

Les glitazones ont-elles encore une place thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2?

Sébastien Thalmann, Christoph A. Meier

Departement Innere Medizin, Triemlispital, Zürich

Introduction

Au vu de l'expansion mondiale du diabète de type 2 et de la morbidité et mortalité liée à cette maladie, une prise en charge adéquate est devenu une priorité de santé. Plusieurs études ont pu démontrer qu'un traitement efficace (HbA1c <7%) peut réduire les complications microvasculaires, telles que la rétinopathie et néphropathie.

Les glitazones: mécanisme d'action

Au-delà de l'insuline, des sulfonlurées et de la metformine qui restent les médicaments de premier choix chez le diabète de type 2, sont apparus il y a quelques années des sensibilisateurs à l'insuline nommés les glitazones ou thiazolidinediones (TZD). Les TZD sont des agonistes des récepteurs PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) qui se trouvent au niveau intracellulaire. PPAR γ est exprimé entre autres au niveau des adipocytes et régule des gènes impliqués dans la différenciation des adipocytes, dans la régulation du métabolisme des acides gras libres, dans la lipolyse et surtout dans le métabolisme du glucose [1]. Il en résulte au niveau musculaire une amélioration de la sensibilité à l'insuline et au niveau hépatique une diminution de la stéatose avec une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une diminution de la néoglucogenèse. Au niveau plasmatique, les acides gras libres ainsi que de nombreuses molécules pro-inflammatoires liées à l'insulinorésistance telles que l'interleukine-6, le «plasminogen inhibitor activator type 1» et des marqueurs de l'inflammation tels que la CRP ultrasensible ou le TNF- α sont diminués. Au niveau du tissu adipeux, il existe une redistribution avec augmentation du tissu adipeux sous-cutané au détriment du tissu adipeux viscéral. De plus, le taux d'adiponectine est augmenté, expliquant en partie l'augmentation de la sensibilité à l'insuline.

Efficacité des glitazones

En utilisation clinique, en monothérapie, la diminution du taux de l'hémoglobine glyquée par les glitazones se situe entre 0,5 et 1,4%, ce qui les rend moins efficaces que la metformine (entre 1 et 2% de baisse) ou que des modifications du style de vie (1 à 2%).

C'est uniquement sur cet effet positif sur l'HbA1c que les glitazones ont été acceptés comme traitement du diabète de type 2 soit en monothérapie, soit en association avec la metformine, l'insuline ou les sulfonlurées.

Les différentes glitazones

Trois différentes molécules de cette famille ont été développées et sont apparues sur le marché lors des dix dernières années. La première appelée troglitazone, a du être retirée du marché en 2000 après trois années en raison de l'apparition d'insuffisances hépatiques aiguës ayant mené à des décès. Il existe actuellement deux molécules sur le marché: la rosiglitazone (Avandia®) et la pioglitazone (Actos®). En dépit de leur efficacité, les TZD ont des effets secondaires bien connus et importants, se manifestant essentiellement par une rétention hydrosodée avec développement d'œdèmes périphériques et une prise pondérale. Le risque d'insuffisance cardiaque est augmenté de plus de deux fois et, de ce fait, les glitazones sont contre-indiquées dans les insuffisances cardiaques sévères. Récemment, il est aussi apparu aussi que les TZD sont associées au développement d'une ostéoporose et d'une augmentation du risque de fractures au niveau du poignet et de la hanche [2].

En prévention du diabète chez des patients intolérants au glucose, l'étude Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone (DREAM) [3] a pu démontrer que l'adjonction de la rosiglitazone permet de diminuer de 60% l'incidence du diabète, ce qui la rend aussi efficace que des mesures de modification du style de vie et deux fois plus efficace que la metformine. Néanmoins, chez les 5000 patients de l'étude DREAM sous rosiglitazone, il existait une tendance – non significative – d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire, d'infarctus et d'accidents vasculaires cérébraux ($p = 0,2$). L'étude ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) [4] s'est intéressé à la durabilité d'une monothérapie par rosiglitazone sur le contrôle du diabète. Elle a pu démontrer que la rosiglitazone permettait d'utiliser une seule molécule plus longtemps, ceci par contre au prix d'une prise pondérale nettement plus importante et une augmentation du risque de fractures.

Au vu de leur efficacité et malgré l'absence de preuves de leur efficacité sur les complications microvasculaires et macrovasculaires, les glitazones ont été largement utilisés, spécialement aux Etats-Unis où environ 20% des patients diabétiques avaient ce traitement, contre seulement 5% en Europe.

Effets secondaires cardiovasculaires des glitazones

La question de la protection cardiovasculaire par ces médicaments a généré de nombreuses discussions ani-

Tableau 1. Odds Ratio des effets cardiovasculaires de la rosiglitazone et de la pioglitazone dans les différentes méta-analyses publiées (adapté de [6, 8–10, 12]).

Molécule	Etude	Nombre d'études incluses	Endpoints	
			Infarctus du myocarde	Mortalité cardiovasculaire
Rosiglitazone	Nissen et al. [6]	42	1,43 (1,03–1,98) *p = 0,03	1,64 (0,98–2,74) p = 0,06
Rosiglitazone	Singh et al. [8]	4	1,42 (1,06–1,91) *p = 0,02	0,90 (0,63–1,26) p = 0,53
				Mortalité et hospitalisations cardiovasculaires
Rosiglitazone	Home et al. [9]	–	1,14 (0,80–1,63) *p = 0,47	0,99 (0,85–1,16) p = 0,93
			Ischémie myocardique	Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou mortalité cardiovasculaire
Rosiglitazone	FDA [12]	42	1,4 (1,1–1,8) *p = 0,02	1,2 (0,7–1,8) p = 0,40
			Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou mortalité	
Pioglitazone	Lincoff et al. [10]	19		0,82 (0,72–0,94) *p = 0,005

* Démontre un effet significatif par rapport au groupe contrôle.

mées. La première étude qui s'est intéressée aux effets macrovasculaires des glitazones fut l'étude Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive) [5] qui a déclenché de nombreuses interrogations sur l'interprétation des résultats. En effet, le principal endpoint primaire qui consistait en un composite cardiovasculaire n'était pas significatif du point de vue statistique. L'endpoint secondaire qui consistait en la mortalité totale, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux montrait une diminution significative de 16%. De toute manière, la conclusion est que PROactive n'a pas pu affirmer de façon évidente et claire que la pioglitazone ait un effet bénéfique sur des événements cardiovasculaires.

A la suite des données notamment de l'étude DREAM qui pointaient vers un possible effet néfaste des glitazones est apparue une méta-analyse en 2007 [6]. Dans cette méta-analyse de 42 études avec 27 000 patients sous rosiglitazone pour une durée de minimum 24 semaines, il est apparu que la rosiglitazone augmentait les infarctus myocardiques de façon significative (odds ratio de 1,43, p = 0,03) et la mortalité cardiovasculaire de façon non significative mais avec un trend très clair (OR 1,64, p = 0,06). Par la suite, la FDA elle-même a réalisé une autre méta-analyse [7] qui confirme une augmentation d'un risque d'ischémie myocardique (OR 1,4, p = 0,02). Une troisième publication [8] en 2007 qui incluait des études de longue durée avec une attention particulière sur les événements cardiaques, conclut elle aussi à une augmentation de 42% du risque d'infarctus sous rosiglitazone sans effet cependant sur la mortalité cardiovasculaire (tab. 1 ). L'étude prospective, multicentrique et open-label RECORD publiée en juin 2009 dans *Lancet* [9] s'est intéressée à l'effet de l'adjonction de la rosiglitazone chez des diabétiques traités par metformine ou sulfonilurée. L'endpoint primaire (mortalité cardiovasculaire et hospitalisation cardiovasculaire) confirme la non-infériorité de la rosiglitazone ajoutée à

un traitement de metformine ou sulfonilurée sur 5,5 années par rapport à la combinaison de metformine et sulfonilurée (OR 0,99, p = 0,93) (voir tab. 1). Cependant, l'étude ne permet pas – en raison du nombre d'événements cardiaques moindre que prévu – de conclure sur le risque d'infarctus du myocarde lié à l'utilisation de la rosiglitazone qui était cependant élevé de manière statistiquement non significative (HR 1,14; 0,80–1,63; p = 0,47). D'autre part, le groupe traité par la rosiglitazone utilisait statistiquement plus de statines et de diurétiques, ce qui a pu avoir une influence non négligeable sur les endpoints cardiovasculaires. Il est important de noter que l'étude confirme que la rosiglitazone double le risque d'insuffisance cardiaque et de fractures distales, particulièrement chez la femme. Suite à ces résultats, la FDA a conclu qu'en l'état des connaissances actuelles, la rosiglitazone ne justifiait pas qu'elle soit retirée du marché, mais qu'un avertissement était absolument nécessaire. En s'intéressant à l'autre molécule sur le marché actuellement, une autre récente méta-analyse [10] montre que la pioglitazone diminuait la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux de 18% (p = 0,005) ceci cependant au prix d'une augmentation des insuffisances cardiaques de 41% (p = 0,002) (tab. 1). Un autre aspect inquiétant est cependant résumé dans le rapport officiel publié du Sénat Américain [11] sur la présence des pressions faites sur le Dr J. Buse, Professeur de diabétologie en Caroline du Nord aux Etats-Unis, par la compagnie productrice de la rosiglitazone (Glaxo-SmithKline) alors que le Dr J. Buse déjà en 1999 mettait en garde sur un possible effet cardiovasculaire néfaste de la rosiglitazone. Dans ce rapport, le comité du Sénat américain détaille qu'il y a eu pression et mise sous silence du Dr J. Buse par les dirigeants de GSK. Ce rapport conclut sur l'inquiétude que ce comportement de l'industrie pharmaceutique par rapport à la suppression de données non désirables puisse être plus courant

qu'uniquement dans le cas Avandia, qui ne va pas sans rappeler l'affaire Vioxx®.

Conclusions

En conclusion, malgré un effet bénéfique sur le marqueur du contrôle glycémique qu'est l'hémoglobine glyquée, les glitazones sont associées à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et, pour la rosiglitazone, à un taux d'infarctus augmenté ainsi qu'une possible augmentation de la mortalité, rendant l'emploi surtout de la rosiglitazone en clinique plus que douteux. Ceci démontre aussi que la validation d'un nouveau médicament destiné au traitement d'une maladie chronique ne peut pas se faire uniquement sur les marqueurs d'une maladie (glycémie), mais qu'il est absolument nécessaire d'obtenir des données sur des endpoints cliniques (complications micro- et macrovasculaires). De plus, le profil de sécurité de chaque nouvelle molécule doit être évalué à long terme. De ce fait, les instances de surveillance pharmaceutique doivent exiger que les compagnies productrices de nouvelles molécules fassent des études de sécurité et d'effets thérapeutiques à long terme.

D'autre part, l'histoire de la rosiglitazone nous rappelle que même à l'intérieur d'une même classe de famille, les effets d'une molécule ne peuvent pas être extrapolés à une autre, mais doivent être validés par des études. En dernier, il est de notre devoir comme clinicien de garder un esprit scientifique indépendant et critique, et de signaler aux autorités compétentes les éventuels problèmes rencontrés à l'utilisation de nouveaux traitements.

Correspondance:

Dr Sébastien Thalmann
 Département Innere Medizin
 Triemlispital
 CH-8063 Zürich
sebastien.thalmann@triemli.stzh.ch

Références

- 1 Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351:1106-18.
- 2 Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med.* 2008;168:820-5.
- 3 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;368:1096-105.
- 4 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Division of Metabolism and Endocrine Products and Office of Surveillance and Epidemiology, US Food and Drug Administration. FDA Briefing Document: joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. July, 30, 2007. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-backgrounder.pdf>. 2007.
- 8 Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:1189-95.
- 9 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009;373(9681):2125-35.
- 10 Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298:1180-8.
- 11 <http://finance.senate.gov/press/Bpress/2007press/prb111507a.pdf>
- 12 Rosen CJ. The rosiglitazone story-lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Engl J Med.* 2007;357(9):844-6.