placebo), cet effet indésirable s'inscrit dans un traitement à visée préventive chez de jeunes patients (âge moyen de 55 ans) et ne devrait pas être négligé dans l'interprétation des résultats. Est-il acceptable de traiter 1 000 patients pour prévenir, sans connaître pour combien de temps,

144 nouveaux diagnostics de diabète, en sachant que cette prévention est responsable de cinq cas d'insuffisance cardiaque et qu'elle engendrerait des coûts de près de 3,6 millions sur trois ans ?

De plus, il reste à savoir si cette intervention permettra de réduire la mortalité et la morbidité associées à l'état prédiabétique, puisque tous les objectifs secondaires mesurés ne démontraient aucune réduction des maladies cardiovasculaires. Les trois années de suivi de l'étude n'étaient certes pas suffisantes pour obtenir le recul nécessaire permettant l'évaluation de ces paramètres. Cependant, contrairement à nos attentes, une tendance à augmenter l'événement composite secondaire a même été relevée. (RR = 1,37, IC 95 % 0,97-1,94 ; p=0,08)

Ramipril

Les IECA réduisent la formation de l'angiotensine II, connue pour ses effets délétères sur le système cardiovasculaire mais aussi sur le métabolisme du glucose. L'angiotensine II augmenterait en effet la glycémie par la stimulation du système sympathique, par l'inhibition directe des PPAR- γ , par la réduction des niveaux de l'adiponectine, etc¹⁰.

Bien connu pour leurs effets anti-hypertenseurs, les IECA ont démontré une légère réduction non significative des glycémies et de l'incidence des nouveaux diagnostics de diabète dans plusieurs études. En regroupant les données de sept études totalisant 31 283 patients, McCall et collaborateurs ont montré une réduction significative de 21 % des nouveaux diagnostics de diabète avec le traitement par IECA en comparaison avec le placebo¹⁰, laissant supposer un réel bénéfice à exploiter.

Les résultats du groupe traité avec ramipril, même s'ils sont moins impressionnants en chiffres absolus que ceux obtenus avec la rosiglitazone, surprennent davantage étant donné l'effet plutôt inattendu pour un agent anti-hypertenseur. La réduction de 9 % de l'incidence de diabète n'est pas statistiquement significative mais laisse entrevoir la même tendance observée dans la méta-analyse de McCall et collaborateurs. De plus, le retour vers les normoglycémies a été augmenté significativement de 11 % dans le groupe ramipril comparativement au placebo. L'impact sur les glycémies 2 h postglucose (75 g) s'est également avéré positif, avec une réduction significative de 0,3 mmol/L par rapport au placebo.

Bref, les résultats avec ramipril n'incitent certainement pas à prendre en compte ce médicament comme traitement préventif, mais peut-être peuvent-ils orienter notre choix d'anti-hypertenseurs chez les patients hypertendus avec intolérance au glucose.

En conclusion, les résultats de l'étude DREAM ne devraient pas changer l'approche du traitement des patients prédiabétiques. La première ligne demeure le

changement des habitudes de vie. En cas d'échec ou d'inobservance, on préconisera l'utilisation de la metformine, pour ses avantages liés aux coûts et à l'innocuité. L'impact favorable de la metformine sur la perte de poids, comparativement à la prise de poids associée à l'utilisation de la rosiglitazone, est également un facteur à considérer étant donné la forte proportion de patients diabétiques ayant un excès de poids. Il faudra rassembler davantage de données sur l'efficacité de la rosiglitazone en prévention du diabète afin de démontrer un avantage quant à la préservation de la fonction endocrinienne qui demeure hypothétique. De plus, l'impact sur la mortalité et la morbidité de ce traitement préventif sera crucial afin de justifier les coûts associés et l'augmentation significative des cas d'insuffisance cardiaque. De son côté, le ramipril démontre un effet glycémique intéressant, ce qui pourrait influencer notre choix de traitements anti-hypertenseurs chez les patients prédiabétiques hypertendus.

Pour toute correspondance :
Alexandre Comtois
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Département de pharmacie
Pavillon Hôpital Saint-Luc
1058, rue St-Denis
Montréal (Québec) H2X 3J4
Téléphone : 514-890-8000, poste 36163
Télécopieur : 514-412-7286
Courriel : alexandre.comtois@umontreal.ca

Références

1. DREAM Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et coll. Rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
2. DREAM Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N et coll. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551-62.
3. DREAM Trial Investigators. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia* 2004;47:1519-27.
4. IDF, International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Global Projections for the Diabetes Epidemic: 2003-2025. <http://www.eatlas.idf.org/Prevalence> (site visité le 5 octobre 2006)
5. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am Heart J* 2004;147:803-7.
6. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of the type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
8. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J et coll. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Meules IK, 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.
10. McCall KL, Craddock D, Edwards K. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers Rate of New-Onset Diabetes Mellitus: A Review and Pooled Analysis. *Pharmacotherapy* 2006;26:1297-1306.

FORMATION CONTINUE

4 mai 2007 de 12 h à 16 h — Symposium de la Société des sciences vasculaires du Québec :

« **Thromboembolie veineuse, cancer et syndrome post-thrombotique** »

- Lieu : Centre d'archives de Montréal, 535, avenue Viger Est, entrée gratuite
- Renseignements : Mme Josée Hurtubise, tél. 514 693-1659 ou 1 866 693-1659



11 mai 2007 — Méthode d'administration des médicaments

- Lieu : Hôtel Plaza Québec, Sainte-Foy
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776



24 et 25 mai 2007 — Chef de département - Un défi à ma mesure

- Lieu : Estrimont, Suites et Spa, Orford
- Renseignements : A.P.E.S., tél. : 514 286-0776

14, 15 et 16 juin 2007 — 16^e Symposium de cardiologie interventionnelle Montréal

- Lieu : Théâtre Centaur, Montréal
- Renseignements : www.mhi.interv.org