

Souci avec les glitazones

Barbara Felix, Reto Krapf

Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz

Les glitazones font maintenant partie des médicaments les plus prescrits dans le diabète de type 2, et ont comblé une importante lacune thérapeutique dans cette maladie, en tant que – dit en simplifiant – «sensibilisateurs à l'insuline», ou activateurs du récepteur «peroxysomal proliferator activated» gamma (PPAR γ).

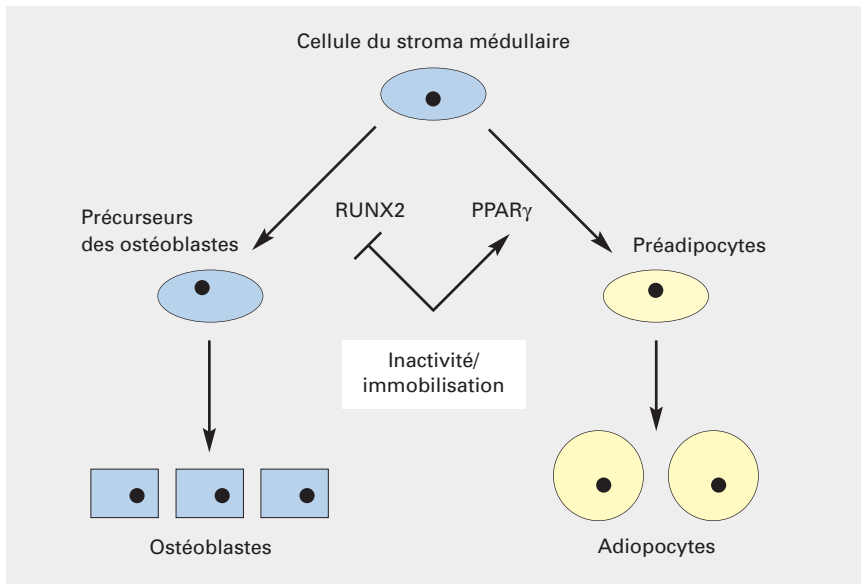
Mais plusieurs effets indésirables – prouvés ou tout simplement suspectés – donnent du souci au médecin prescripteur: alors que la première glitazone déjà (la troglitazone), introduite sur le marché en 1997, a dû être retirée en raison de son hépatotoxicité en 2000, la discussion actuelle tourne autour du fait que les glitazones (la rosiglitazone) pourraient augmenter la mortalité cardiovasculaire. Pour l'autre glitazone sur le marché suisse (la pioglitazone), la situation est plutôt favorable, selon une étude prospective (PROACTIVE) qui s'est intéressée à la question de la mortalité cardiovasculaire et a pu montrer une diminution significative des accidents cardiovasculaires [1]. Deux grandes études sur la rosiglitazone [2, 3] montrent une augmentation non significative, mais tout de même tendancielle des décès cardiovasculaires, alors qu'une méta-analyse récemment publiée [4] de 42 études sur la rosiglitazone a décrit une incidence significativement plus élevée d'infarctus du myocarde et de décès cardiovasculaires.

Il est bien connu qu'une méta-analyse ne peut remplacer une étude clinique propre et de très

haute qualité. Pour le moment, nous devons considérer les résultats de la méta-analyse citée comme douteux et non conclusifs. La question spécifique («rosiglitazone et risque cardiovasculaire») est examinée dans l'étude RECORD, et c'est seulement lorsque nous en aurons les résultats que nous pourrions en déduire les recommandations qui s'imposent.

D'ici là, les glitazones devraient conserver leur importante place dans le traitement antidiabétique. Nous pensons surtout aux patients qui tolèrent mal les anciens médicaments antidiabétiques (sulfonylurées et notamment la metformine) et ont une importante insulino-résistance.

L'insuffisance cardiaque due aux glitazones est mieux documentée que l'incidence accrue des accidents vasculaires, et sa prévalence est d'environ 1% par année de traitement. Mais comme les glitazones ne sont pas cardiotoxiques (pas plus *in vitro* qu'*in vivo*), de tels cas d'insuffisance cardiaque doivent résulter d'une surcharge volumique chronique. En corrigeant l'insulino-résistance chez de tels patients, il est possible que l'insuline déploie entièrement son effet de rétention saline au niveau du tubule rénal. En règle générale, le médecin traitant doit bien savoir prévenir une telle surcharge volumique par des contrôles consciencieux et éventuellement par un traitement diurétique concomitant.

Alors qu'aucun mécanisme physiopathologique n'est connu – s'il existe – pour la morbidité cardiovasculaire des glitazones, celui du risque accru d'ostéoporose est maintenant connu. Comme le montre la figure 1 , la différenciation d'une cellule du stroma médullaire en ostéoblastes ou (sous l'effet du PPAR γ) en adipocytes est prouvée. Comme pour l'inactivité et l'immobilisation, nous trouvons une inhibition induite par le RUNX2 de l'ostéoblastogenèse et en même temps qu'une stimulation de l'adipogenèse dépendant du PPAR γ . Nous attendrions donc comme effet de la stimulation du PPAR γ (par ex. par les glitazones) que la masse osseuse diminue au profit de la masse du tissu adipeux osseux. Une étude récemment parue, soigneusement conduite mais petite, a montré qu'après une période d'observation de quatorze semaines seulement, la glitazone testée a fait significativement diminuer le marqueur de la production osseuse et donc diminuer tout aussi significativement la densité osseuse (mesurée par densitométrie) au niveau de la hanche et de la colonne lombaire. Nous ne savons pas encore si cet effet est rémanent, ni s'il existe des mécanismes com-

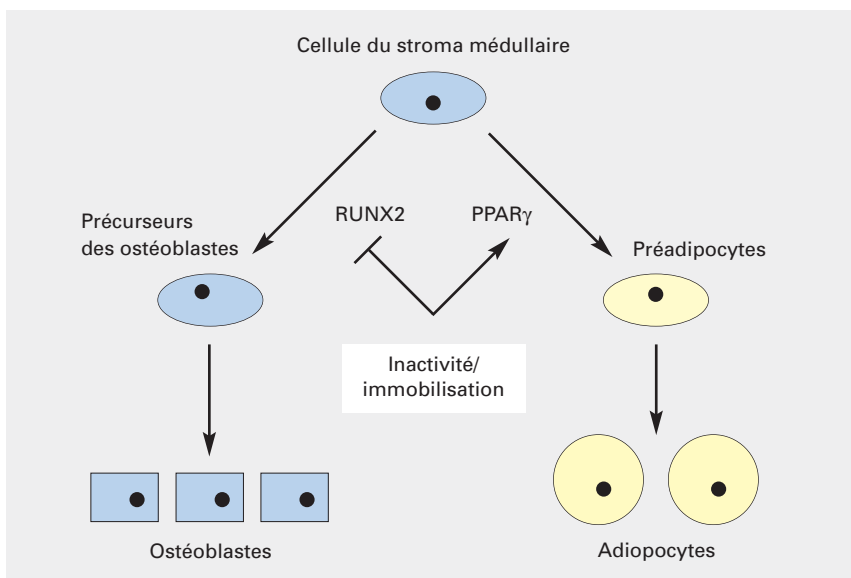


Figure 1
Différenciation d'une cellule du stroma médullaire en ostéoblastes ou en adipocytes.

pensatoires pour rétablir la densité osseuse, ni si cet effet est identique pour toutes les glitazones. Nous ne savons pas non plus si les diminutions de la densité osseuse se manifestent par une augmentation de l'incidence des fractures [5].

Qu'est-ce que cela signifie pour la pratique courante? Comme les diabétiques ont déjà une incidence accrue de fractures pathologiques, même

sans glitazone [6], il semble indiqué, en attendant d'avoir des données plus conclusives, d'étudier les réserves osseuses des patients avant tout traitement par une glitazone, et de suivre l'évolution de leur densité osseuse sous traitement (par ex. après trois à six mois). Mais il faut malheureusement (encore) une demande de prise en charge ...

Références

- 1 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland, DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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.
- 2 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy (ADOPT Study). *New Engl J Med*. 2006;355(23):2427–43. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007;356(13):1387–8.
- 3 DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096–105. Erratum in: *Lancet*. 2006;368(9549):1770.
- 4 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457–71.
- 5 Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1305–10.
- 6 Bonds DE, Larson, JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3404–10.

Correspondance:

Dr Barbara Felix

Leitende Ärztin Diabetologie

Medizinische Universitätsklinik

Kantonsspital

CH-4101 Bruderholz

barbara.felix@ksbh.ch