



Quoi de neuf *en recherche clinique?*

Cette nouvelle rubrique propose des discussions sur les progrès récents en matière de traitements pharmacologiques. Elle contient également des articles critiques portant sur l'état actuel de divers traitements et maladies. Les articles auront pour sujets des nouveaux médicaments, de nouvelles indications de médicaments existants, ainsi que des essais cliniques multicentriques de phases II et III d'envergure.

Tous les articles ont été révisés par notre comité de rédacteurs-conseils.

Copyright
Vente et distribution commerciale interdites
L'utilisation non autorisée est interdite. Les personnes autorisées peuvent télécharger, afficher, visualiser et imprimer une copie pour leur usage personnel

Recherche actuelle sur la prévention et le traitement du diabète de type 2

1. *University of British Columbia, Vancouver (Colombie-Britannique).*

2. *Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Hôpital Laval, Ste-Foy (Québec).*

par Keith Dawson¹ M.D., FRCPC et Claude Garceau² M.D., FRCPC

L'incidence du diabète sucré, qui affecterait environ 5 % des adultes dans le monde¹, a considérablement augmenté depuis une vingtaine d'années². Il y a notamment lieu de s'inquiéter de la hausse de l'incidence du diabète de type 2 attribuable à l'augmentation rapide des taux d'obésité et au vieillissement de la population³. À la lumière de ces facteurs démographiques, il devient impérieux pour les professionnels de la santé d'offrir un traitement optimum à leurs patients, non seulement pour prendre en charge leur diabète et prévenir ses complications, mais également pour empêcher la maladie de s'installer.

On connaît l'efficacité des traitements pharmacologiques et de certaines mesures liées à l'hygiène de vie pour aider les patients à gérer le mieux possible leur glycémie. Or, selon des données récentes, la pharmacothérapie pourrait aussi se révéler efficace pour prévenir la progression de la maladie, du stade prédiabétique (c.-à-d., anomalie de la glycémie à jeun [AGJ] et intolérance au glucose [IG]) au diabète de type 2 avéré.

La présente synthèse passera brièvement en revue l'impact du diabète de type 2 et offrira un survol de la physiopathologie de la maladie. Elle abordera ensuite les modalités thérapeutiques en présentant plus particulièrement les résultats des principaux essais cliniques récents sur la prévention et la prise en charge du diabète de type 2.

L'INCIDENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2

L'incidence du diabète de type 2, une maladie évolutive chronique, est bien documentée. Le diabète est associé à la maladie cardiovasculaire, principale cause de mortalité en présence de diabète de type 2, à des réductions importantes de l'espérance de vie⁴ et à un lourd fardeau sur le plan de la morbidité. L'hypertension, la dyslipidémie et les complications macrovasculaires et microvasculaires (p. ex., rétinopathie, neuropathie) en sont d'autres conséquences fréquentes qui compromettent gravement la qualité de vie des patients, tout en taxant lourdement le système de soins de santé.

LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique qui se caractérise par une progression de l'hyperglycémie, elle-même due à des anomalies de la sécrétion insulinaire, de l'activité insulinaire ou des deux. La dynamique propre à la maladie la rend particulièrement difficile à reconnaître au début et requiert par la suite une surveillance et des mesures thérapeutiques rigoureuses et bien coordonnées tout au long de sa progression.

Si la physiopathologie exacte du diabète de type 2 est encore mal élucidée, elle résulte en général de périodes prolongées au cours desquelles les sujets présentent une anomalie de leur glycémie à jeun ou une intolérance au glucose. Selon de récentes recherches, ces anomalies de glucose surviennent de manière graduelle⁶. Par le biais d'un processus en trois étapes, en effet, les taux de glucose commencent à augmenter progressivement d'abord pendant la période post-prandiale diurne, puis à jeun le matin et finalement, en milieu de nuit. Ces principales étapes de la

progression, qui vont de l'hyperglycémie post-prandiale à l'hyperglycémie à jeun et finalement au diabète franc, se succèdent le long d'un continuum qui aura débuté bien avant que ne se manifestent les signes cliniques de la maladie.

L'insulinorésistance (l'incapacité de l'insuline à assurer une régulation adéquate du captage ou de l'utilisation du glucose) serait l'un des principaux facteurs du développement de la maladie, avec une sécrétion insulinaire inadéquate.

Au début, si un patient présente de l'insulinorésistance, le pancréas compense en sécrétant davantage d'insuline. Cela peut suffire à maîtriser la glycémie pendant un certain temps, mais éventuellement, le pancréas n'arrive plus à fabriquer suffisamment d'insuline pour continuer à surmonter la résistance, ce qui entraîne les divers stades du diabète de type 2. Un cercle vicieux s'installe alors, à mesure que l'hyperglycémie continue de perturber le fonctionnement des cellules bêta du pancréas, ce qui, en retour, ralentit la sécrétion d'insuline.

Les conclusions de l'étude UKPDS (pour *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ont confirmé que le ralentissement du fonctionnement des cellules β est en corrélation directe avec la durée de la maladie et donne à penser que le déclin débute en général bien avant que le diagnostic de diabète ne soit établi⁷.

Ces observations rappellent l'importance potentielle d'un contrôle glycémique à long terme pour la préservation de la fonction des cellules β . En effet, Harris et coll. ont observé que chez les patients atteints de diabète de type 2, le contrôle glycémique « s'érodait significativement et de manière proportionnelle à la durée du diabète, et ce, malgré une intensification des interventions thérapeutiques⁸ ».

DIABÈTE DE TYPE 2 : LA COMPLEXITÉ DE SA PRISE EN CHARGE

De toute évidence, le diabète de type 2 place les médecins face à des défis thérapeutiques complexes et constants, y compris le dépistage des sujets à risque à l'égard de la maladie avant même que les symptômes n'apparaissent (p. ex., AGJ et/ou IG). Une fois la maladie en place, l'application et le maintien d'une stratégie thérapeutique efficace et optimum reposant sur des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques, représentent un autre défi. En fait, malgré l'intensification des interventions thérapeutiques, on constate que le contrôle diminue progressivement et de manière inversement proportionnelle à la durée de la maladie⁸; cette observation concorde avec les conclusions cliniques de l'étude UKPDS au sujet de la nature progressive du diabète de type 2⁷.

Les objectifs du traitement du diabète de type 2 sont donc de trois ordres : améliorer les taux d'A_{1C}, ralentir la progression du diabète et en prévenir les complications. Mais pour espérer atteindre ces objectifs, il faut d'abord comprendre de quelle façon il est possible de réduire le risque de diabète de type 2.

PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2

L'importance des interventions liées à l'hygiène de vie, qui passent notamment par l'établissement d'objectifs sur les plans de l'alimentation et de la forme physique, sont largement acceptées comme autant de mesures importantes pour prévenir le diabète de type 2. Dans le cadre du DPP (*Diabetes Prevention Program*), les chercheurs ont établi comme objectif une perte de poids de 7 % et 150 minutes d'exercices physiques par semaine pour les patients assignés au volet « non pharmacologique » de l'étude. Ce protocole a donné lieu à une réduction de 58 % de l'incidence du diabète de type 2⁹. Par contre, dans le cadre du DPP, la réussite des interventions liées à l'hygiène de vie a, dans une certaine mesure, été le reflet de l'assiduité avec laquelle les participants ont été suivis et de l'aide professionnelle et des encouragements qu'ils ont reçus pour s'en tenir aux objectifs du programme. Il y a lieu de se demander dans quelle mesure les médecins de premier recours, qui sont le plus souvent responsables de la prise en charge du diabète de type 2, peuvent espérer obtenir le même degré d'observance thérapeutique que lors de l'étude DPP et les bienfaits qui découlent des interventions axées sur l'hygiène de vie.

Il est donc urgent de se doter de moyens additionnels d'intervention précoce et efficace pour compléter les recommandations liées à l'hygiène de vie comme méthode de prévention du diabète de type 2.

Trois types d'antihyperglycémiques ont aussi fait la preuve de leur capacité à prévenir le diabète de type 2.

L'inhibiteur de l'alpha-glucosidase acarbose a fait l'objet d'analyses dans le cadre de l'étude STOP-NIDDM (*pour Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*)¹⁰ où 1 429 patients présentant une intolérance au glucose ont été assignés aléatoirement soit à 100 mg d'acarbose t.i.d., soit à un placebo.

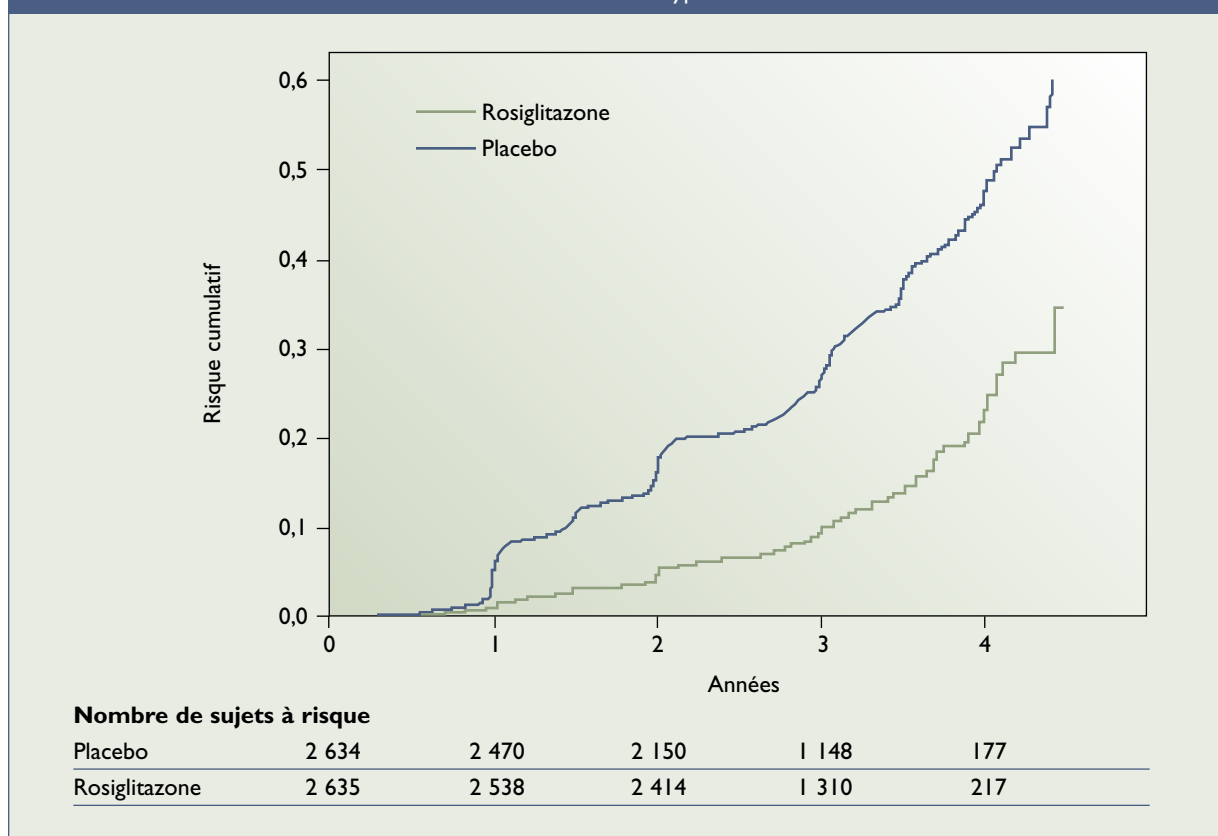
Pour ce qui est du paramètre principal, diabète manifeste, l'acarbose a réduit 25 % le risque relatif comparativement au placebo ($p = 0,0015$). En outre, l'acarbose a significativement favorisé le retour de l'intolérance au glucose à une tolérance normale au glucose ($p < 0,0001$).

De même, l'étude DPP a inclus un volet sur la metformine. Comparativement au placebo, la metformine s'est révélée capable de réduire de 31 % le risque de diabète de type 2 chez 3 234 hommes et femmes présentant un indice de masse corporelle de $34 \pm 6,7$ kg/m² et une AGJ ou une IG¹¹.

Au cours de la période d'élimination, qui a duré en moyenne 11 jours, on a noté une perte partielle de l'efficacité de la metformine à prévenir le diabète comparativement au placebo¹². Le taux de diabète a en effet augmenté de 5,4 % dans le groupe sous metformine, contre 3,3 % dans le groupe sous placebo. Mais la metformine a continué de prévenir le diabète chez 25 % des patients du groupe sous metformine.

Plus récemment, l'étude DREAM (pour *Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone*

FIGURE 1 Étude DREAM : Intervalle avant survenue du diabète de type 2 ou décès¹³



Medication) a comparé l'efficacité de la rosiglitazone, à 8 mg par jour, et du placebo dans la prévention du diabète de type 2 chez 5 269 adultes de 30 ans ou plus, présentant une AGJ, une IG ou les deux¹³. Au cours des trois années de l'essai, à raison de 8 mg par jour, la rosiglitazone a réduit le risque de diabète ou de mortalité (paramètre principal) de 60 %, comparativement au placebo (Figure 1). Le nombre de sujets à traiter (ou NNT, pour *number needed to treat*) a été d'environ sept; donc, pour chaque tranche de sept personnes présentant une AGJ ou IG qui se font prescrire de la rosiglitazone pendant trois ans, une sera protégée contre le diabète¹³.

En plus du résultat concernant le paramètre principal, la rosiglitazone a aussi augmenté d'environ 70 à 80 % la probabilité que les sujets reviennent à une normoglycémie, comparativement au placebo. La Figure 2 illustre la distribution des patients des deux groupes pour diabète, AGJ ou IG ou normoglycémie (définis par une glycémie à jeun < 6,1 mmol/L)¹³.

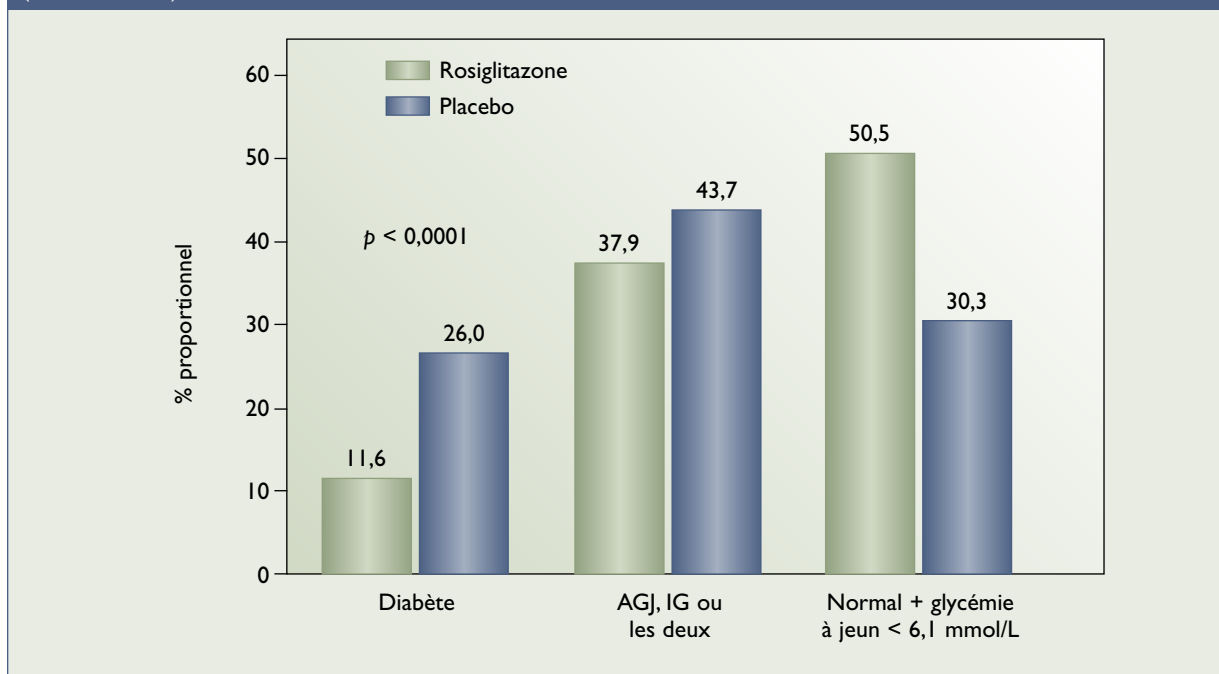
Lors de la période d'élimination, où les médicaments ont été cessés pendant trois à six mois, on a noté un taux similaire de diabète dans les groupes sous rosiglitazone et sous placebo¹⁴. Lorsque les données de l'essai et celles de la période d'élimination sont analysées ensemble, on note un avantage global en faveur du traitement par la rosiglitazone pendant une durée médiane de trois ans.

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Comme c'est le cas en matière de prévention, la pierre angulaire du traitement du diabète de type 2 repose sur des modifications au style de vie. Par contre, les médecins de premiers recours ont déploré la piètre observance à l'endroit des régimes alimentaires (72 %) et de la pratique d'exercice (71 %) qui représente le plus important obstacle à l'atteinte des objectifs glycémiques par le biais d'interventions non pharmacologiques⁸.

L'autre problème qui vient compliquer le traitement est celui de « l'inertie clinique ». En effet, les médecins, tout en reconnaissant l'existence du problème, n'interviennent pas avec assez d'énergie ou ne modifient pas adéquatement le traitement¹⁵. Selon Phillips et coll., les médecins sont capables de reconnaître les patients qui n'atteignent pas leurs objectifs glycémiques, mais ont tendance à surestimer l'efficacité des traitements prodigués¹⁵. Cette interprétation erronée peut conduire les médecins à rationaliser l'importance qu'ils continuent d'accorder à l'observance vis-à-vis des mesures usuelles d'hygiène de vie, même s'ils reconnaissent que la relative négligence des patients à cet égard est responsable de leur incapacité à maîtriser leur diabète. En plus de poursuivre dans cette même veine thérapeutique avérée inefficace, de nombreux médecins semblent être peu au courant ou confus relativement à la prescription d'autres types de traitements¹⁵.

FIGURE 2 Proportion de participants ayant présenté : diabète, retour à la normale ou persistance d'AGJ, d'IG ou des deux (étude DREAM)¹³



Dans ses directives de pratique clinique, l'Association canadienne du diabète (ACD) recommande que le traitement des patients atteints de diabète de type 2 vise l'obtention de taux glycémiques le plus près possible de la normale et ce, dans les meilleurs délais⁵. Ainsi, si des sujets qui souffrent de diabète de type 2 n'arrivent pas à atteindre leurs objectifs glycémiques en l'espace de deux ou trois mois par le biais de simples modifications à leur style de vie, les directives de l'ACD préconisent l'instauration d'agents antihyperglycémiques alliée à un counselling pour améliorer leur hygiène de vie⁵.

Les médecins canadiens et leurs patients disposent d'un certain nombre d'agents pharmacothérapeutiques. Le choix de l'antihyperglycémique doit se fonder sur les caractéristiques propres aux patients et sur une compréhension du profil respectif de chaque agent.

Les agents recommandés dans les directives canadiennes incluent la metformine, les sulfonylurées (p. ex., gliclazide, glyburide, glimépiride), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (p. ex., acarbose), les TZD (p. ex., pioglitazone, rosiglitazone) et l'insuline⁵. La section suivante présente en détails les résultats récents obtenus avec la classe des TZD.

Les TZD. L'énoncé consensuel de l'AHA (*American Heart Association*) et de l'ADA (*American Diabetes Association*) pour 2003 a classé la rosiglitazone et la pioglitazone parmi les agents efficaces pour la réalisation des objectifs glycémiques et la réduction de l'atteinte des organes cibles associée au diabète¹⁶. Les TZD sont indiqués, soit en monothérapie, soit en association avec une sulfonylurée ou la metformine, lorsque les interventions non pharmacologiques et les monothérapies ne procurent pas un contrôle glycémique satisfaisant.

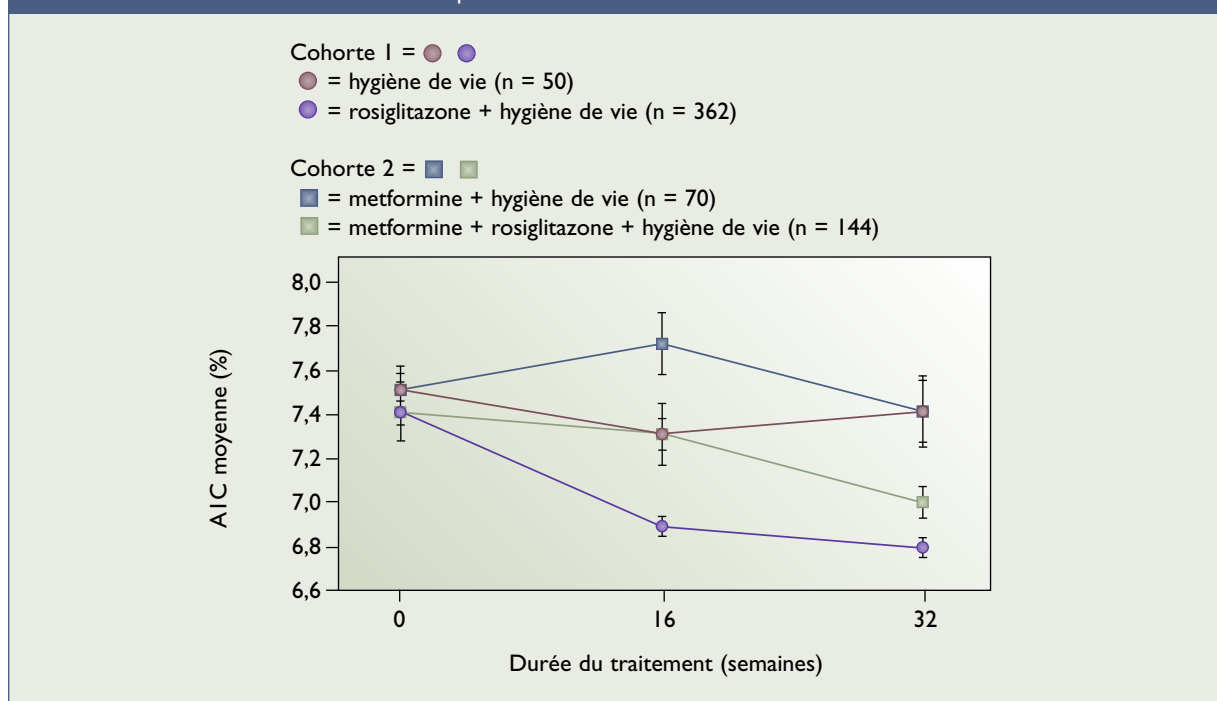
Selon l'AHA et l'ADA, en plus d'abaisser la glycémie, les deux médicaments « peuvent améliorer les paramètres cardiovasculaires, comme les lipides, la tension artérielle, les biomarqueurs de l'inflammation, la fonction endothéliale et l'équilibre fibrinolytique^{17,18} ».

Les TZD ne sont pas associés à l'hypoglycémie. En revanche, ils sont contre-indiqués chez les sujets qui souffrent de dysfonction hépatique ou d'insuffisance cardiaque marquée.

Leiter et coll. ont étudié l'efficacité de la rosiglitazone chez 705 patients atteints de diabète de type 2 traités en médecine de première ligne au Canada¹⁹. L'étude comprenait deux comparaisons distinctes : l'une sur les modifications à l'hygiène de vie seules (n = 64) et la rosiglitazone alliée aux modifications à l'hygiène de vie (n = 405) chez des patients n'ayant jamais été traités; l'autre, sur la metformine à doses plus fortes alliée à des modifications à l'hygiène de vie et la metformine utilisée avec de la rosiglitazone et les modifications à l'hygiène de vie chez des patients déjà traités par metformine.

Lors de la première comparaison, à la 32^e semaine, pour ce qui est du changement moyen de l'A_{1C} par rapport aux valeurs de départ (principal paramètre d'efficacité), le traitement par rosiglitazone a donné lieu à une baisse de l'A_{1C} de 0,62 % (p < 0,001) comparativement aux valeurs de départ, tandis qu'on n'a observé aucune réduction significative dans le groupe exposé aux mesures non pharmacologiques seules (Figure 3).

Dans la seconde comparaison, la rosiglitazone alliée à la metformine a donné lieu à une baisse significative de l'A_{1C} comparativement à la metformine. L'ajout de rosiglitazone à la metformine a fait diminuer l'A_{1C} de 7,5

FIGURE 3 Modifications de l'A1C dans le temps¹⁹


à 7,0 %, tandis que l'augmentation de la dose de metformine seule en a fait passer le taux de 7,5 à 7,4 % (Figure 3). Selon ces résultats, l'association rosiglitazone et metformine est une approche plus efficace que la stratégie habituelle d'augmentation des doses de metformine en monothérapie.

Rosenstock et coll. ont aussi mesuré l'efficacité de la rosiglitazone/metformine en traitement d'association dans le cadre d'un essai multicentrique ouvert regroupant 190 patients dont l'A_{1C} était supérieure à 11 % ou la GAJ supérieure à 15 mmol/L²⁰. Les patients de cette étude ont tout d'abord reçu un traitement par rosiglitazone/metformine en préparation à dose fixe de 4 mg/1 000 mg. La dose a par la suite été augmentée par paliers de 2 mg/500 mg toutes les quatre semaines, jusqu'à concurrence d'une dose quotidienne de 8 mg/2 000 mg, soit la dose maximum tolérée.

À la 24^e semaine, une réduction moyenne cliniquement significative de l'A_{1C} de 11,8 à 7,8 % ($p < 0,0001$) et une réduction moyenne de la GAJ de 16,9 à 9,2 mmol/L ($p < 0,0001$) ont été observées. Près de la moitié des patients ont obtenu des taux d'A_{1C} inférieurs à 7 % et près du tiers ont obtenu un taux d'A_{1C} de 6,5 % ou moins. En outre, une réduction cliniquement significative de la GAJ (5,2 mmol/L) a été observée après quatre semaines de traitement par association à dose fixe.

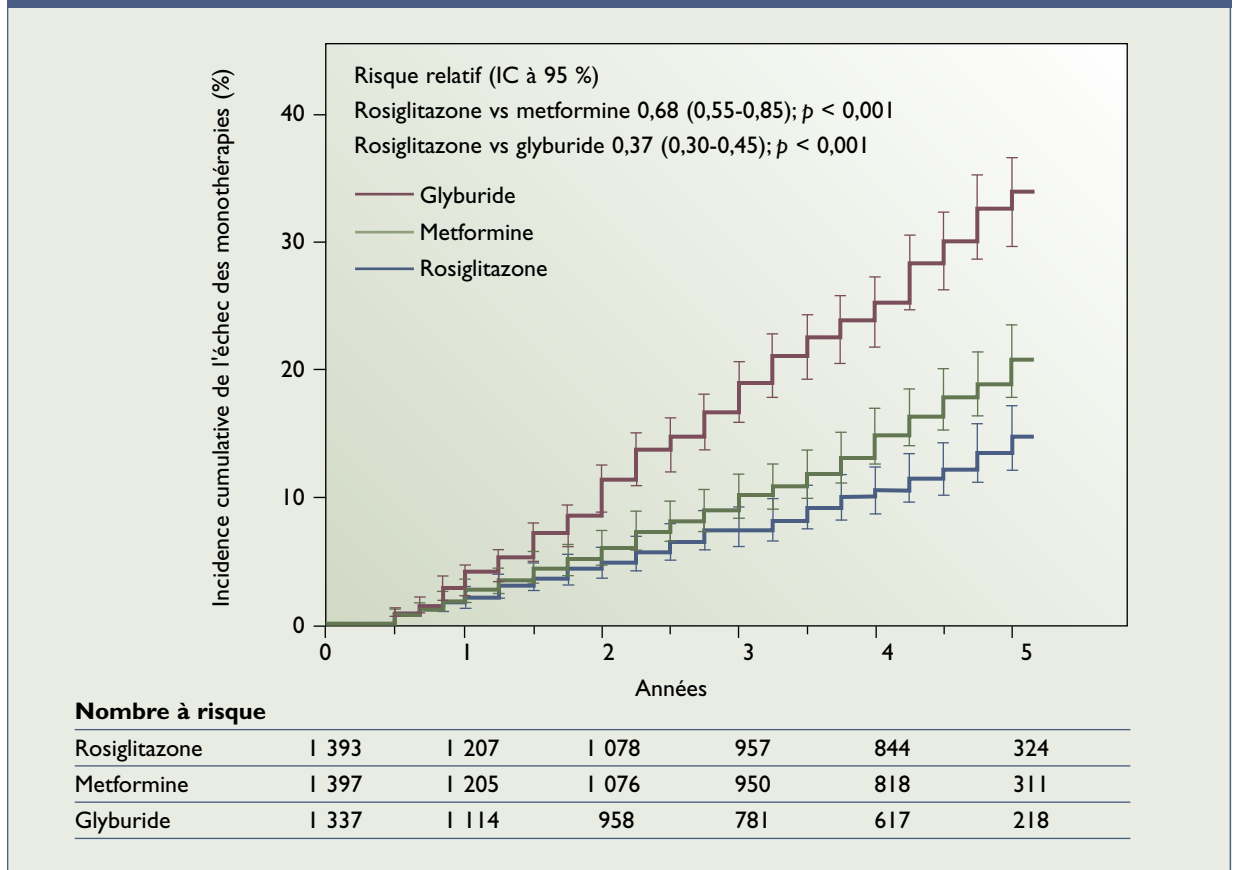
Lors d'un essai multicentrique subséquent, Rosenstock et coll. ont comparé l'efficacité de la rosiglitazone/metformine en traitement d'association à celle de la rosiglitazone et de la metformine en monothérapie administrées selon un protocole à double insu²¹. Les sujets de l'étude présentaient une A_{1C} de 7,5 à 11 % et

une GAJ inférieure ou égale à 15 mmol/L. Les patients ont été assignés aléatoirement soit à une dose quotidienne initiale de rosiglitazone/metformine (en association à dose fixe) de 2 mg/500 mg, soit à une dose de 500 mg de metformine, soit à une dose de 4 mg de rosiglitazone; les doses pouvaient être portées respectivement à 8 mg/2 000 mg, 2 000 mg et 8 mg.

Après 32 semaines, les patients sous traitement d'association par rosiglitazone/metformine ont obtenu une réduction de 2,3 % de leur valeur d'A_{1C}. Ce résultat s'est révélé significativement plus marqué que les réductions obtenues avec la metformine (- 1,8 %) ou la rosiglitazone (- 1,6 %) en monothérapie. Les taux d'A_{1C} visés, égaux ou inférieurs à 6,5 % ou inférieurs à 7 %, ont été atteints plus souvent par les patients du groupe sous rosiglitazone/metformine (60 % et 77 %) que par les patients sous metformine (39 % et 57 %) ou sous rosiglitazone (35 % et 58 %). De plus, on a noté une diminution moyenne significativement plus marquée de la glycémie à jeun avec le traitement d'association à dose fixe (- 4,1 mmol/L) comparativement à la metformine (- 2,8 mmol/L; $p < 0,0001$) ou à la rosiglitazone (- 2,6 mmol/L; $p < 0,0001$).

Étant donné qu'il est préférable de ralentir ou d'enrayer la progression de la maladie le plus tôt possible, on souhaitera tenir compte de l'efficacité relative des monothérapies offertes en première intention pour atteindre cet objectif. Un grand essai clinique (n = 4 360), l'étude ADOPT (pour *A Diabetes Outcome Progression Trial*), a récemment analysé la rosiglitazone, la metformine et le glyburide en traitement initial chez des patients porteurs d'un diagnostic récent de diabète de type 2, n'ayant encore jamais été traités au moyen de médicaments²².

FIGURE 4 Estimation de Kaplan-Meier de l'incidence cumulative de l'échec des monothérapies à cinq ans (ADOPT)²²



Le paramètre principal de cette étude était le délai de survenue de l'échec de la monothérapie, défini par des glycémies supérieures à 180 mg par décilitre ($> 10,0$ mmol/L) à jeun, le matin. La durée moyenne de l'étude a été de 4,0 ans.

Les principaux résultats ont révélé une incidence cumulative de l'échec des monothérapies de l'ordre de 15 % à cinq ans avec la rosiglitazone, de 21 % avec la metformine et de 34 % avec le glyburide (Figure 4). Cela représente une réduction du risque de 32 % pour la rosiglitazone par rapport à la metformine et de 63 % par rapport au glyburide²².

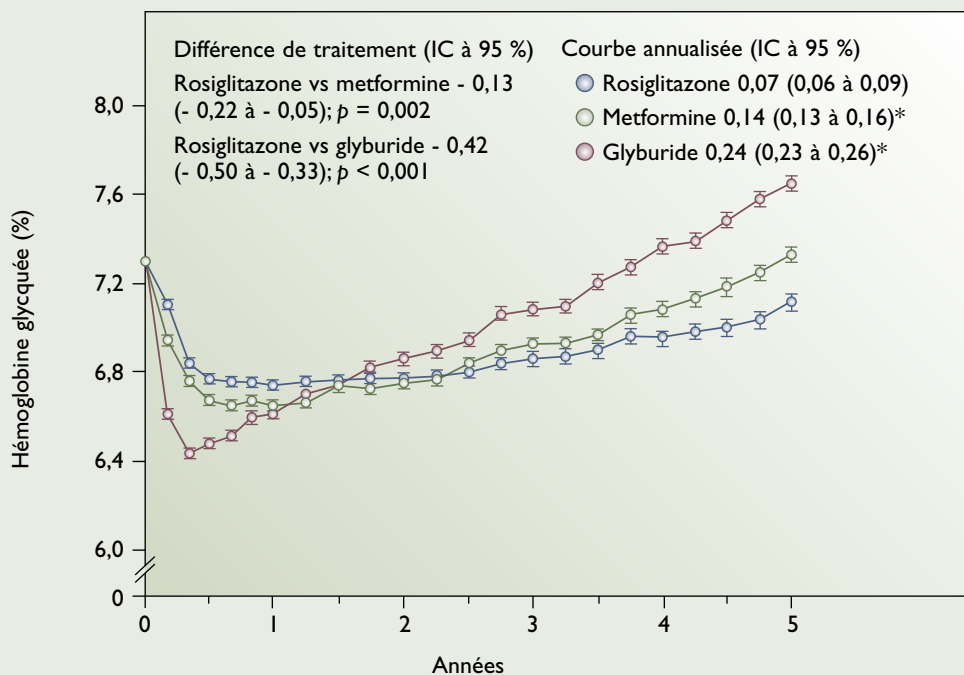
Ce résultat indique que la rosiglitazone s'est révélée supérieure à la metformine et au glyburide pour ce qui est de retarder l'émoussement progressif du contrôle glycémique. En effet, la rosiglitazone a maintenu un taux moyen d'A_{1C} au moins 7 % plus longtemps (57 mois) que la metformine (45 mois) et que le glyburide (33 mois) (Figure 5). De plus, la rosiglitazone s'est révélée plus efficace à améliorer l'insulinosensibilité, comparativement à la metformine et au glyburide (Figure 6). On a aussi noté que la rosiglitazone semblait plus efficace à ralentir le taux annuel de déclin du fonctionnement des cellules β comparativement à la metformine. Une analyse plus approfondie s'impose pour mesurer la portée de ce résultat.

Bien que la rosiglitazone ait été associée à un gain pondéral, la redistribution des graisses corporelles et le mode variable de sécrétion des adipokines peuvent expliquer l'amélioration de l'insulinosensibilité observée en dépit du gain de poids. L'analyse des sous-groupes a révélé que l'effet du traitement à la rosiglitazone a été plus marqué que celui de la metformine chez les sujets plus âgés et chez ceux dont le tour de taille était > 110 cm. La rosiglitazone s'est révélée plus efficace que le glyburide dans tous les sous-groupes.

Comme avec tout autre agent, lorsqu'on envisage le recours à un antihyperglycémique, il faut mettre dans la balance les risques potentiels et les avantages escomptés. Dans le cas de la rosiglitazone, on s'est inquiété du gain pondéral y associé et de la possibilité d'accroître le risque d'insuffisance cardiaque congestive (ICC). De même, l'étude ADOPT a montré une augmentation de 4,2 % des fractures des membres chez les femmes qui prenaient la rosiglitazone plutôt que la metformine²². Ces observations doivent être clarifiées, mais ne faisaient pas partie des principaux paramètres de l'étude.

Au cours de la première étude de Rosenstock, les chercheurs ont noté que l'association à dose fixe a été bien tolérée en traitement de première intention et qu'aucun nouveau problème de tolérabilité n'a été mentionné. L'augmentation moyenne de 2,6 kg de la masse corporelle

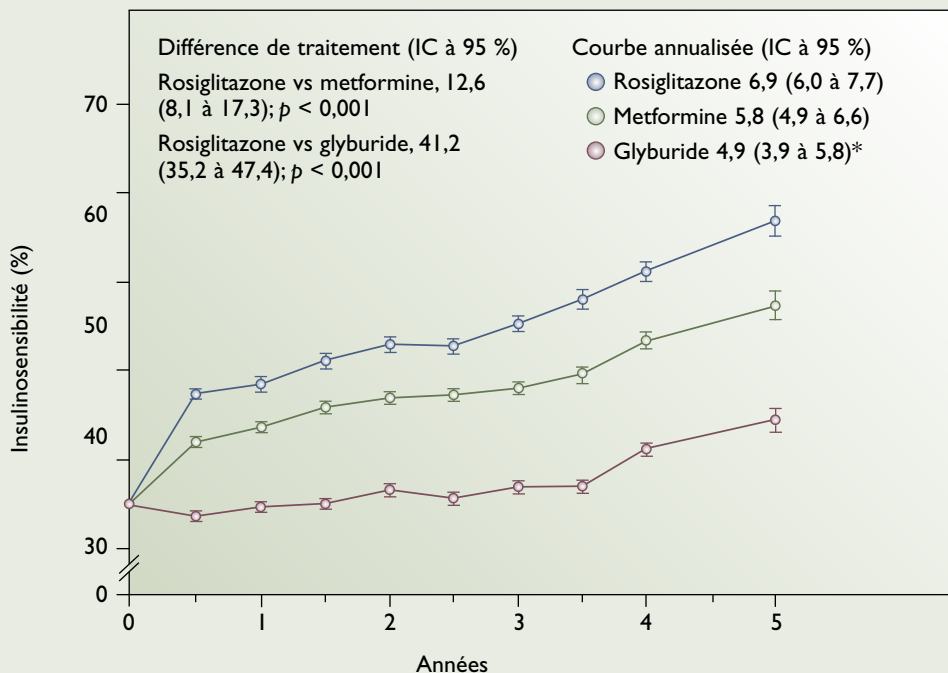
FIGURE 5 Modifications de l'A1C sur cinq ans selon chaque groupe (ADOPT)²²



Nombre de patients

Rosiglitazone	4 012	3 308	2 991	2 583	2 197	822
---------------	-------	-------	-------	-------	-------	-----

FIGURE 6 Modifications de l'insulinosensibilité sur cinq ans selon chaque groupe (ADOPT)²²



Nombre de patients

	3 634	3 193	2 776	2 367	2 025	820
--	-------	-------	-------	-------	-------	-----

s'est révélée inférieure au gain pondéral signalé avec la rosiglitazone en monothérapie et « considérablement moindre que ce à quoi on aurait pu s'attendre compte tenu des améliorations considérables enregistrées sur le plan du contrôle glycémique²⁰ ». Dans l'étude DREAM, les investigateurs ont remarqué que « pour chaque tranche de 1 000 personnes traitées par la rosiglitazone pendant trois ans environ, 144 cas de diabète et quatre ou cinq cas supplémentaires d'ICC seront prévenus¹³ ».

Lors de l'étude ADOPT, les auteurs ont constaté que le taux d'ICC associé à la rosiglitazone était semblable à celui que mentionnaient les études sur des populations à risque moindre et les études sur la metformine, mais plus élevé qu'avec le glyburide²².

CONCLUSION

Plus de 8 % de la population adulte mondiale présenteraient des problèmes d'AGJ ou d'IG et chaque année, de 5 à 10 % de ces personnes évolueront vers un diabète franc, avec tout ce qui s'ensuit sur le plan du fardeau de la maladie. À mesure qu'augmente la prévalence du diabète chez la population canadienne vieillissante qui devient de plus en plus lourde pour le système de soins de santé déjà mis à

rude épreuve, le besoin de mettre au point des interventions plus efficaces pour prévenir et traiter la maladie se fait plus pressant. Reconnaissant l'importance d'un contrôle glycémique hâtif et efficace, l'ACD recommande une intervention pharmacologique lorsque les modifications au mode de vie n'ont pas suffi pour atteindre les objectifs glycémiques en deux ou trois mois. Les preuves de l'efficacité et de l'innocuité de la rosiglitazone s'accumulent et ce pour tout le continuum de la maladie. L'étude DREAM a révélé que la rosiglitazone peut contribuer à prévenir l'apparition du diabète de type 2 chez les sujets qui présentent une AGJ ou une IG; l'étude ADOPT a montré que la rosiglitazone est supérieure à la metformine ou au glyburide en monothérapie pour ce qui est de retarder la progression du diabète de type 2. Malgré cela, ces résultats montrent en plus que toutes les monothérapies testées finissent par échouer assez rapidement. Le recours aux traitements d'association efficaces s'impose donc. Les études antérieures ont montré que la rosiglitazone est aussi efficace dans le cadre d'un schéma antihyperglycémique d'association.

Dans l'optimisation du traitement du diabète de type 2, les preuves indiquent donc que la rosiglitazone pourrait jouer un rôle de premier plan à plusieurs stades de la maladie.

Références

1. Secree R, Shaw J, Zimmer P. Diabetes and impaired glucose tolerance prevalence and projection. In Allgot B, King H, et coll. (éditeurs) *Diabetes Atlas*, 2^e édition, Bruxelles : International Diabetes Federation, 2003:17-71.
2. OMS. Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé : *Diabetes*. 1^{er} janvier 2006. <http://www.who.int/diet-physicalactivity/publications/facts/diabetes/en/index.html> (Consulté le 28 avril 2006).
3. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study, p. 750.
4. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44(11):1249-58.
5. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'Association canadienne du diabète sur la prévention et la prise en charge du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2003; 27(suppl. 2):S1-S152.
6. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, et coll. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(2):263-9.
7. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, et coll. UKPDS 26: sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes (UKPDS) Group. *Diabetes Med* 1998; 15(4):297-03.
8. Harris SB, Ekoe JM, Zdanowicz Y, et coll. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(1):90-7.
9. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2002; 25(12):2165-71.
10. Chiasson, JL, Josse RG, Gomis R, et coll. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323):2072-7.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et coll. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393-403.
12. The Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003; 26(4):977-80.
13. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et coll. 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.
14. Holman RR. Late-breaking trials: DREAM washout period results. Programme et résumés du 19^e Congrès mondial sur le diabète; du 3 à 7 décembre 2006; Le Cap, Afrique du Sud.
15. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et coll. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135(9):825-34.
16. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et coll.; American Heart Association; American Diabetes Association. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Le 7 octobre 2003. *Circulation* 2003; 108:2941-8.
17. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granada-Ayala R, et coll. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 134(1):61-71.
18. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, et coll. Effects of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106(6):679-84.
19. Leiter LA, Harris SB, Chiasson J-L, et coll. Efficacy and safety of rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin in primary care settings. *Can J Diabetes* 2005; 29(4):384-92.
20. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, et coll. Improvement in glycaemic control with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(6):643-9.
21. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, et coll. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with either rosiglitazone or metformin patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(6):650-60.
22. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et coll. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23):2427-43.