

AVANDIA[®] RÉDUIT DE FAÇON SIGNIFICATIVE LE RISQUE D'ÉVOLUTION VERS LE DIABÈTE DE TYPE 2 DE 62 % SELON LA PLUS VASTE ÉTUDE JAMAIS RÉALISÉE SUR LA PRÉVENTION DU DIABÈTE¹

Montréal – Le 15 septembre 2006 – La plus vaste étude jamais réalisée dans le monde et menée principalement au Canada révèle qu'Avandia[®] (maléate de rosiglitazone) en comprimés a réduit le risque de développer un diabète de type 2 de 62 % par rapport au placebo chez les patients présentant un risque élevé de développer un diabète de type 2. Cette réduction statistiquement significative de 62 % ($p < 0,0001$) s'ajoutait aux conseils standard portant sur la saine alimentation et l'exercice. Les résultats de l'étude phare sont publiés aujourd'hui dans *The Lancet* et sont diffusés dans le cadre de la 42^e assemblée annuelle de l'Association européenne pour l'étude du diabète¹.

L'étude DREAM (Diabetes Réduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) (*Approches visant la réduction du diabète avec le ramipril et la rosiglitazone*) a évalué la probabilité de l'évolution vers le diabète de type 2 sur une période de suivi médiane de trois ans auprès de 5 269 patients recrutés dans 21 pays présentant un état appelé « pré-diabète »¹. En présence de pré-diabète, les taux de glycémie sont supérieurs à la normale mais ne sont pas suffisamment élevés pour justifier un diagnostic de diabète de type 2³. Le Canada comptait 51 centres d'étude DREAM réunissant 1 390 patients, soit plus d'un quart du nombre total de patients prenant part à l'étude à l'échelle mondiale. Les participants à l'étude ont été répartis au hasard pour recevoir soit la rosiglitazone (8 mg par jour) ou un placebo, soit le ramipril (15 mg par jour) ou un placebo et ont été évalués tous les six mois pendant trois à cinq ans pour déterminer si la rosiglitazone ou le ramipril pouvait réduire le risque de développer un diabète de type 2 chez les patients pré-diabétiques, en appoint avec des conseils portant sur une saine alimentation et l'exercice¹. L'étude DREAM ne visait pas à comparer directement la rosiglitazone et le ramipril. Les résultats du groupe de l'étude sous ramipril, qui a augmenté la régression de la normoglycémie mais qui n'a pas réduit le risque de diabète ou de mortalité, sont également diffusés dans le cadre de l'assemblée de l'Association européenne pour l'étude du diabète et font l'objet d'une publication distincte dans le *New England Journal of Medicine*⁴.

Dans le cadre de cette étude, conçue et menée par le *Population Health Research Institute* de l'Université McMaster, 10,6 % des sujets ayant reçu la rosiglitazone ont évolué vers un diabète

de type 2 par rapport à 25 % des sujets traités par un placebo¹. Dans le paramètre d'évaluation composite primaire du développement du diabète ou de mortalité toutes causes confondues, la rosiglitazone a donné lieu à une réduction du risque de 60 % par rapport au placebo ($p < 0,0001$)¹.

« Les complications néfastes du diabète de type 2 peuvent souvent précéder le diagnostic de plusieurs années, affirme le D^r Claude Garceau, interniste à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec de l'Hôpital Laval. En montrant que la rosiglitazone réduit significativement le risque de développer un diabète de type 2, les données de l'étude prouvent qu'il serait possible de modifier le cours des taux de glycémie à la hausse et leurs conséquences ».

Au cours de la période de suivi médiane de trois ans de l'essai, la glycémie de 51 % des patients sous rosiglitazone est revenue à la normale comparativement à 30 % des patients sous placebo, ainsi les patients sous rosiglitazone étaient environ 70 % ($p < 0,0001$) plus susceptibles que les patients sous placebo de présenter une normoglycémie. Comme on pouvait s'y attendre, les patients du groupe placebo présentant un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé, un indicateur d'obésité, étaient plus susceptibles que ceux présentant un IMC moins élevé d'évoluer vers un diabète. Toutefois, le risque de développer un diabète n'a pas augmenté selon l'IMC dans le groupe réparti aléatoirement pour recevoir de la rosiglitazone. Ces constatations laissent supposer que la rosiglitazone pourraient réduire le risque accru de développer un diabète attribuable à l'obésité¹.

« Avec la prévalence grandissante du diabète à l'échelle mondiale, des stratégies de dépistage et de traitement énergiques doivent être élaborées afin de repérer plus rapidement les personnes à risque élevé » ajoute le D^r Garceau. « L'Étude DREAM fournit des données importantes qui appuieront l'élaboration de telles stratégies. Plus particulièrement, l'étude laisse clairement supposer qu'un médicament ciblant les principales anomalies sous-jacentes de la maladie – notamment l'insulinorésistance et la dysfonction des cellules bêta – pourrait contribuer à retarder et possiblement à freiner l'évolution d'un pré-diabète vers un diabète de type 2. »

La rosiglitazone a été généralement bien tolérée dans le cadre de l'étude. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes sous rosiglitazone et sous placebo qui ont cessé de prendre le médicament avant la fin de l'étude ou dans le paramètre d'évaluation composite secondaire des événements cardiovasculaires comprenant l'infarctus du myocarde, l'accident

vasculaire cérébral, le décès d'origine cardiovasculaire, l'insuffisance cardiaque confirmée, une nouvelle angine de poitrine et des interventions de revascularisation (2,9 % dans le groupe sous rosiglitazone [75 événements]; 2,1 % dans le groupe sous placebo [55 événements], $p = 0,15$). On a observé un nombre peu élevé de décès dans le cadre de l'étude et aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes (1,1 % dans le groupe sous rosiglitazone [30 décès] par rapport à 1,3 % dans le groupe sous placebo [33 décès], $p = 0,7$). Les interventions de revascularisation constituaient les événements cardiovasculaires signalés le plus souvent. Un plus grand nombre d'épisodes d'insuffisance cardiaque confirmée ont été signalés chez les sujets recevant la rosiglitazone par rapport à ceux qui recevaient le placebo (0,5 % chez les sujets répartis aléatoirement pour recevoir la rosiglitazone [14 événements] par rapport à 0,1 % des sujets répartis aléatoirement pour recevoir le placebo [2 événements], $p = 0,01$). Les données présentées par l'Université McMaster ont révélé que tous les cas d'insuffisance cardiaque ont été traités de façon efficace durant l'étude. Les données concernant le risque d'insuffisance cardiaque se retrouvent dans les renseignements thérapeutiques de la rosiglitazone. Au terme de l'étude, le poids corporel moyen au sein du groupe sous rosiglitazone avait augmenté légèrement (2,2 kg) par rapport au groupe placebo^{1,5}.

La rosiglitazone, qui appartient à la classe des thiazolidinediones, est un traitement approuvé pour le diabète de type 2 qui améliore l'équilibre glycémique, permettant aux patients d'atteindre les taux de glycémie recommandés. Aucun agent, y compris la rosiglitazone, n'est homologué à l'heure actuelle dans le traitement du pré-diabète⁵.

À propos de l'étude DREAM

L'étude DREAM est une étude internationale, multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, selon un plan factoriel 2 X 2, menée auprès de 5 269 patients recrutés dans 21 pays qui présentaient une intolérance au glucose (IG), une anomalie de la glycémie à jeun (AGJ), ou les deux, qu'on appelle aussi pré-diabète, et qui risquaient de développer un diabète de type 2. L'étude DREAM a été menée par le *Population Health Research Institute* du *Michael G. DeGroot School of Medicine* à l'Université McMaster et le *Hamilton Health Sciences* à Hamilton, en Ontario. L'étude DREAM a été financée par un octroi ayant fait l'objet d'une évaluation par les pairs des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), par l'entremise du programme de recherche concertée IRSC/R_x&D, ainsi que par GlaxoSmithKline, sanofi-aventis et King Pharmaceuticals¹.

À propos du pré-diabète et du diabète de type 2

La Fédération internationale du diabète (FID) envisage une augmentation possible des cas de pré-diabète de 300 millions à l'échelle mondiale en 2003 à environ 500 millions d'ici 2025². Bien que tous les cas de pré-diabète n'aboutiront pas nécessairement en un diabète de type 2, des essais cliniques d'envergure ont révélé que sans intervention, entre 29 et 55 % des pré-diabétiques développeront un diabète de type 2 dans les trois ans⁶⁻⁸. Comme le diabète de type 2 évolue naturellement, les effets combinés des principales anomalies de la maladie, notamment l'insulinorésistance et la dysfonction des cellules bêta, peuvent faire en sorte qu'il soit de plus en plus difficile pour les médecins d'aider les patients à équilibrer leur glycémie⁹.

Le pré-diabète est considéré comme un stade clé dans le développement du diabète de type 2 – une maladie chronique et évolutive, souvent liée au décès prématuré, qui affecte environ 230 millions de personnes à travers le monde et qui pourrait toucher 350 millions de personnes dans le monde d'ici 2025^{3,10}. Les complications liées au diabète peuvent comprendre la maladie oculaire, la néphropathie, la neuropathie, la cardiopathie, l'accident vasculaire cérébral et la maladie vasculaire périphérique¹¹⁻¹⁴. En fait, plus de trois millions de personnes meurent des complications du diabète chaque année – un décès toutes les 10 secondes¹⁵.

« L'étude DREAM nous montre une piste prometteuse pour prendre en charge les personnes pré-diabétiques et retarder la progression de leur état vers le diabète, de dire M. Serge Langlois, président-directeur général de Diabète Québec. Chaque année gagnée nous permet de retarder les très graves complications que le diabète entraîne – maladies cardiovasculaires, maladies du rein, cécité et amputation des membres inférieurs – et justifie les efforts thérapeutiques pour repousser l'arrivée du diabète. L'étude DREAM nous démontre que cet objectif est à notre portée. »

Données importantes sur Avandia (maléate de rosiglitazone)

Le maléate de rosiglitazone (Avandia[®]) est indiqué en monothérapie ou en association avec la metformine ou une sulfonylurée pour réduire l'insulinorésistance et abaisser l'hyperglycémie dans les cas de diabète de type 2. La rosiglitazone cible directement l'insulinorésistance et améliore la fonction des cellules β , des causes sous-jacentes du diabète de type 2. Les manifestations indésirables les plus courantes, signalées dans les essais cliniques menés sur la rosiglitazone, ont été l'infection des voies respiratoires supérieures, les céphalées et la dorsalgie. La rosiglitazone ne convient pas à tout le monde. En outre, elle n'est pas recommandée en présence d'insuffisance cardiaque grave ou d'atteinte hépatique sévère.

À propos de GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline, un géant mondial de la recherche pharmaceutique et de la fabrication de produits de soins de santé, a pour mission d'améliorer la qualité de la vie en aidant les gens à être plus actifs, à se sentir mieux et à vivre plus longtemps. Au Canada, la société figure parmi les 15 entreprises qui investissent le plus dans la recherche et le développement, ayant consacré à ce secteur plus de 140 millions de dollars en 2004. GSK a par ailleurs été désignée Société généreuse par le programme Imagine du Centre canadien de philanthropie, et elle se classe régulièrement parmi les 50 meilleurs employeurs du Canada.

-30-

Pour de plus amples renseignements ou pour fixer une entrevue avec un chercheur canadien de l'étude DREAM, veuillez communiquer avec :

Marie-Christine Beauchemin
GlaxoSmithKline
Bureau : (514) 956-3121

Références

1. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *The Lancet*. Publication en ligne le 15 septembre 2006. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69420-8.
2. International Diabetes Federation. Fact Sheet: Impaired Glucose Tolerance (IGT). Site Web : <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1224>. Consulté le 3 août 2006.
3. Gluco-Forum. What is pre-diabetes. Site Web : <http://www.glucoforum.org/glucoforum/front/Controller?controller=InterligoController&action=loadPage&codeRubrique=10&codePage=31>. Consulté le 3 août 2006.
4. International Diabetes Federation. Fact Sheet: Impaired Glucose Tolerance (IGT). Site Web : <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1224>. Consulté le 3 août 2006.
5. Renseignements thérapeutiques sur Avandia
6. Gluco-Forum. Preventing diabetes. Site Web : <http://www.glucoforum.org/glucoforum/front/Controller?controller=InterligoController&action=loadPage&codeRubrique=7>. Consulté le 3 août 2006.
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *NEJM*. 2002;346:393-403.
8. [Ramachandran A](#), [Snehalatha C](#), Mary S, [Mukesh B](#), Bhaskar AD, Vijay V; [Indian Diabetes Prevention Programme \(IDPP\)](#). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49:289-297.
9. Gerich JE. Redefining the clinical management of type 2 diabetes: Matching therapy to pathophysiology. *Eur J Clin Invest*. 2002;32 (Supplement 3):46-53.
10. Unite for Diabetes. The Global Epidemic of the 21st Century. Site Web : http://www.unitefordiabetes.org/assets/files/About_diabetes.pdf. Consulté le 16 août 2006.
11. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ *et al*. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2003;26 (Supplement 1):S94-S98.
12. Fong DS, Aiello L, Gardner TW *et al*. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2003;26 (Supplement 1):S99-S102.
13. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ *et al*. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26 (Supplement 1):S78-S79.
14. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW *et al*. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J*. 1990;120:672-676.
15. International Diabetes Federation. Did You Know? Site Web : <http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=3B96906B-C026-2FD3-87B73F80BC22682A>. Consulté le 3 août 2006.