

LE MÉDICAMENT DU MOIS

La rosiglitazone (Avandia®)

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : La rosiglitazone (Avandia®, Glaxo-SmithKline) appartient à une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les thiazolidinediones ou glitazones. Ces molécules agissent comme agonistes sélectifs de récepteurs nucléaires (PPAR gamma) et améliorent la sensibilité à l'insuline. En Belgique comme dans tous les pays d'Europe, la rosiglitazone est indiquée dans le traitement du diabète de type 2, uniquement en association avec un antidiabétique oral chez les patients insuffisamment équilibrés par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant à une dose maximale tolérée. Chez ces patients, la rosiglitazone, à la dose de 4 mg par jour (voire 8 mg par jour avec la metformine), réduit la glycémie à jeun de 2-3 mmol/l et le taux d'hémoglobine glyquée d'environ 1 %. Elle exerce également des effets favorables sur certains facteurs de risque associés au syndrome d'insulinorésistance, ce qui pourrait contribuer à améliorer le pronostic cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2. La sécurité hépatique de la rosiglitazone paraît bonne, mais une surveillance enzymatique régulière est toujours recommandée. Comme toutes les glitazones, la rosiglitazone occasionne une légère prise de poids. Elle peut aussi provoquer une certaine rétention hydrique et aggraver ou révéler une insuffisance cardiaque chez les sujets prédisposés.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 peut être considéré comme une maladie de civilisation dont la prévalence est en augmentation rapide suite au style de vie découlant de l'industrialisation. Il est associé à des complications importantes, à la fois de micro- et de macro-angiopathie, qui réduisent tant la qualité que l'espérance de vie. Il s'agit d'une maladie dite bipolaire, combinant une diminution de la sensibilité à l'insuline (insulinorésistance) et un déficit insulinosécrétoire (1, 2). L'insulinorésistance, responsable de troubles plurimétaboliques (syndrome X), joue un rôle majeur dans les complications cardio-vasculaires, première cause de décès dans cette population, et ce, dès un stade précoce de la maladie (3, 4). Quant au déficit insulinosécrétoire, son aggravation systématique au cours du temps contribue à la progression inéluctable de la maladie une fois le diagnostic posé et explique la nécessité d'instaurer *in fine* un traitement par insuline chez beaucoup de patients diabétiques de type 2 (5). De nombreux travaux, dont la célèbre étude "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS), ont montré que les traitements antidiabétiques actuels ne sont qu'imparfaitement efficaces pour contrôler durablement la glycémie de la plupart des patients diabétiques de type 2 (5). La même étude

ROSIGLITAZONE (AVANDIA®)

SUMMARY : Rosiglitazone (Avandia®, Glaxo-SmithKline) belongs to a new family of oral hypoglycaemic agents, thiazolidinediones or glitazones. These molecules act as selective agonists of nuclear receptors (PPAR gamma) and improve insulin sensitivity. In Belgium as in all European countries, rosiglitazone is indicated for the treatment of type 2 diabetes, only in combination with another antidiabetic oral agent, in patients insufficiently controlled with metformin or a sulphonylurea at a maximal tolerated dose. In these patients, rosiglitazone, at a daily dose of 4 mg (sometimes 8 mg/day with metformin), reduces fasting glycaemia by 2-3 mmol/l and glycated haemoglobin level by about 1 %. It exerts also favourable effects on some risk factors related to insulin resistance syndrome, which may contribute to improve cardiovascular prognosis of patients with type 2 diabetes. Hepatic safety of rosiglitazone seems to be good, although it is still recommended to check liver enzymes regularly. As all glitazones, rosiglitazone moderately promotes weight gain. It can also induce some fluid retention which may reveal or aggravate heart failure in at risk patients.

KEYWORDS : Cardiovascular risk - Diabetes mellitus - Glitazone - Insulin resistance - Thiazolidinedione

UKPDS a montré que la seule amélioration du contrôle de la glycémie, en tout cas avec un sulfamide ou l'insuline, ne suffit pas à améliorer significativement le pronostic cardio-vasculaire de ces patients (5). Il est dès lors important de rechercher de nouvelles voies d'approche thérapeutique, ciblant notamment l'insulinorésistance, pour améliorer la prise en charge des patients diabétiques de type 2, avec comme objectifs principaux d'enrayer la progression apparemment inéluctable de l'hyperglycémie et de réduire les complications cardio-vasculaires (6, 7).

Une nouvelle classe pharmacologique développée au Japon, les thiazolidinediones (TZDs) ou glitazones, ont démontré leur capacité à améliorer la sensibilité à l'insuline, principalement dans le tissu adipeux et le muscle squelettique, de façon moins marquée dans le foie (8, 9). Elles agissent comme agonistes des récepteurs nucléaires PPAR-gamma ("Peroxisome Proliferator Activated Receptor") et stimulent la différenciation de petits adipocytes, métaboliquement très actifs, et l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme du tissu adipeux. Il en résulte une réduction de la libération par les adipocytes d'acides gras libres, de TNF-alpha et de leptine, ce qui peut indirectement contribuer à améliorer la sensibilité à l'insuline dans le muscle squelettique (10). Au vu de leur mécanisme d'action spécifique, les TZDs peuvent, théoriquement, être envisagées dans le traitement des patients diabétiques de type 2, après échec du

(1) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

régime alimentaire, en association avec les sulfamides, avec la metformine, voire plus tard, au stade de l'insulinorequérance, en combinaison avec l'insuline (9, 11). Cependant, les TZDs doivent encore trouver leur meilleure place dans la stratégie thérapeutique générale du diabète de type 2 et ce, en fonction de la triade "efficacité - sécurité - coût" de cette nouvelle classe médicamenteuse par comparaison avec les antidiabétiques oraux existants (12) (voir ci-dessous).

La troglitazone, première glitazone commercialisée, a dû être retirée du marché en raison d'une hépatotoxicité rapidement démontrée au Japon et aux Etats-Unis (13). Deux autres glitazones ont été commercialisées aux Etats-Unis depuis deux ans et récemment en Europe, la rosiglitazone et la pioglitazone. L'une et l'autre semblent dépourvues d'hépatotoxicité, même si une surveillance enzymatique attentive reste conseillée par prudence tant qu'à présent (14). Au terme de la procédure européenne centralisée d'enregistrement, la rosiglitazone et la pioglitazone sont indiquées dans le traitement du diabète de type 2, uniquement en association avec un antidiabétique oral chez les patients insuffisamment équilibrés par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant à une dose maximale tolérée : 1) en association avec la metformine uniquement chez les patients obèses; 2) en association avec un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée (fig. 1). Les deux glitazones ne sont donc pas reconnues, ni en monothérapie (après échec du régime seul), ni en association avec l'insuline (chez les patients devenus insulinodépendants après échec des antidiabétiques oraux) (11). La monothérapie n'a pas été acceptée en raison d'une efficacité anti-hyperglycémiant non supérieure à celle de la metformine et des sulfamides, deux classes pharmacologiques moins onéreuses pour lesquelles on dispose d'une large expérience clinique et des études d'efficacité sur les complications diabétiques comme l'étude UKPDS déjà mentionnée (7). L'association avec l'insuline n'a pas été acceptée en raison du risque accru de décompensation cardiaque chez les patients insulinotraités (voir ci-dessous). Il est à noter que les indications reconnues en Europe, limitées aux seules associations avec les autres antidiabétiques oraux, sont plus contraignantes que celles acceptées aux Etats-Unis où la rosiglitazone et la pioglitazone peuvent être utilisées également en monothérapie ou en association avec l'insuline. Enfin, signalons que d'autres associations ne sont pas encore officiellement reconnues, faute

d'études publiées : c'est le cas de la triple association "sulfamide-metformine-glitazone", de la combinaison "glinide-glitazone" ou encore "acarbose-glitazone".

La rosiglitazone est commercialisée sous le nom d'Avandia® par la firme Glaxo-SmithKline et est présentée sous forme de comprimés à 4 et 8 mg. Ses caractéristiques principales ont été détaillées dans diverses revues récentes (14-16). Après prise orale, la biodisponibilité absolue est environ de 99 % et n'est pas influencée par la prise d'un repas. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (> 99 %). La rosiglitazone est totalement métabolisée dans le foie, essentiellement par le CYP2C8 et accessoirement par le CYP 2C9, et est excrétée sous forme de métabolites. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas influencés de façon significative par le sexe, l'âge et l'insuffisance rénale, mais bien par l'insuffisance hépatique.

La dose de rosiglitazone recommandée au départ est de 4 mg, à augmenter éventuellement à 8 mg par jour (en cas d'association avec la metformine), en une ou deux prises. L'effet hypoglycémiant est observé progressivement et n'atteint son maximum qu'après quelques semaines de traitement. Plusieurs études en monothérapie ont démontré que la dose de 4 mg de rosiglitazone par jour est déjà efficace sur l'équilibre glycémique et qu'un bénéfice thérapeutique supplémentaire peut être attendu d'une augmentation de la posologie de 4 à 8 mg par jour, mais pas au-delà de cette dose journalière. La rosiglitazone s'avère efficace qu'elle soit administrée en une ou deux prises par jour. Compte tenu des indications retenues actuellement en Europe et en Belgique, nous ne détaillons que les études analysant les effets de la

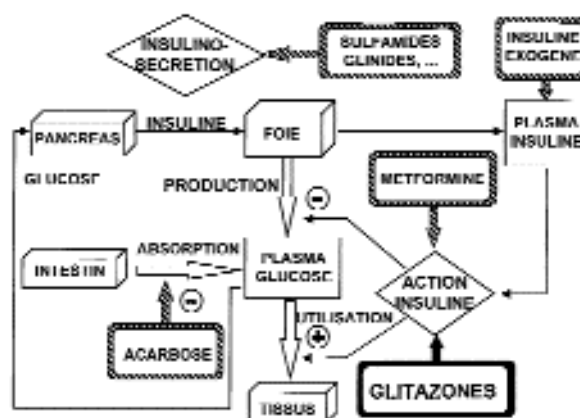


Fig. 1. Place des thiazolidinediones (glitazones : rosiglitazone et pioglitazone), par comparaison aux autres médicaments antidiabétiques, dans le traitement des anomalies de la boucle de régulation glucose-insuline" caractérisant le patient avec diabète de type 2.

rosiglitazone en association avec les sulfamides ou la metformine (revue in 14-16). Une étude contrôlée *versus* placebo a analysé les effets d'une association de rosiglitazone à faibles doses (2 x 1 ou 2 x 2 mg/jour) à un traitement préalable par sulfamides chez 574 patients diabétiques de type 2 suivis pendant 26 semaines (17). Par rapport au placebo, l'addition de rosiglitazone diminue significativement les glycémies à jeun (-1,35 mmol/l avec 2 x 1 mg et -2,44 mmol/l avec 2 x 2 mg de rosiglitazone par jour) et le taux d'HbA_{1c} (respectivement -0,59 % et -1,03 %). L'efficacité de l'association rosiglitazone-metformine a été évaluée dans une étude contrôlée *versus* placebo chez 348 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par régime plus metformine (2,5 g/jour) (18). Après 26 semaines de traitement, une diminution significative de la glycémie à jeun de 1,83 mmol/l et de 2,69 mmol/l a été démontrée avec respectivement 4 mg et 8 mg de rosiglitazone, alors qu'une légère augmentation de 0,33 mmol/l survient sous placebo. De même, une réduction du taux d'HbA_{1c} de 0,56 % avec 4 mg de rosiglitazone et de 0,78 % avec 8 mg de rosiglitazone a été observée, contrastant avec une augmentation de 0,45 % sous placebo.

Outre les effets spécifiques sur la glycémie, la rosiglitazone, comme les autres thiazolidinediones, améliorent d'autres paramètres classiquement associés au syndrome d'insulinorésistance (revue in 14-16). Ainsi, les effets suivants ont été rapportés, au moins dans certaines études : diminution de la masse grasse abdominale, réduction de la stéatose hépatique, correction de l'hyperinsulinisme, augmentation du taux de cholestérol HDL, diminution de certains marqueurs inflammatoires, abaissement de la microalbuminurie,... Les effets bénéfiques attendus de ces modifications sur la morbi-mortalité ne sont pas encore connus. Plusieurs grandes études prospectives sont en cours pour démontrer une protection de la rosiglitazone vis-à-vis des accidents cardiovasculaires, que ce soit chez des patients diabétiques de type 2 avérés ou chez des sujets avec simple diminution de la tolérance au glucose. Enfin, certaines études ont suggéré que la rosiglitazone protège, voire améliore, la fonction de la cellule B, ce qui pourrait contribuer à freiner l'évolution du diabète vers l'insulinorequérance.

Dans l'ensemble, la rosiglitazone est bien tolérée sur le plan clinique et biologique. Les effets indésirables comportent une légère prise de poids, expliquée en partie par un dépôt de masse grasse sous-cutanée (mais heureusement pas intra-abdominale) et par une certaine rétention hydrique (voir ci-dessous) (19). Cette prise

de poids survient surtout les 6 premiers mois (3-5 kg) et est en partie expliquée par le meilleur contrôle métabolique et la réduction de la glucosurie. Elle est en moyenne de 3,7 % en association avec la metformine et de 6,3 % en association avec un sulfamide après 24 mois de traitement. Il sera intéressant de voir l'évolution pondérale au bout de plusieurs années de suivi. Contrairement à celle de la troglitazone, la sécurité de la rosiglitazone sur le plan hépatique semble excellente au vu des études cliniques et de la pharmacovigilance sur plus de 2 millions de patients traités aux Etats-Unis (13). Néanmoins, la notice prévoit toujours de vérifier les transaminases hépatiques de façon régulière, au moins durant la première année de traitement et d'arrêter le traitement si le taux de TGP dépasse à 2 reprises trois fois la limite supérieure des normes. De plus, le produit est contre-indiqué chez le patient présentant des signes d'insuffisance hépatique (ou des TGP > 2,5 fois la limite supérieure de la normale). Les effets sur le profil lipidique sont variables, avec une légère élévation des taux de cholestérol total, LDL et HDL (sans modification du rapport LDL/HDL, cependant) et un effet plutôt neutre sur les concentrations de triglycérides (une diminution est cependant souvent observée en cas d'hypertriglycémie au départ). L'effet secondaire qui soulève le plus d'interrogations actuellement est la rétention hydrique. L'hémodilution qui en résulte peut diminuer légèrement le taux d'hémoglobine, qui reste néanmoins le plus souvent dans les limites de la normale (une éventuelle anémie pourrait cependant être aggravée). Par ailleurs, la rétention hydrique est associée à un risque accru de décompensation cardiaque chez les sujets prédisposés. Dans les études en double aveugle, des oedèmes ont été rapportés chez 3 à 4 % des patients traités par rosiglitazone en association avec un sulfamide ou la metformine. L'incidence rapportée de décompensation cardiaque a été de 0,6 % sous sulfamide-rosiglitazone et de 0,3 % sous rosiglitazone-metformine, mais de 2,5 % sous rosiglitazone-insuline. La prescription de la rosiglitazone, tout comme celle de la pioglitazone d'ailleurs, est contre-indiquée chez les patients diabétiques présentant des signes, même modérés, d'insuffisance cardiaque. En cas d'apparition d'oedème, un diurétique peut être prescrit et, en cas d'aggravation, il est recommandé d'interrompre le traitement à base de glitazone. Le mécanisme exact responsable de ces effets reste mal compris actuellement. Enfin, le risque d'interactions médicamenteuses paraît relativement limité puisque la rosiglitazone est surtout métabolisée

par le cytochrome CYP2C8, une isoforme non impliquée de façon majoritaire dans le métabolisme de la plupart des autres médicaments (au contraire du CYP3A4) (14-16). Il faut signaler que la rosiglitazone est contre-indiquée en cas de grossesse.

D'une façon générale, les TZDs offrent plusieurs avantages pour le traitement du patient diabétique de type 2 par comparaison à la metformine ou aux sulfamides. Relevons principalement : 1) la possibilité d'instaurer un traitement en une seule prise par jour, ce qui devrait contribuer à augmenter l'observance thérapeutique; 2) l'absence d'élimination rénale, ce qui autorise l'utilisation de cette classe thérapeutique chez les sujets avec insuffisance rénale modérée ou chez le sujet âgé; 3) la bonne tolérance subjective, notamment sur le plan digestif (contrairement à la metformine); et 4) l'absence de risque d'hypoglycémie grave (contrairement aux sulfonurées). Le traitement par rosiglitazone (comme celui par pioglitazone) vient d'être remboursé en catégorie AF en Belgique dans les indications reconnues au niveau européen déjà mentionnées. Les modalités détaillées de remboursement pour l'initiation du traitement et son renouvellement éventuel après 6 mois sortent du cadre de cet article.

En conclusion, la rosiglitazone appartient à une nouvelle classe pharmacologique, les thiazolidinediones ou glitazones, dont l'action cellulaire originale sur les récepteurs nucléaires PPAR-gamma aboutit à une amélioration de la sensibilité à l'insuline. L'efficacité antihyperglycémiant de la rosiglitazone, comme celle des autres glitazones, apparaît particulièrement marquée en association soit avec un sulfamide hypoglycémiant, soit avec la metformine, modalités d'utilisation actuellement reconnues en Europe. Il sera intéressant de vérifier que cette nouvelle approche thérapeutique est capable de ralentir la progression de la maladie au long cours et de retarder le passage à l'insuline. Enfin, de grandes études prospectives sont actuellement en cours avec la rosiglitazone visant à démontrer l'efficacité de ce nouveau médicament pour améliorer le pronostic cardio-vasculaire des patients diabétiques de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ, Paquot N, Lefèbvre PJ.— *Etiologie et physiopathologie du diabète non insulino-dépendant*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France), Endocrinologie-Nutrition, 1995, 10-366-D-10: 7p.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Le diabète non insulino-dépendant: de la physiopathologie au traitement. *Bull Mem Acad Roy Med Belg*, 1996, **151**, 395-405.
- Reaven GM.— Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, **30**, 1595-1607.
- Scheen AJ.— Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liege*, 1998, **53**, 29-32.
- UK Prospective Diabetes Study 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**, 837-853.
- Scheen AJ.— Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the 1990s: achievements and future developments. *Drugs*, 1997, **54**, 355-368.
- Campbell IA.— Antidiabetic drugs present and future: will improving insulin resistance benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus? *Drugs*, 2000, **60**, 1017-1028.
- Saltiel AR, Olefsky JM.— Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*, 1996, **45**, 1661-1669.
- Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR, Lefèbvre PJ.— *Les thiazolidinediones*. In: Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1999, 213-229.
- Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al.— Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in Type II diabetic patients. *Diabetologia*, 2001, **44**, 2210-2219.
- Scheen AJ, Charbonnel B.— Effets antidiabétiques des thiazolidinediones. *Méd Thé*, 2001, **7**, 672-679.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Oral antidiabetic agents: a guide to selection. *Drugs*, 1998, **55**, 225-236.
- Scheen AJ.— Hepatotoxicity with thiazolidinediones: is it a class effect? *Drug Safety*, 2001, **24**, 873-888.
- Balfour JA, Plosker GL.— Rosiglitazone. *Drugs*, 1999, **57**, 921-930.
- Malinowski JM, Bolesta S.— Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther*, 2000, **22**, 1151-1168.
- Werner AL, Travaglini MT.— A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 2001, **21**, 1082-1099.
- Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, et al.— Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 2000, **17**, 40-47.
- Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A.— Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2000, **283**, 1695-1702.
- Scheen AJ.— Glitazones et prise de poids. *Ann Endocrinol*, 2002, **63**, sous presse.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.