

# Les thiazolidinediones et autres traitements du diabète de type 2

Matthieu Touchette, MD,  
FRCPC, CSPQ



Présenté dans le cadre de la conférence : Mise à jour en thérapeutique, Université de Sherbrooke, janvier 2008

## Le cas de Serge

Serge, âgé de 68 ans et obèse (IMC à 37), est un patient que vous suivez pour un diabète de type 2. Un jour, il entre dans votre bureau de mauvaise humeur : il a récemment lu dans un journal que le médicament que vous lui avez prescrit, il y a six mois, la rosiglitazone, pourrait le faire mourir. Il exige des explications. Il veut cesser tous ses médicaments.

Il n'est pas connu pour une maladie coronarienne ni de l'insuffisance cardiaque.

**Que lui répondez-vous?**

## Le diabète de type 2

Le diabète est un problème de santé important au Canada. On estime que 18 % de la population âgée de plus de 60 ans en souffre. Cette maladie réduit en moyenne de 5 à 10 ans l'espérance de vie d'un adulte, et est la cause de nombreuses morbidités importantes (amputations, cécité, insuffisance rénale, etc.).

## Pourquoi faut-il bien contrôler la glycémie?

Pour le diabète de type 2, les meilleures évidences concernant les bienfaits d'un traitement de la glycémie nous proviennent de l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), publiée en 1998. En résumé, celle-ci nous montre qu'un traitement agressif visant une glycémie à jeun inférieure à 6 mmol/L, diminue les complications microvasculaires de façon significative, au prix de plus d'épisodes hypoglycémiques. Grossièrement, chaque diminution de l'hémoglobine A1C de 1 % amène une diminution de 35 % des événements microvasculaires; on a aussi démontré une diminution des infarctus de 18 %, mais ces résultats n'étaient pas significatifs au suivi à cinq ans. Par contre, cette diminution des infarctus devenait significative au suivi à 10 ans, comme l'a démontré une publication récente.

Le dernier consensus de l'Association américaine du Diabète nous recommande de viser une HbA1C le plus près possible de la normale (6 %), et qu'une HbA1C  $\geq 7$  % doit initier une action pour débiter ou changer une thérapie.

## La modification du style de vie

La pierre d'assise du traitement chez le diabétique est la modification du style de vie. En effet, l'exercice (150 minutes/semaine) et la perte de poids de 5 à 10 %



**Dr Touchette** est professeur adjoint à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de

l'Université de Sherbrooke. Il est de plus spécialiste en médecine interne au Département de médecine du CHUS.

Tableau 1

**Caractéristiques des différents traitements hypoglycémiques**

Thérapeutique	? de l'HbA1C	Avantages	Inconvénients
Changement habitudes de vie	1 à 2 %	Faible coût ? risque cardiovasculaire Effets sur les comorbidités	Faible conformité au traitement
Metformine	± 1,5 %	Pas d'hypoglycémie ? poids (± 2 kg) ? LDL (± 0,26 mmol/L) ? mortalité cardiovasculaire chez les obèses Faible coût	Effets gastro-intestinaux
Sulfonylurées	± 1,5 %	Effet rapide Faible coût	Hypoglycémies Gain de poids (± 2 kg)
Glinides	1,0 à 1,5 %	Effet rapide Courte demie-vie Effets sur la glycémie post-prandiale	Hypoglycémies Coût élevé
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	0,5 à 0,8 %	Pas d'hypoglycémie	Effets gastro-intestinaux importants
Inhibiteur de la DPP-4	0,5 à 0,8 %	Pas d'hypoglycémie	Coût élevé Peu d'expérience clinique Risque infectieux a/n voies respiratoires
Thiazolidinediones	0,5 à 1,4 % 0,3 à 0,8 % lorsque additionnés à la metformine	Amélioration du ratio gras viscéral/gras sous-cutané Pas d'hypoglycémie	Effet lent Gain de poids (± 5 kg) Risque fracturaire Œdèmes/insuffisance cardiaque Risque cardiovasculaire
Insulinothérapie	1,5 à 3,5 %	Expérience clinique ++ Très efficace Rapide	Gain de poids (2-4 kg) Hypoglycémies Faible motivation

amène une diminution de l'HbA1C de 1 à 2 %, améliore les autres comorbidités, et le tout à peu de coûts et sans effets secondaires. Par contre, le taux de conformité a été démontré inférieur à 20 % à un an. Il faut donc souvent avoir recours à la médication.

## La metformine

Le tableau 1 résume les principales caractéristiques des traitements hypoglycémiques disponibles au Québec. Le traitement pharmacologique de première ligne recommandé est la metformine, en raison de son bon profil d'innocuité et de son efficacité. On devrait l'introduire chez le patient diabétique en même temps que la modification du style de vie. Dans une sous-étude de l'UKPDS, la metformine a démontré qu'elle

diminuait les événements cardiovasculaires et la mortalité chez des patients obèses vis-à-vis un traitement à base de sulfonylurée et/ou d'insuline. Le risque d'acidose lactique, redouté en raison de sa haute mortalité, semble être le même que le placebo lorsqu'on respecte ses contre-indications (insuffisance cardiaque grave ou décompensée, insuffisance rénale). Il est important de débiter à faible dose et d'augmenter les doses sur quelques semaines afin d'éviter les effets secondaires gastro-intestinaux. Un résumé de l'approche au traitement du diabète de type 2 est illustré à la figure 1.

## La place des thiazolidinediones (TZD)

Les TZD sont des activateurs PPAR- $\gamma$ , qui ont pour effet d'améliorer l'état de résistance insulinaire. Leurs effets sont plus lents (quelques mois avant l'effet maximal), mais tout comme la metformine, ils ne causent pas d'hypoglycémies. Il existe deux TZD approuvées au Canada : la rosiglitazone et la pioglitazone. Ces médicaments semblent offrir un effet protecteur vasculaire au-delà de leurs effets hypoglycémisants. En effet, ils améliorent le ratio gras viscéral/gras sous-cutané, ils diminuent l'inflammation systémique, inhibent l'hyperplasie intimale et améliorent la dysfonction endothéliale. Ils diminuent les triglycérides et augmentent les HDL au prix d'une augmentation légère des LDL. Ces avantages ne se sont toutefois pas encore traduits par une amélioration significative des problèmes cliniques (mortalité, infarctus, etc.) chez les patients souffrant de diabète de type 2.

### Les effets secondaires de la médication

Le profil des effets secondaires semble assez commun aux deux médicaments. On note un gain de poids d'environ 5 kg après trois ans de traitement, et les fractures chez les femmes sont augmentées (environ du double; 9,3 % à cinq ans vs 5 % dans le groupe metformine dans l'étude ADOPT).

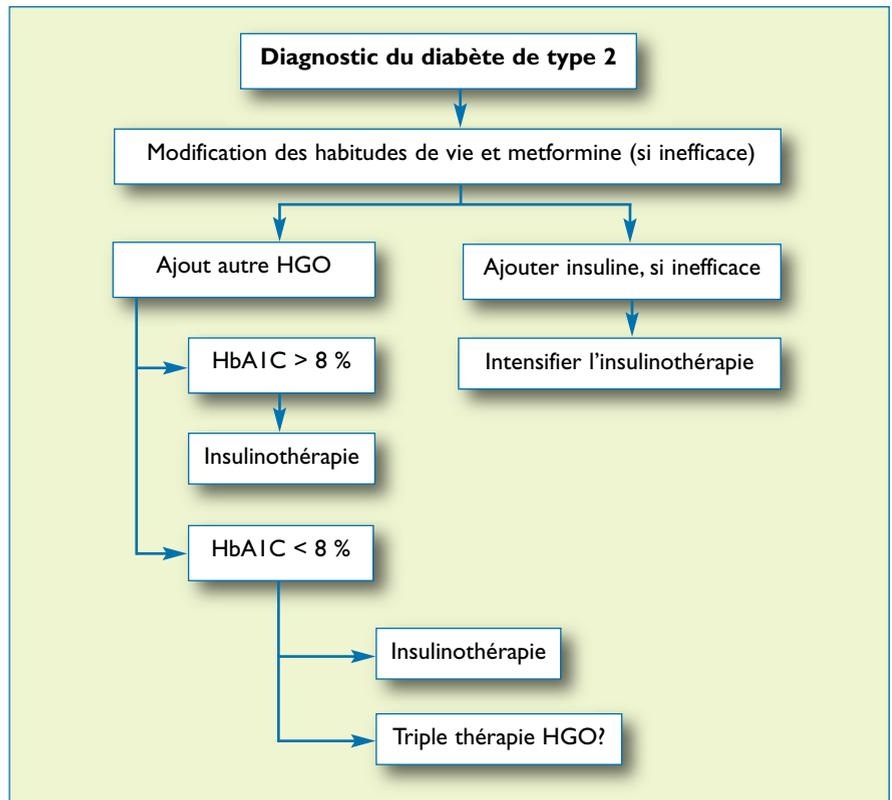


Figure 1. Algorithme proposé du traitement du diabète de type 2

Ces médicaments (TZD) semblent offrir un effet protecteur vasculaire au-delà de leurs effets hypoglycémisants.

Tableau 2

**Recommandations sur l'utilisation de la rosiglitazone et de la pioglitazone**

Médication	Recommandations
Rosiglitazone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne pas utiliser en monothérapie, sauf lorsque l'emploi de la metformine est contre-indiqué ou non toléré</li> <li>• Ne pas utiliser en association avec une sulfonylurée, sauf lorsque la metformine est contre-indiquée ou non tolérée</li> <li>• Ne pas utiliser chez un patient souffrant d'insuffisance cardiaque, peu importe le stade (I à IV)</li> <li>• Ne pas utiliser avec l'insuline</li> <li>• Ne pas utiliser en trithérapie (avec sulfonylurée et metformine)</li> </ul>
Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être utilisée en monothérapie</li> <li>• Peut être utilisée avec la metformine ou une sulfonylurée en bithérapie</li> <li>• Ne pas donner en insuffisance cardiaque classe II à IV</li> </ul>

(...)les méta-analyses sur la pioglitazone n'ont jamais rapporté d'augmentation du risque cardiovasculaire, démontrant même plutôt une tendance vers la protection des événements ischémiques.

**Les effets cardiovasculaires**

Au niveau cardiovasculaire, on connaissait déjà les effets des TZD sur la rétention hydrosodée. En effet, on note un taux d'œdèmes périphériques et d'insuffisance cardiaque induite chez les patients sous TZD de l'ordre de 5 à 15 %, selon la population étudiée; cette surcharge volémique est amplifiée chez les patients bénéficiant aussi d'une insulinothérapie. Grossièrement, on note un doublement de la fréquence d'insuffisance cardiaque chez les diabétiques traités aux TZD. Le pronostic de cette défaillance myocardique est encore incertain.

Les effets cardiaques des TZD sont scrutés à la loupe depuis la publication en 2007 d'une méta-analyse de 42 études portant sur près de 28 000 malades soumis à un traitement de rosiglitazone. Celle-ci a démontré un risque relatif d'infarctus du myocarde de 1,43 et de mortalité cardiovasculaire de 1,64 par rapport à un groupe contrôle. Depuis, d'autres analyses ont démontré des données équivoques. À noter que la *Food and Drug Administration* a ordonné à un essai clinique en cours, l'étude RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes*), de

procéder à une analyse intérimaire de ses données. L'étude porte sur 4 458 patients diabétiques avec échec à une sulfonylurée ou à la metformine, chez qui on a additionné la rosiglitazone ou une autre médication. Ces données n'ont pas démontré d'amélioration des problèmes cardiovasculaires ni de risque associé à la prise de rosiglitazone. Le risque d'insuffisance cardiaque était par contre plus que doublé (RR de 2,24) dans ce dernier groupe. Il est à noter que les méta-analyses sur la pioglitazone n'ont jamais rapporté d'augmentation du risque cardiovasculaire avec ce médicament, démontrant même plutôt une tendance vers la protection des événements ischémiques.

**Bref...**

En résumé, la place des TZD est encore à déterminer. Il ne s'agit clairement pas d'un traitement de première intention, et les événements indésirables sont encore à clarifier. La pioglitazone pourrait démontrer un meilleur profil d'innocuité que la rosiglitazone. Cette dernière fait d'ailleurs l'objet de restriction quant à son emploi depuis novembre 2007 (tableau 2). Plusieurs études totalisant près de 22 000 patients sont présentement en cours afin d'évaluer le rôle de la rosiglitazone chez les patients souffrant de DM type 2.

**Bibliographie**

1. Cranberry MC, et coll: Thiazolidinediones in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Heart failure. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64:931-6.
2. Cheng AY, Fantus IG: Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *CMAJ* 2005; 172(2):213-26.
3. Lago RM, et coll: Congestive Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes Given Thiazolidinediones: A Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Lancet* 2007; 370:1129-36.
4. Uwaifo GI, Ratner RE: Differential Effects of Oral Hypoglycemic Agents on Glucose Control and Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol* 2007; 99(suppl):51B-67B.
5. Heine RJ, et coll: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. *BMJ* 2006; 333:1200-4.
6. Nathan DM, et coll: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1963-72 et *Diabetes Care* 2008; 31(1):1-3.
7. Home PD et coll: Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – An Interim Analysis. *N Engl J Med* 2007; 357:28-38.
8. UKPDS Group. Intensive Blood Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
9. 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.
10. Kahn SE, et coll: Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427-43.

## L'insulinothérapie

L'insuline est le plus ancien traitement du diabète de type 2. Elle peut souvent être débutée par une injection s/c d'insuline longue durée au coucher, en combinaison avec les hypoglycémifiants. Les secrétagogues pourront être cessés si on a recours aux insulines rapides. **C**

### Retour sur le cas de Serge

Vous expliquez au patient qu'un bon contrôle glycémique, en plus de diminuer les symptômes d'hyperglycémie, diminuera ses chances d'insuffisance rénale, de cécité et possiblement d'infarctus du myocarde à moyen-long terme. Vous lui réexpliquez les bienfaits d'une bonne hygiène de vie et lui dites que dans son cas, les risques associés à la rosiglitazone sont faibles. Vu son obésité, vous cessez tout de même sa rosiglitazone et lui prescrivez de la metformine.

### À retenir

- Maintenir une HbA1C inférieure à 7 % prévient les complications microvasculaires et possiblement les complications macrovasculaires : il n'est pas encore établi que d'atteindre des valeurs d'HbA1C normales (inférieures à 6 %) est bénéfique.
- Lors du diagnostic du diabète, l'accent doit être mis sur les manœuvres non pharmacologiques et l'introduction de la metformine.
- Les thiazolidinediones peuvent aider dans le contrôle glycémique : il existe encore des doutes quant à leur innocuité cardiovasculaire.
- On doit surveiller les risques d'insuffisance cardiaque chez les patients sous thiazolidinediones.