

La rosiglitazone (Avandia™)*

par Julie Leblond

CES DERNIÈRES ANNÉES, le traitement du diabète de type 2 (non insulino-dépendant) a beaucoup évolué. On a émis de nouvelles recommandations concernant le diagnostic et le traitement du diabète et commercialisé de nouvelles molécules. Récemment, une nouvelle classe de médicaments destinés au traitement du diabète de type 2 a fait son apparition sur le marché canadien : la classe des thiazolidinediones. En mars 2000, GlaxoSmithKline lançait la première molécule de cette famille, la rosiglitazone, sous le nom d'Avandia™.

Pharmacologie et mécanisme d'action

Les thiazolidinediones améliorent la sensibilité à l'insuline dans les muscles squelettiques, les tissus adipeux et le foie, favorisant ainsi l'utilisation du glucose en périphérie. Elles agissent, par conséquent, sur le premier dérèglement du diabète de type 2. Leur mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, mais l'on sait que ces médicaments sont des agonistes puissants et hautement sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*). L'activation de ces récepteurs commande la transcription des gènes insulinosensibles intervenant dans la régulation de la production, du transport et de l'utilisation du glucose et dans la régulation du métabolisme des acides gras. Par exemple, au niveau des muscles squelettiques, l'activation du récepteur PPAR γ stimule

M^{me} Julie Leblond, pharmacienne, B. Pharm., M.Sc., exerce au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke et au centre de jour pour diabétiques du CHUS.

Tableau I

Paramètres pharmacocinétiques de la rosiglitazone^{1,2,4}

Paramètres	Valeurs observées
Biodisponibilité	99 %
Pic des concentrations plasmatiques	1 heure
Demi-vie d'élimination	de 3 à 4 heures
Demi-vie plasmatique	de 103 à 158 heures
Liaison aux protéines plasmatiques	99,8 % (à l'albumine, principalement)
Métabolisme	hépatique (principalement) CYP450 2C8 (voie majeure) CYP450 2C9 (voie mineure)
Élimination	rénale (de 64 à 66 %) fécale (25 %)

la synthèse des protéines de transport du glucose, favorisant ainsi leur incorporation dans la membrane des cellules insulinosensibles, ce qui diminue la glycémie¹⁻³.

Pharmacocinétique

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de la rosiglitazone sont présentés au *tableau I*. Elle est absorbée à 99 % après son administration par voie orale. Si elle est prise avec des aliments, son pic plasmatique est diminué et retardé, mais l'aire sous la courbe n'est pas modifiée^{1,4}. La demi-vie d'élimination est courte, soit de trois à quatre heures, mais la demi-vie plasmatique est beaucoup plus longue,

ce qui peut s'expliquer par l'action de la molécule sur l'expression des gènes par l'intermédiaire des récepteurs PPAR γ ².

La rosiglitazone subit un métabolisme hépatique important par les isoenzymes 2C8 (voie majeure) et 2C9 (voie mineure) du cytochrome P450 ; elle est éliminée principalement par les reins, sous forme de métabolite inactif^{1,2}.

Indications et essais cliniques

La rosiglitazone est indiquée dans le

* Adapté de : Leblond J. Avez-vous entendu parler de : la rosiglitazone (Avandia^{MD}). *Québec Pharmacie* mars 2001 ; 48 (3) : 233-8.

Tableau II

Études cliniques portant sur la rosiglitazone

Étude (référence)	Type d'étude (durée)	Nombre de sujets	Schéma posologique	Glycémie à jeun	Taux de fructosamine (mmol/L)	HbA _{1c} % (μmol/L)
Nolan ⁵	M, DI, CP, R, GP (8 semaines)	380	Placebo	↓ 0,4	↑ 24	
			Rosiglitazone 4 mg, 1 fois/jour	↓ 0,9*	↑ 10*	
			Rosiglitazone 8 mg, 1 fois/jour	↓ 2,0*	↓ 10*	
			Rosiglitazone 12 mg, 1 fois/jour	↓ 1,7*	↓ 9*	
Raskin ⁶	M, DI, CP, R, GP (8 semaines)	303	Placebo	↑ 1,1	↑ 39	
			Rosiglitazone 2 mg, 2 fois/jour	↓ 2,0*	↓ 3,3*	
			Rosiglitazone 4 mg, 2 fois/jour	↓ 2,4*	↓ 27,2*	
			Rosiglitazone 8 mg, 2 fois/jour	↓ 2,5*	↓ 19,9*	
Wolffenbuttel ⁷	M, DI, CP, R, GP (26 semaines)	593	Sulfonylurée + placebo	↑ 0,32	↑ 13,8*	
			Sulfonylurée + rosiglitazone 1 mg, 2 fois/jour	↓ 0,95*	↓ 12,5*	↓ 0,59*
			Sulfonylurée + rosiglitazone 2 mg, 2 fois/jour	↓ 2,09*	↓ 32,7*	↓ 1,03*
Fonseca ⁸	M, DI, CP, R, GP (26 semaines)	348	Metformine 2,5 g/jour + placebo	↑ 0,32	↑ 12,3	↑ 0,45
			Metformine + rosiglitazone 4 mg, 1 fois/jour	↓ 1,8*	↓ 27,9*	↓ 0,56*
			Metformine + rosiglitazone 8 mg, 1 fois/jour	↓ 2,7*	↓ 36,8*	↓ 0,78*

* : statistiquement significatif.

CP : contrôlée par placebo ; DI : double insu ; GP = groupes parallèles ; HbA_{1c} = hémoglobine glyquée ; M : multicentrique ; R = répartition aléatoire.

traitement du diabète de type 2 en monothérapie, lorsque la diétothérapie et l'exercice ne peuvent plus normaliser les glycémies. Elle est également indiquée en association avec la metformine et les sulfonylurées lorsque ces dernières ne peuvent pas normaliser suffisamment les glycémies⁶.

Nous examinerons ici les résultats de quatre études, soit deux études cliniques portant sur la rosiglitazone en monothérapie et deux autres portant

sur l'administration de la rosiglitazone en association avec un autre médicament. Les principaux résultats de ces études sont présentés au *tableau II*.

Comme nous l'avons mentionné, les deux premières études avaient pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de différentes doses de rosiglitazone en monothérapie. Il s'agit de deux études multicentriques, à double insu, contrôlées par placebo, menées sur un échantillon randomisé. Les

méthodologies employées étaient semblables, et les populations étudiées, identiques. Les participants, âgés de 40 à 80 ans, étaient atteints du diabète de type 2 et ne présentaient pas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque grave (classes fonctionnelles III ou IV de la New York Heart Association). Ils n'utilisaient pas d'insuline et ne souffraient pas de complications importantes du diabète^{5,6}.

La première étude, celle de Nolan

et ses collaborateurs, comparait des doses quotidiennes de 4, 8 et 12 mg de rosiglitazone à un placebo pendant huit semaines, après une période de trois semaines pendant laquelle aucun agent antidiabétique n'était administré⁵. Chez les patients sous rosiglitazone, les glycémies à jeun ont diminué de 0,9, 2,0 et 1,7 mmol/L aux doses de 4, 8 et 12 mg par jour, respectivement. On a donc pu conclure que la rosiglitazone était efficace en monothérapie et que la réponse était proportionnelle à la dose au sein des groupes qui recevaient 4 et 8 mg par jour. Par contre, on n'a noté aucun avantage lié à la dose de rosiglitazone de 12 mg par jour. Une diminution cliniquement notable des glycémies à jeun a pu être observée après deux semaines de traitement, diminution qui s'est maintenue jusqu'à la fin des huit semaines.

De plus, on a pu constater une diminution des taux de fructosamine, mais seulement lors de l'administration de doses supérieures ou égales à 8 mg par jour⁵. (La fructosamine nous donne une indication de la maîtrise de la glycémie au cours des deux à trois dernières semaines⁹.) De même, des diminutions du peptide C, une protéine sécrétée en même temps que l'insuline dans une proportion de 1:1, nous permettent d'affirmer que la rosiglitazone réduit les taux d'insuline circulante, abaissant l'hyperinsulinémie due à la résistance à l'insuline⁵.

Par ailleurs, on a remarqué de légères élévations des taux de cholestérol total, de cholestérol HDL et de cholestérol LDL, mais on sait maintenant qu'elles ne se maintiennent pas dans le temps. Lors de la phase de prolongation de l'étude, les investigateurs ont constaté que, après trois mois, les taux de cholestérol LDL

commençaient par se stabiliser, pour diminuer par la suite, et que les taux de cholestérol HDL continuaient de s'élever même après 18 mois. Les rapports cholestérol total/HDL et LDL/HDL, qui étaient stables à la fin de cette étude de huit semaines, ont diminué par la suite. Ces rapports sont considérés comme de forts marqueurs du risque cardiovasculaire⁵⁻⁸.

Enfin, la rosiglitazone a été très bien tolérée. On a observé un gain de poids d'environ 0,6 kg aux doses de 8 et de 12 mg par jour, tout comme des diminutions des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, à la suite d'une légère hémodilution, mais ces diminutions n'avaient aucune signification clinique. Il faut aussi noter que, lors de cette étude, tout comme lors des autres études menées jusqu'à présent, aucun trouble hépatique n'a été signalé⁵.

Raskin et ses collaborateurs, auteurs de la deuxième étude, ont tiré les mêmes conclusions : la rosiglitazone, à des doses de 2, de 4 ou de 8 mg, administrée deux fois par jour, est efficace⁶. La diminution des glycémies à jeun a même été plus importante, à des doses quotidiennes égales, que celle observée dans l'étude de Nolan, où la posologie était unquotidienne. La rosiglitazone est donc plus efficace lorsque la dose quotidienne de 8 mg est divisée en deux. La diminution la plus importante des glycémies à jeun a été observée vers la quatrième semaine de traitement. La fructosamine a également diminué, principalement dans le groupe qui recevait 4 mg de rosiglitazone deux fois par jour. Bien que durant cette étude on ait aussi mesuré l'hémoglobine glyquée, on n'a noté aucun changement dans ces taux, ce qui est logique puisque ce paramètre reflète la glycémie des 12 der-

nières semaines et que l'étude ne durait que huit semaines.

Comme dans l'étude de Nolan, on a observé une diminution des taux d'insuline circulante et de peptide C. De plus, on a signalé une diminution des taux d'acides gras libres. On sait que des taux élevés de ces acides gras sont associés à l'hypertension, à une plus forte agrégation plaquettaire et à une augmentation de la résistance à l'insuline des muscles squelettiques, et qu'ils pourraient même contribuer au dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas en raison d'un effet lipotoxique^{6,8}. Une baisse des taux de ces acides gras pourrait donc être très bénéfique.

Pour ce qui est des lipides, cette étude a révélé une élévation des taux de cholestérol total et de cholestérol LDL, mais non de cholestérol HDL et de triglycérides. Par contre, comme dans le cas de la première étude, les rapports cholestérol total/HDL et LDL/HDL n'ont pas été modifiés. Finalement, tous les sujets participant à cette étude ont très bien toléré le médicament, les effets indésirables signalés étant semblables à ceux constatés dans l'étude de Nolan⁶.

Les deux dernières études avaient pour but de comparer une polythérapie qui associait la rosiglitazone au traitement classique du diabète de type 2.

L'étude de Wolffenbuttel et ses collaborateurs visait à évaluer l'efficacité de la rosiglitazone, administrée à la plus petite dose efficace, en association avec une sulfonylurée⁷. Pour être admis à l'étude, les sujets devaient prendre une sulfonylurée depuis plus de six mois. Pendant une période initiale de deux à quatre semaines, le patient recevait un placebo et une sulfonylurée. Par la suite, on ajoutait à ce

schéma thérapeutique la rosiglitazone, à raison de 1 ou de 2 mg deux fois par jour, ou on gardait le placebo pendant 26 semaines. Les sulfonyles administrées ont été le gliclazide (47,6 %), le glibenclamide (41,8 %) et le glipizide (9,4 %) ⁷.

En moyenne, on a obtenu une diminution des glycémies à jeun de 0,95 mmol/L et de 2,09 mmol/L pour les groupes qui recevaient 1 ou 2 mg deux fois par jour, respectivement. La plus grande diminution a été constatée vers la quatrième semaine, et l'effet maximal après huit semaines dans le cas du groupe recevant 2 mg deux fois par jour, et après 12 semaines dans le cas du groupe recevant 1 mg deux fois par jour. On a aussi noté des diminutions statistiquement significatives des taux de fructosamine et d'hémoglobine glyquée (jusqu'à 1,03 %) ⁷.

Cette étude a révélé la même diminution sur le plan des taux de peptide C, d'insuline circulante et d'acides gras libres que les deux premières, et une élévation des taux de cholestérol semblable. Elle a aussi permis de constater par une méthode d'analyse HOMA que le fonctionnement des cellules bêta du pancréas s'améliorait (jusqu'à 72 % dans le groupe recevant 2 mg deux fois par jour). (HOMA est un modèle mathématique basé sur les interactions du glucose et de l'insuline dans différents organes, qui permet d'estimer la sensibilité à l'insuline.) Cette amélioration du fonctionnement des cellules bêta nous laisse supposer que la rosiglitazone pourrait peut-être retarder ou prévenir l'évolution du diabète. Cependant, il faudrait mener d'autres études plus précises pour confirmer cette hypothèse ⁷.

Cette étude a révélé les mêmes effets indésirables que les deux autres. Puisqu'on administrait des sulfonyles,

on a dû comptabiliser les hypoglycémies, lesquelles sont survenues plus fréquemment dans le groupe ayant reçu une sulfonyle en plus de la rosiglitazone que dans celui ayant reçu la sulfonyle en monothérapie (soit 2 %, 3,4 % et 5,3 % pour les sujets recevant le placebo, 1 mg de rosiglitazone deux fois par jour, et 2 mg de rosiglitazone deux fois par jour, respectivement) ⁷.

Finalement, la dernière étude dont nous parlerons ici a été menée par Fonseca et ses collaborateurs ⁸. Elle visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la rosiglitazone aux doses de 4 mg et de 8 mg par jour, ajoutée à une dose quotidienne maximale de metformine de 2,5 g.

La méthodologie employée dans cette étude diffère de celle dont se sont servi Wolffenbuttel et ses collaborateurs. Tout d'abord, avant d'être admis à cette étude, les patients ont pris 2,5 g de metformine par jour et ont suivi une diétothérapie pendant quatre semaines. On a ensuite inscrit à l'étude seulement les patients dont la glycémie à jeun restait trop élevée (de 7,7 à 16,7 mmol/L) et on leur a administré, en plus de la metformine, soit 4 ou 8 mg de rosiglitazone par jour, soit un placebo pendant 26 semaines ⁸.

On a pu constater une diminution des glycémies à jeun dans les deux groupes sous traitement (de l'ordre de 2,7 mmol/L au sein du groupe prenant 8 mg de rosiglitazone par jour et de la metformine). De même, on a noté une diminution des taux de fructosamine et d'hémoglobine glyquée au sein des groupes traités par cette thiazolidinedione, alors que ces taux s'étaient élevés au sein du groupe témoin. L'association des deux médicaments s'est révélée trois fois plus ef-

ficace sur le plan de la maîtrise de la glycémie que la metformine administrée seule ⁸.

En utilisant le modèle HOMA, on a pu constater une augmentation de la sensibilité à l'insuline proportionnelle à la dose de rosiglitazone, une diminution des taux de peptide C, d'insuline circulante et d'acides gras libres et une amélioration du fonctionnement des cellules bêta. Cette amélioration n'a pas été notée dans le groupe témoin recevant la metformine en monothérapie ⁸.

Tout comme dans les autres études, on a noté une élévation des taux de cholestérol HDL et LDL, sans qu'un changement dans les rapports soit décelable ⁸.

Les mêmes effets indésirables se sont manifestés lors de cette étude que lors de la précédente, soit une légère diminution des concentrations d'hémoglobine et de l'hématocrite, un faible gain de poids et un léger œdème chez 3,5 % des patients. En outre, cinq patients du groupe ayant reçu 8 mg par jour de rosiglitazone, trois du groupe ayant reçu 4 mg par jour de rosiglitazone et deux du groupe témoin ont subi une hypoglycémie ⁸.

À la lumière de ces quatre études, on peut conclure que la rosiglitazone, en monothérapie ou en association avec la metformine ou une sulfonyle, diminue efficacement la glycémie à jeun et les taux d'hémoglobine glyquée.

Effets indésirables

La rosiglitazone est généralement bien tolérée. Parmi ses principaux effets indésirables, énumérés au *tableau III*, notons les infections des voies respiratoires supérieures et les

Tableau III

Effets indésirables de la rosiglitazone¹

Effets indésirables	Rosiglitazone (n = 2526) (Nombre de sujets [%])	Placebo (n = 601) (Nombre de sujets [%])
Infections des voies respiratoires supérieures	251 (9,9)	52 (8,7)
Blessures	192 (7,6)	26 (4,3)
Céphalées	148 (5,9)	30 (5,0)
Hypoglycémie	16 (0,6)	1 (0,2)
Anémie	(1,9)	(0,7)
Œdème	(4,8)	(1,3)

blessures, mais celles-ci ne semblent pas liées à la rosiglitazone. Il est important de préciser que la prise de rosiglitazone en monothérapie ne peut mener à une hypoglycémie en raison du mécanisme d'action de cet agent, qui ne stimule pas la sécrétion d'insuline. On note également de légères diminutions des taux d'hémoglobine (en moyenne de 10 à 12 g/L) et de l'hématocrite (en moyenne de 0,03 ou de 0,04), valeurs n'ayant habituellement pas de signification clinique¹. Ces effets indésirables peuvent s'expliquer par une hémodilution et surviennent habituellement dans les quatre à huit premières semaines de traitement. Par la suite, l'état du patient se stabilise. On a signalé, par ailleurs, un faible gain de poids, de l'ordre de 1,2 à 3,5 kg, principalement dû à une plus grande différenciation des adipocytes et à la rétention d'eau^{1,2,8}. Par contre, ce gain de poids n'accroît pas le risque de maladie cardiovasculaire des patients, puisque la rosiglitazone favorise la formation de tissu adipeux sous-cutané, qui n'est pas associée à un tel risque⁸.

Comme les études mentionnées plus haut ont permis de le constater,

on peut s'attendre à ce que le taux de cholestérol LDL s'élève de 10 % en moyenne par rapport aux valeurs initiales dans les trois premiers mois de traitement à la rosiglitazone. Par la suite, ce taux se stabilise, puis diminue. Après 18 mois de traitement, le taux de cholestérol HDL s'élève également de 18,5 % en moyenne par rapport aux valeurs initiales. Les rapports cholestérol total/HDL et LDL/HDL restent inchangés ou diminuent légèrement. En règle générale, la rosiglitazone modifie peu le taux de triglycérides^{1,5}.

Contrairement à son prédécesseur, la troglitazone, qui a été retirée du marché en raison de ses effets hépatotoxiques et du risque de décès auquel elle exposait les patients, la rosiglitazone n'a pas été associée à l'hépatotoxicité^{1,4}. Les études cliniques ont révélé que chez 0,2 % des patients traités par la rosiglitazone et chez 0,2 % des patients sous placebo, le taux de transaminases sériques (AST/ALT) s'élevait pour atteindre plus de 2,5 fois la limite supérieure de la normale. On a également signalé dans la documentation scientifique quelques rares cas d'insuffisance hépatique à la suite

du traitement à la rosiglitazone, mais ils peuvent être imputables à plusieurs facteurs^{10,11}.

Les laboratoires GlaxoSmithKline recommandent tout de même d'effectuer l'analyse des enzymes hépatiques avant de commencer le traitement, tous les deux mois pendant un an et à intervalles réguliers par la suite¹.

Mises en garde et contre-indications

La rosiglitazone est contre-indiquée en présence d'une hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses ingrédients, ainsi qu'en présence d'une insuffisance hépatique grave (taux de transaminases sériques [ALT] supérieur à 2,5 fois la limite supérieure de la normale).

Par ailleurs, il faut administrer ce médicament avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque, particulièrement ceux des classes fonctionnelles III ou IV, puisqu'ils étaient exclus de toutes les études portant sur la rosiglitazone. De plus, étant donné que les thiazolidinediones peuvent provoquer une rétention liquidienne et augmenter le volume plasmatique, on doit suivre de près les patients prenant ce type de médicament, car leur état risque de se détériorer^{1,2}. Par conséquent, la rosiglitazone n'est recommandée pour ces patients que si l'on juge que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles.

La prise de rosiglitazone par les femmes enceintes ou qui allaitent n'a fait l'objet d'aucune étude valable bien contrôlée. On doit donc évaluer les bienfaits de cet agent par rapport aux risques avant de le prescrire pendant la grossesse ou l'allaitement.

Chez les patientes préménopausées

Tableau IV

Suivi des patients^{1,2}

Mesure de l'efficacité

- Glycémie à jeun
- Hémoglobine glyquée
- Fructosamine

Suivi des effets indésirables

- Anémie
- Gain de poids
- Œdème
- Hypoglycémie (si la rosiglitazone est associée à un autre agent)

Tests de laboratoire

- Dosage des enzymes hépatiques (recommandations du fabricant) :
 - avant le début du traitement
 - tous les deux mois pendant un an
 - à intervalles réguliers par la suite

ayant des cycles anovulatoires et présentant une insulino-résistance, la rosiglitazone pourrait entraîner le retour de l'ovulation. Il faudrait donc inciter ces patientes à employer une méthode contraceptive, au besoin^{1,2}.

L'innocuité et l'efficacité de la rosiglitazone n'ont pas été évaluées chez les personnes de moins de 18 ans.

Finalement, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les personnes âgées et celles qui souffrent d'insuffisance rénale^{1,4}.

Interactions médicamenteuses

La rosiglitazone est principalement métabolisée par les cytochromes P450 2C8 (voie majeure) et 2C9 (voie mineure). Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été effectuée avec les substrats de ces isoenzymes. Par contre, il faut toujours garder à l'esprit qu'une

interaction pourrait se produire en clinique. On n'a pas signalé d'interaction entre la rosiglitazone et les agents suivants : warfarine, digoxine, acarbose, metformine, glyburide, ranitidine, nifédipine et contraceptifs oraux^{1,2}.

Suivi du patient

Les principaux éléments concernant le suivi du patient sont indiqués au *tableau IV*.

Posologie, présentation et prix

Pour toutes les indications, en monothérapie ou en association avec un autre médicament, la dose initiale de rosiglitazone est de 4 mg par jour, en une ou deux prises. Si la réponse est insuffisante après 8 à 12 semaines de traitement, on peut porter la dose à 8 mg par jour, toujours en une ou deux prises^{1,2}. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, le matin dans le cas d'une posologie quotidienne, ou le matin et le soir dans le cas d'une posologie biquotidienne.

La rosiglitazone est présentée sous forme de comprimés pelliculés pentagonaux de 2 mg (rose), de 4 mg (orange) ou de 8 mg (brun-rouge). Ces comprimés ne sont pas sécables. Les lettres SB sont gravées sur l'une des faces du comprimé, et la teneur en milligrammes sur l'autre. On doit conserver les comprimés à la température ambiante, soit entre 15 et 30 °C.

La rosiglitazone est présentée en flacons de 60 comprimés pour les teneurs de 2 et de 8 mg, et en flacons de 100 comprimés pour la teneur de 4 mg. Le prix dépend de la teneur. Si le pharmacien achète les produits directement du fabricant, il lui en coû-

tera 1,23 \$, 1,93 \$ et 2,79 \$ le comprimé de 2, 4 et 8 mg, respectivement¹. La Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) rembourse la rosiglitazone à titre de médicament d'exception pour les indications suivantes : traitement du diabète de type 2, en monothérapie ou en association avec un autre hypoglycémiant, lorsque l'association de metformine et d'une sulfonilurée ne permet pas une maîtrise optimale du diabète ou ne peut être utilisée en raison d'une contre-indication ou de l'intolérance à l'un de ces médicaments, ou lorsque l'association de metformine et d'insuline ne permet pas une maîtrise optimale du diabète ou ne peut être utilisée en raison d'une contre-indication ou d'intolérance à la metformine ; traitement du diabète chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale.

Les principaux conseils destinés aux patients sont présentés dans l'*encadré*.

PLUSIEURS ÉTUDES ont montré l'efficacité et l'innocuité de la rosiglitazone, en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques, pour les patients souffrant du diabète de type 2. Il reste à déterminer la place qu'occuperont les thiazolidinediones dans le traitement du diabète, étant donné que ces molécules sont très récentes, qu'on n'en fait pas mention dans les dernières recommandations canadiennes et que l'on possède peu de données cliniques à leur sujet. De plus, leurs indications actuelles sont limitées.

En raison de son début d'action lent, la rosiglitazone en monothérapie est déconseillée pour les patients ayant des glycémies très élevées. Par contre, lorsqu'on soupçonne une ré-

Encadré

Conseils aux patients Rosiglitazone (Avandia™)

- Avandia™ vous a été prescrit dans le but de diminuer le taux de sucre dans votre sang (glycémie).
- Vous pouvez prendre Avandia™ avec ou sans aliments.
- Il faut parfois attendre jusqu'à 12 semaines avant que l'effet maximal du médicament se manifeste. Vous devez faire preuve de patience et prendre les comprimés régulièrement.
- Si vous devez prendre Avandia™ une fois par jour et si vous oubliez votre comprimé, prenez-le dès que possible, à condition que ce soit le jour même. Si vous devez prendre Avandia™ deux fois par jour, sautez la dose que vous avez oubliée.
- Avandia™ est habituellement bien toléré. Cependant, il peut provoquer certains effets indésirables tels la fatigue, l'essoufflement, l'enflure et un gain de poids. Si ces effets sont gênants ou s'ils persistent, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

sistance à l'insuline (comme dans le cas des personnes obèses ou de celles qui ont des taux élevés de peptide C), la rosiglitazone serait un bon choix de traitement^{2,3,12}. De plus, cette molécule devrait être privilégiée pour les patients souffrant d'insuffisance rénale puisque, dans leur cas, on ne doit effectuer aucun ajustement posologique³. En ce qui concerne l'utilisation de la rosiglitazone en association avec d'autres molécules, elle se justifie lorsque ces dernières ne sont plus assez efficaces.

Un deuxième membre de la famille des thiazolidinediones a été commercialisé dernièrement au Canada : la pioglitazone (Actos®). Cette nouvelle molécule est très semblable à la rosiglitazone, sauf pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques. De plus, elle entraîne un gain de poids plus important et possède un meilleur profil lipidique. Il faut donc choisir la molécule qui provoquera le moins d'effets indésirables pour le patient^{13,14}.

D'autres avenues thérapeutiques intéressantes pour ces molécules sont

à venir. En association avec l'insuline, elles permettront probablement de diminuer les doses de cette dernière. On pense également qu'en associant les thiazolidinediones aux sulfonyles et à la metformine à dose maximale, on peut, pour certains patients, retarder l'ajout de l'insuline à la pharmacothérapie. Finalement, grâce à leur mécanisme d'action, ces médicaments pourraient contribuer à prévenir ou du moins à retarder l'évolution de la maladie. Des études sont en cours pour évaluer ces indications.

La mise au point des thiazolidinediones représente, sans contredit, une percée dans le traitement du diabète de type 2. Il faut cependant mieux définir la place qu'elles occuperont dans l'arsenal thérapeutique du médecin. □

Bibliographie

1. SmithKline Beecham Pharma. *Monographie d'Avandia^{MD} (rosiglitazone)*. Oakville, Ontario, 2000.
2. Samraj GP, Kuritzky L, Quillen DM. Improving management of type 2 diabetes mel-

litus: 5. Thiazolidinediones. *Hosp Pract* 15 janvier; 35 (1) : 123-32.

3. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Oral antidiabetic agents: a guide to selection. *Drugs* 1998; 55 (2) : 225-36.
4. Barman JA, Plasker Gl. Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57 (6) : 921-30.
5. Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R, et al. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17 : 287-94.
6. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, et al. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43 : 278-84.
7. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, et al. Addition of low-dose rosiglitazone to sulfonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; 17 : 40-7.
8. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283 (13) : 1695-702.
9. Koda-Kimble MA, Carlisle BA. Diabetes mellitus. Dans : Young LY, Koda-Kimble MA. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 6^e éd. Vancouver : Applied Therapeutics, 1995; 36-48.
10. Forman LM, David SA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000; 132 (2) : 118-21.
11. Al-Salman J, Heider A, Kemp DG. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone: a case report. *Ann Intern Med* 2000; 132 (2) : 121-4.
12. Riddle MC. Oral pharmacologic management of type 2 diabetes. *Am Fam Phys* 1999; 60 (9) : 2613-20.
13. Eli Lilly Canada Inc. *Monographie d'Actos^{MD} (pioglitazone)*. Toronto, Ontario, août 2000.
14. King, AB. A comparison in a clinical setting of the efficacy and side effects of three thiazolidinediones. *Diabet Care* 2000; 23 (4) : 557.
15. Association médicale canadienne. Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada. *JAMC* 1998; 159 (suppl 8) : S1-S31.
16. Dagogo-Jack S, Santiago J. Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. *Arch Intern Med* 1997; 157 : 1802-18.
17. Feinglos MN, Bethel MA. Treatment of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1998; 82 (4) : 757-90.
18. Edelman SV. Type II diabetes mellitus. *Adv Intern Med* 1998; 43 : 449-500.