Exercice n° 1 : **À la recherche du critère pertinent… pour les patients**

La *sitagliptine* (Januvia°), un inhibiteur de la DPP-4, est autorisée en Europe pour le traitement du diabète de type 2 en association à la *metformine* (Glucophage° ou autre) ou à une glitazone (lire dans ce numéro pages 805-808). Son dossier d'évaluation clinique initial repose sur quelques essais comparatifs randomisés. L'un d'entre eux a comparé versus placebo la *sitagliptine* en ajout à la *pioglitazone* (Actos°). Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de répondre à quelques questions après avoir lu des extraits d'une version publiée de cet essai, et leur traduction en français. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAIT
DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE L'ESSAI

Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes : a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.

(…) the present study assessed the efficacy and tolerability of sitagliptin when added to the regimens of patients with type 2 diabetes who had not achieved adequate glycemic control with pioglitazone monotherapy.

Patients and methods

Study population
Men and women, aged ≥ 18 years, with type 2 diabetes were eligible for the study, whether they were already taking an oral antihyperglycemic agent (OHA) or not (…).
The study was conducted in accordance with the guidelines on good clinical practice and the ethical standards for human experimentation established by the Declaration of Helsinki (…).

Study Design
This was a multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (Sitagliptin Protocol #19). At the screening visit, patients began a diet/exercise program that continued throughout the study period. Patients who were already taking a stable dose of pioglitazone (30 or 45 mg/d) and had a glycosylated hemoglobin (HbA1c) value ≥ 7% and ≤ 10% entered a 2-week, single-blind, placebo run-in period. Patients who were not taking an OHA, were taking monotherapy with another OHA, or were taking dual OHA therapy entered a pioglitazone monotherapy run-in period (…). After completing the placebo run-in period, eligible patients taking a stable dose of pioglitazone therapy were randomized in a

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DE L'EXTRAIT CI-CONTRE

Efficacité et effets indésirables d'un inhibiteur de la DPP-4, la sitagliptine, en ajout à un traitement en cours par pioglitazone chez des patients atteints de diabète de type 2 : un essai en groupes parallèles de 24 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle versus placebo.

(…) cet essai a évalué l'efficacité et les effets indésirables de la sitagliptine lorsqu'elle est associée aux traitements des patients diabétiques de type 2 qui n'ont pas atteint un contrôle glycémique satisfaisant avec une monothérapie par pioglitazone.

Patients et méthodes

Population de l'essai
Hommes et femmes, âgés d'au moins 18 ans, atteints de diabète de type 2, pouvaient être inclus dans l'essai, qu'ils soient déjà ou non traités par un hypoglycémiant oral (…).
L'essai a été conduit en respectant les règles de bonne pratique et les règles éthiques d'expérimentation humaine établies par la déclaration d'Helsinki (…).

Protocole de l'essai
Il s'agit d'un essai international, multicentrique, randomisé, en double aveugle, versus placebo, en groupes parallèles (Sitagliptin Protocol # 19). À partir de la visite de recrutement, les patients ont commencé un programme diététique et d'exercices physiques qui a été poursuivi durant tout l'essai. Les patients qui prenaient déjà une dose stable de pioglitazone (30 ou 45 mg/jour) et qui avaient une hémoglobine glyquée comprise entre 7 % et 10 % ont reçu en plus un placebo pendant une période de 2 semaines, en simple aveugle. Les patients non traités par un hypoglycémiant oral, ou qui prenaient un autre hypoglycémiant oral ou une bithérapie hypoglycémiante orale ont reçu un traitement par pioglitazone (…). Après la période de pré-inclusion sous placebo, les patients pou-

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

1:1 ratio to receive sitagliptine 100 mg once daily or placebo in a 24-week, double blind treatment period. During this period, patients not meeting specific progressive glycemic goals (…) were given rescue therapy (metformin) through the end of the study.

Study Assessments

The primary efficacy end point was the change from baseline in HbA1c at week 24. Secondary efficacy end points included the change from baseline in FPG, insulin, and proinsulin. The proinsulin/insulin ratio[23] and Homeostasis Model Assessment-ß-cell function (HOMA-ß) Index[24] were calculated to evaluate aspects of ß-cell function. The HOMA-insulin resistance (HOMA-IR) index[24] and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index[25] (QUICKI) were calculated to evaluate changes in insulin resistance. The percent changes from baseline in selected lipid parameters (total cholesterol [TC], low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C], triglycerides [TG], high-density lipoprotein cholesterol [HDL-C], and non-HDL-C) were compared between treatment groups. The proportion of patients meeting the American Diabetes Association (ADA) HbA1c goal <7.0%[26] and the proportion requiring rescue therapy in each treatment group were also calculated and compared (…) ».

Rosenstock J et coll. "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes : a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study" *Clin Ther* 2006 ; **28** (10) : 1556-1568.

vant être inclus et prenant une dose stable de pioglitazone ont été répartis par tirage au sort en deux groupes égaux pour recevoir, soit 100 mg de sitagliptine soit un placebo une fois par jour durant 24 semaines, en double aveugle. Pendant cette période, les patients n'atteignant pas les objectifs successifs de contrôle glycémique prévus (…) ont reçu un traitement supplémentaire (metformine) jusqu'à la fin de l'essai.

Critères d'évaluation

Le critère principal d'évaluation a été l'évolution du taux d'HbA1c entre l'inclusion et la 24e semaine de traitement. Les critères secondaires d'évaluation ont été les variations de la glycémie à jeûn, de l'insulinémie et de la proinsulinémie. Le ratio proinsuline/insuline et l'indice HOMA-ß ont été calculés pour évaluer la fonction des cellules ß. L'indice HOMA de résistance à l'insuline, et l'indice QUICKI de sensibilité quantitative à l'insuline ont été calculés pour évaluer les modifications de la résistance à l'insuline. Les modifications en pourcentage du taux de certains paramètres lipidiques ont été comparées entre les groupes (cholestérol total, LDL-cholestérol, triglycérides, HDL-cholestérol, fraction non-HDL-cholestérol). La proportion de patients atteignant l'objectif fixé par l'Association américaine du diabète d'un taux d'HbA1c inférieur à 7 % et la proportion de patients nécessitant un traitement complémentaire ont aussi été calculées et comparées ».

Traduction ©La revue Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Table I. [Extraits] Baseline demographic and clinical characteristics of randomized patients
[Tableau 1 Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients randomisés (extraits)]

Characteristics / [Caractéristiques]	sitagliptine 100 mg once daily [une fois par jour] + pioglitazone (n=175)	placebo + pioglitazone (n=178)
Age, mean (SD) / [âge, moyenne (DS)]	55.6 (10.4)	56.9 (11.1)
Sex, no (%) / [Sexe, nombre (%)]		
Male / [Hommes]	93 (53.1)	103 (57.9)
Female / [Femmes]	82 (46.9)	75 (42.1)
OHA use at screening, no (%) / [Utilisation d'antidiabétiques oraux à l'inclusion, nombre (%)]		
Monotherapy / [Monothérapie]	109 (62.3)	103 (58.2)
Dual therapy with a TZD / [Bithérapie avec une thiazolidinedione]	52 (29.7)	54 (30.5)
None / [Aucun]	14 (8.0)	20 (11.3)
TZD use at screening, no (%) / [Thiazolidinedione à l'inclusion, nombre (%)]		
Yes / [Oui]	89 (50.9)	84 (47.2)
No / [Non]	86 (49.1)	94 (52.8)
HbA1c		
Mean (SD) / [Moyenne (DS)]	8.1 (0.8)	8.0 (0.8)
Range /[valeurs extrêmes]	(6.4-10.1)	(6.5-10.4)
HbA1c distribution at baseline, no (%) / [distribution de l'HbA1c à l'inclusion, nombre (%)]		
< 8 %	88 (50.6)	97 (54.5)
8 % to < 9 %	56 (32.2)	53 (29.8)
≥ 9 %	30 (17.2)	28 (15.7)

OHA = oral antihyperglycemic agent, TZD = thiazolidinedione, HbA1c = glycosylated hemoglobin.
[OHA = antidiabétique oral, TZD = thiazolidinedione (alias glitazone), HbA1c = fraction A1c de l'hémoglobine glyquée]
SD = standard deviation [DS = déviation standard (alias écart type)]

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice n° 1 : **À la recherche du critère pertinent… pour les patients**

Questions

Question n° 1

Le recrutement de cet essai est-il en accord avec son objectif déclaré ? Autrement dit, la population sur laquelle a porté cet essai est-elle adéquate au vu de l'objectif déclaré ?

Question n° 2

Le protocole de cet essai est-il éthique ?

Question n° 3

Les règles de recrutement de cet essai ont-elles été respectées ?

Question n° 4

Le critère d'évaluation principal est-il en accord avec l'objectif de l'essai ?

Question n° 5

De multiples critères d'efficacité ont été retenus dans cet essai. Quel est le critère qui vous semble le plus pertinent pour les patients ?

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Réponses de la Rédaction

Question n° 1

L'objectif déclaré de cet essai est d'évaluer l'effet de la *sitagliptine* chez des patients diabétiques de type 2 dont l'hyperglycémie n'est pas maîtrisée par la *pioglitazone* en monothérapie.
Cependant, les patients inclus étaient des patients ayant un diabète de type 2 traités ou non par un médicament hypoglycémiant, et non des patients en échec de la *pioglitazone*.

Question n° 2

Bien que le compte rendu indique que l'essai respecte la déclaration d'Helsinki, cet essai n'est pas éthique. En effet, le protocole prévoit que des patients recevant un hypoglycémiant oral l'arrêtent pour recevoir de la *pioglitazone*. Or, en monothérapie de première ligne, la *pioglitazone* n'est pas le meilleur traitement à proposer aux patients diabétiques de type 2, en terme de morbimortalité.

Question n° 3

Les règles de recrutement n'ont pas été respectées. Le tableau 1 montre que certains patients n'étaient pas en échec d'un traitement par *pioglitazone* ; leur taux d'hémoglobine glyquée étant inférieur à 7 %. Et d'autres étaient au-dessus de la limite d'HbA1c fixée par le protocole (10 %) (l'étendue des valeurs d'HbA1c va de 6,4 % à 10,4 %).

Question n° 4

Le critère d'évaluation principal de cet essai est adapté au but annoncé, tout au moins en termes d'efficacité. En termes de contrôle glycémique, des données épidémiologiques ont montré que la baisse de l'HbA1c semble corrélée avec une diminution des risques de complications cliniques. Cependant un critère un peu plus proche des données d'intervention aurait pu être adopté (1). Le seuil généralement visé en termes d'équilibre glycémique correspond à un taux d'HbA1c < 7 %, et c'est bien ce seuil qui définit l'échec pour les patients lors de l'inclusion. On aurait pu choisir ce critère principal d'efficacité, c'est-à-dire le nombre de patients atteignant ce seuil.
Les effets indésirables de la *sitagliptine* ne sont pas pris en compte par ce critère.

Question n° 5

Les critères d'efficacité les plus pertinents dans un essai clinique sont des critères cliniques de morbimortalité, c'est-à-dire le nombre de décès évités et le nombre de complications cliniques du diabète évitées, qu'il faut mettre en balance avec les éventuels effets indésirables graves. Dans un essai à court terme, il y a peu de chance qu'on observe des complications cliniques du diabète ou des décès (toutes causes confondues). Dans ce type d'essai, faute de critère clinique, mieux vaut concentrer son attention sur des critères intermédiaires pertinents, c'est-à-dire ici, les taux d'HbA1c (lire ci-dessus).

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Cet essai peut sembler séduisant. On a l'impression que les auteurs ont pris en compte de très nombreux critères et que leur étude est vraiment approfondie. En fait, cet essai ne répond pas aux attentes concrètes des soignants.

En pratique, mieux vaut ne pas se précipiter à lire un compte rendu d'essai. Après lecture du titre et de la phrase résumant son objectif, il est utile d'interrompre la lecture, de prendre le temps de cerner la problématique posée en situation de soins et de s'interroger sur l'utilité d'un tel essai pour la pratique.

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui provoque des complications cliniques parfois mortelles. Pour évaluer un traitement du diabète, oral ou pas, on a besoin d'essais cliniques au long cours avec des critères de morbimortalité, et d'une évaluation solide des effets indésirables. Avec ces exigences, seuls 2 antidiabétiques ont un intérêt démontré : la *metformine* chez les patients en surpoids, et dans une moindre mesure le *glibenclamide* chez les autres patients.

Faute d'essais cliniques au long cours, dans les essais cliniques à court terme évaluant un hypoglycémiant, mieux vaut vérifier qu'on obtient un contrôle de l'hyperglycémie satisfaisant sur un critère intermédiaire acceptable, c'est-à-dire un critère intermédiaire corrélé à des bénéfices cliniques. En adoptant cette démarche on évite de se laisser entraîner à examiner des résultats portant sur des critères de jugement accessoires, voire inutiles.
L'étape suivante est de mettre en balance les résultats sur le critère intermédiaire d'efficacité avec les effets indésirables. En prenant en compte les troubles rapportés dans le compte rendu de l'essai, bien sûr, et en les confrontant à ceux déjà connus ou suspectés par ailleurs.

Pour aller plus loin

–Prescrire Rédaction "Déclaration d'Helsinki de l'association médicale mondiale" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (219) : 542-543.

–Prescrire Rédaction "Diabète de type 2 : pas de glitazone en première ligne" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (281) : 213.

–Prescrire Rédaction "Traitement du diabète de type 2 : l'évaluation des associations d'antidiabétiques oraux est insuffisante" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (231) : 612-614.

©La revue Prescrire

1- Prescrire Rédaction "Hypertension artérielle : quels seuils, pour quoi faire ?" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (278) : 843.

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° : 1-2-3-4-9-10-11-13.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 31/01/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement