

Actualités des glitazones : réévaluation à la lumière des effets secondaires cardiaques

Initialement les Glitazones ont fait naître beaucoup d'espoir du fait d'un mode d'action nouveau et original ciblé sur le tissu adipeux, leur conférant un effet insulino-sensibilisateur puissant, et du fait d'un effet de protection beta-cellulaire ; la constatation d'effets secondaires fréquents et importants (prise de poids, oedèmes et décompensation d'insuffisance cardiaque due à la rétention hydrosodée, augmentation des fractures distales par inhibition des ostéoblastes, oedème maculaire) et le doute sur le bénéfice cardio-vasculaire ont nettement freiné cet enthousiasme.

On attendait une amélioration du risque CV ; mais la Pioglitazone n'a pas pu démontrer d'effet significatif dans l'étude PROACTIV ; puis une méta-analyse publiée en 2007 a au contraire conclu à une augmentation du risque d'accident coronarien et de décès d'origine cardiovasculaire sous Rosiglitazone ; par contre, des études plus récentes, dont l'étude RECORD, ne mettent pas en évidence d'excès d'événements coronariens ou de décès d'origine cardiovasculaires avec la Rosiglitazone. Les résultats complémentaires de l'étude PROACTIV et une méta-analyse concernant la Pioglitazone indiquent une réduction des risques d'IDM ou d'AVC. Toutes les études confirment l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque avec les 2 glitazones, un peu plus marquée avec la Rosiglitazone. L'augmentation du risque de fractures distales chez les femmes ménopausées est également confirmée pour la Rosiglitazone, dans l'étude RECORD.

Pioglitazone (ACTOS®) et Rosiglitazone (AVANDIA®) ne semblent donc pas équivalentes vis à vis du risque cardiovasculaire : leurs effets différents sur les lipides, la rétention hydrosodée peut-être plus importante avec la Rosiglitazone et une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire pourraient expliquer ce surrisque.

Ceci a conduit à préconiser :

- **La contre-indication des glitazones et surtout de la Rosiglitazone chez les patients coronariens (y compris en cas de cardiopathie ischémique silencieuse),**
- **Et leur contre-indication totale en cas d'insuffisance cardiaque,**
- **Et d'utiliser avec grande prudence les glitazones en association à l'insuline.**

Ceci ne doit pas pour autant occulter les bons résultats sur l'HbA1c, parfois spectaculaires, avec une efficacité plus durable que les autres classes médicamenteuses (glitazone > metformine > sulfamides) et un effet protecteur de la fonction beta-cellulaire, comme l'a démontré l'étude ADOPT. Pour ces raisons, les glitazones et notamment la Rosiglitazone n'ont pas été retirées. Par contre, la place des glitazones doit probablement être revue, tant que les incertitudes sur le rapport bénéfice-risque ne seront pas levées.

En pratique : malgré l'AMM obtenue en monothérapie, il est préférable de ne pas utiliser les glitazones à ce stade. Les dernières recommandations de la HAS (novembre 2006) ont proposé l'utilisation des glitazones en bithérapie ou trithérapie ; il paraît néanmoins souhaitable de restreindre l'utilisation des glitazones en bithérapie aux patients nettement insulino-résistants, et sous réserve d'atteindre un

résultat significatif sur l'HbA1c, d'au moins 1 %, sans effet secondaire important (notamment sur le poids) ; d'autant plus que les possibilités de bithérapies se sont élargies avec l'arrivée des Gliptines. Les Glitazones pourraient donc surtout être utilisées au stade de la trithérapie, notamment après échec de la bithérapie « de référence » metformine-sulfamide. Cette conclusion se trouve renforcée par la publication récente d'une méta-analyse qui a étudié les différentes bithérapies : elle montre la supériorité de l'association metformine + sulfamide par rapport à l'association metformine + glitazone pour réduire l'HbA1c.