

De nouveaux antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2

Introduction

La prévalence du diabète de type 2 est approximativement de 5 % en Amérique du Nord⁽¹⁾. L'augmentation de cette pathologie depuis quelques années est reliée à la population vieillissante (l'incidence augmente avec l'âge), l'obésité et une diminution de l'activité physique. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la pathogénèse du diabète de type 2 : une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, une augmentation de la gluconéogenèse au niveau du foie et une diminution de la sensibilité à l'insuline des muscles squelettiques et du tissu adipeux ce qui entraîne une résistance périphérique à l'insuline⁽¹⁾. Ces mécanismes ont pour conséquence d'entraîner des déséquilibres au niveau des glycémies.

Lorsque les glycémies ne sont pas contrôlées, elles conduisent à l'hyperglycémie, et à long terme, elles pourront engendrer des complications micro et macrovasculaires tels que neuropathies, néphropathie, rétinopathies et cardiopathies⁽¹⁾.

Lorsque les mesures non pharmacologiques (diète et exercice) sont insuffisantes, les patients ont besoin d'un traitement pharmacologique composé d'un médicament ou d'une association de médicaments^(2,3). Il existe plusieurs options pharmacologiques pour traiter le diabète de type 2. Les différentes classes de médicaments disponibles agissent à différents niveaux (Tableau I).

Parmi les récentes options de traitement, on retrouve trois molécules : la repaglinide (GlucoNorm^{MD}), la rosiglitazone (Avandia^{MD}) et la pioglitazone (Actos^{MD}). La repaglinide, commercialisée par la compagnie Novo Nordisk est sur le marché canadien depuis juillet 1999. La rosiglitazone, commercialisée par la compagnie Smith Kline Beecham, est disponible depuis avril 2000 alors que la pioglitazone a été lancée par la compagnie Eli Lilly en septembre dernier. L'objectif de ce bulletin est de décrire ces nouvelles molécules.

Tableau I : Sites d'action des différentes classes d'antidiabétiques oraux.

	Biguanide (metformine)	Sulfonylurées (chlorpropamide, gliclazide, glyburide, tolbutamide)	Thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone)	Inhibiteur de l'alpha-glucosidase (acarbose)	Méglinide (repaglinide)
↓ production du glucose au foie (gluconéogenèse)	X	X	X		
↓ absorption du glucose à l'intestin	X			X	
↑ captation périphérique du glucose a/n des muscles squelettiques et des tissus adipeux	X		X		
Stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas		X			X

Note : X (mécanisme d'action principal)
X (mécanisme d'action secondaire)

Repaglinide

La repaglinide est un hypoglycémiant oral dérivé de l'acide benzoïque de la classe des méglitinides^(4,5). Elle est la première molécule de cette nouvelle classe de sécrétagogue de l'insuline⁽²⁾. Son mécanisme d'action repose sur le blocage des canaux potassiques dépendant de l'ATP dans la membrane des cellules bêta. Le blocage des canaux potassiques permet la dépolarisation des cellules bêta, ce qui entraîne l'ouverture des canaux calciques. L'afflux de calcium résultant de cette ouverture provoque la migration des granules d'insuline vers la paroi cellulaire et la sécrétion d'insuline. Ce mécanisme est hautement sélectif avec une faible affinité des canaux ioniques pour les muscles cardiaques et squelettiques⁽³⁻⁷⁾. Malgré son mécanisme d'action similaire à celui des sulfonylurées, la repaglinide n'est pas chimiquement reliée à cette classe puisqu'elle se fixe à des sites de liaison spécifiques et différents de ceux des sulfonylurées⁽⁴⁾.

La repaglinide se caractérise par un début d'action rapide (< 10min.), une courte demi-vie (environ 1h), et une courte durée d'action (environ 4h)^(2,4,7). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moins d'une heure. Son effet rapide et bref permet l'amélioration des glycémies postprandiales. La repaglinide est entièrement métabolisée en trois métabolites inactifs via le CYP450 3A4, ce qui indique qu'il pourrait potentiellement y avoir des interactions avec les inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital), et les inhibiteurs (érythromycine, kétoconazole, cimétidine, jus de pamplemousse)^(4,6). Les métabolites de la repaglinide sont excrétés majoritairement par voie biliaire et dans une faible proportion par le rein. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale légère à modérée⁽³⁾. Cependant, en présence d'insuffisance hépatique, une lente titration de dose est recommandée⁽³⁾.

La posologie de la repaglinide est de 0.5 à 4 mg de 15 à 30 minutes avant chaque repas trois à quatre fois par jour. La dose maximale est de 16 mg/jr^(3,4,6). La posologie initiale chez un patient n'ayant jamais reçu d'hypoglycémiant oraux est de 0.5mg trois fois par jour. Chez les patients ayant déjà reçu une sulfonylurée et ayant une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) supérieure à 8 %, la posologie initiale est de 1 à 2 mg trois fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction des repas, c'est-à-dire que si l'on omet un repas, on doit omettre la dose correspondante et si on ajoute un 4^{ème} repas, on doit prendre une dose supplémentaire du médicament.

L'efficacité de la repaglinide est comparable à celles des sulfonylurées au niveau de la diminution des glycémies à jeûn (↓ 3.9 mmol/L) et de l'HbA_{1c} (↓ 1.5 % à 2 %)^(2,4,5,7,8). Son efficacité est supérieure aux sulfonylurées au niveau du contrôle des glycémies postprandiales (↓ 6.2 mmol/L)^(3,5,9).

Les effets secondaires de la repaglinide sont des hypoglycémies légères à modérées ainsi qu'un gain pondéral d'environ 2.1 kg.

Ces effets sont comparables aux sulfonylurées sauf que l'on constate une diminution de la fréquence des épisodes d'hypoglycémies graves avec la repaglinide^(3,4,6). La repaglinide est inscrite sur la liste des médicaments d'exception de la RAMQ. Elle est remboursée dans les situations suivantes : insuffisance rénale, contre-indication, intolérance ou inefficacité avec une sulfonylurée.

Rosiglitazone et pioglitazone

La rosiglitazone et la pioglitazone font partie de la classe des thiazolidinediones. Ce sont des agonistes des peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ ⁽¹⁰⁾. La première molécule de cette classe, la troglitazone (Rezulin^{MD}) a été retirée du marché américain en raison de son hépatotoxicité. La rosiglitazone est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie ou en association avec une sulfonylurée ou la metformine. Cependant, la pioglitazone n'est indiquée qu'en monothérapie. Le mécanisme d'action des thiazolidinediones n'est pas encore complètement élucidé. Elles agissent en se liant à un récepteur nucléaire, le PPAR- γ , qui stimule la synthèse de protéine de transport du glucose (Glut-4) et favorise l'incorporation de celui-ci dans la membrane des cellules insulinosensibles, ce qui améliore la résistance à l'insuline au niveau des tissus périphériques (muscles, tissus adipeux) et diminue la gluconéogenèse hépatique⁽¹⁰⁾.

La rosiglitazone possède une demi-vie d'élimination d'environ 3-4 h et son pic d'action se situe à environ 1.5 h. Elle est métabolisée au foie via les CYP450 2C8 (voie majeure) et CYP450 2C9 (voie mineure)⁽¹²⁾. La pioglitazone a une demi-vie d'élimination comparable, soit de 3-7 h et son pic d'action se situe à 1 heure. Elle est métabolisée au foie par les CYP450 2C8 et 3A4 en métabolites actifs. Ces métabolites ont une demi-vie d'élimination de 16-24 heures⁽¹³⁾. Les deux molécules peuvent être prises avec ou sans nourriture. On constate un début de réponse après 2 à 4 semaines, mais l'effet maximal s'observe après 8 à 12 semaines. La réponse au traitement est variable selon les individus. Jusqu'à 20-50 % des patients ne répondront pas à cette classe de médicaments. Il semble que les patients avec une faible insuliniémie répondront peu, contrairement aux patients obèses et hyperinsuliniques⁽¹⁰⁾. Aucun ajustement n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale^(11,13).

La rosiglitazone possède une efficacité limitée en monothérapie. Les études démontrent une diminution de la glycémie à jeûn de 2.1 mmol/L (4 mg) et de 3 mmol/L (8 mg) ainsi qu'une diminution de l'HbA_{1c} de l'ordre de 0.3 à 0.6 % selon la dose utilisée (4-8 mg)^(11,12).

La pioglitazone a sensiblement le même niveau d'efficacité. Les études démontrent une réduction de la glycémie à jeun de 2.8mmol/L et une baisse de l'HbA_{1c} de 0.6 % avec une dose de 30 mg par jour en monothérapie. En association avec une

sulfonylurée, la metformine ou l'insuline, l'HbA_{1c} baisse respectivement de 0,9 %, 0,8 % et 1,2 % et la dose d'insuline peut même être réduite dans certains cas^(14,15). La rosiglitazone étudiée en association provoque les mêmes effets sur la glycémie.

Leur effet sur le profil lipidique est bénéfique. La rosiglitazone produit une augmentation des LDL et des HDL, mais le ratio Cholestérol-total/HDL s'en trouve amélioré. Elle provoque également une diminution des acides gras libres circulants. La pioglitazone n'affecte pas les taux de LDL. Elle entraîne une augmentation des HDL et une diminution des triglycérides et des acides gras libres^(10,14).

La posologie de la rosiglitazone est de 2 à 8 mg par jour en 1 à 2 prises⁽¹¹⁾. La dose de pioglitazone varie de 15 à 45 mg par jour en une seule prise⁽¹³⁾. Les principaux effets indésirables de ces molécules sont un gain pondéral de 1,2 à 3,5 Kg et de l'œdème^(12,15). Selon leur mécanisme d'action, les thiazolidinediones ne devraient pas causer d'hypoglycémie en monothérapie. Le risque d'hypoglycémie est donc très faible⁽¹²⁾. Contrairement à la troglitazone, il n'y a pas d'évidence d'hépatotoxicité avec la rosiglitazone et la pioglitazone mais la prudence s'impose⁽¹⁰⁾. Plusieurs cas d'insuffisance hépatique sévère et de mortalité ont été reliés à l'administration de la troglitazone⁽¹⁶⁾. On suggère donc un monitoring étroit des enzymes hépatiques avant le début du traitement et aux deux mois pendant au moins un an suivant l'introduction de la thérapie.

La rosiglitazone et la pioglitazone sont contre-indiquées dans l'insuffisance hépatique. Elles devraient être évitées dans les cas d'insuffisance cardiaque de classe III et IV et chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

La rosiglitazone est inscrite sur la liste des médicaments d'exception de la RAMQ dans les cas où l'association de la metformine et d'une sulfonylurée ne permet pas un contrôle glycémique optimal ou qu'il y a contre-indication ou intolérance à un des médicaments. Elle sera aussi remboursée si l'association metformine et insuline est inefficace ou qu'il y a contre-indication ou intolérance à la metformine. À ce jour, la pioglitazone n'est pas inscrite à la liste. Les coûts des comprimés de rosiglitazone sont de 2,46 \$ (4 mg) et 2,76 \$ (8 mg). Tandis que ceux des comprimés de pioglitazone sont de 2,76 \$ (30 mg) et 4,15 \$ (45 mg).

Associations médicamenteuses

Le traitement du diabète de type 2 implique un bon contrôle de la glycémie afin de diminuer les risques de complications associés à l'hyperglycémie. Pour ce faire, la plupart des patients nécessitent une thérapie combinée. Le principe de la thérapie combinée repose sur l'introduction de médicaments ayant des mécanismes d'action différents⁽³⁾. Puisque le diabète de type 2 comporte une atteinte du fonctionnement des cellules bêta résultant en une

diminution de la sécrétion d'insuline ainsi qu'une atteinte de l'action insulinaire avec insulino-résistance subséquente, les agents sécrétagogues d'insuline tels que la repaglinide ou les sulfonylurées seront combinés à des agents permettant une diminution de la résistance à l'insuline tels que la metformine ou les thiazolidinediones⁽³⁾.

Une étude randomisée à double insu a été effectuée auprès de 83 patients ayant un mauvais contrôle avec la metformine en monothérapie. Cette étude visait à comparer l'effet de la repaglinide en combinaison avec la metformine versus la metformine en monothérapie sur le contrôle glycémique. Cette étude a démontré une amélioration du contrôle glycémique, diminution de l'HbA_{1c} de l'ordre de 1,4 % comparativement au traitement avec la metformine ou la repaglinide en monothérapie qui ont démontré une diminution de l'HbA_{1c} de l'ordre de 0,3 et 0,4 % respectivement⁽¹⁷⁾.

En résumé, si on recherche une action sur les cellules bêta, la repaglinide offre certains avantages comparativement aux sulfonylurées. Elle permet un mode de vie flexible grâce à une posologie associée aux repas et une diminution du risque d'hypoglycémie grave en raison de sa courte durée d'action^(2,4,7). Elle permet un meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale et peut être utilisée en présence d'insuffisance rénale. Cette molécule peut être une alternative efficace en présence d'une allergie aux sulfonylurées. Par contre, elle n'offre aucune protection contre la gluconéogenèse nocturne et sa prise multiple pourrait contribuer à une diminution de l'observance du patient.

Par contre, si on veut agir sur la résistance à l'insuline, les thiazolidinediones peuvent être une alternative à la metformine chez les patients présentant une insuffisance rénale. Il y a peu de risques d'hypoglycémie. Cependant, des études sur l'innocuité de cette molécule au niveau hépatique restent à démontrer.

La repaglinide, la rosiglitazone et la pioglitazone sont trois nouvelles molécules qui pourront faire leur place dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

Préparé par : Magalie Fournier résidente en pharmacie à HSFA du CHUQ*

Revisé par : Dre Maria Garrido et Luce Turcotte, pharmacienne à HSFA du CHUQ**

* Mme Fournier était résidente au CHUQ au moment de la rédaction de ce bulletin.

** Ce texte a été révisé à nouveau par Marie Hotte, pharmacienne au CHUL du CHUQ (octobre 2000).

Références :

1. Plosker, GL., Faulds D. Troglitazone. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1999; 57 (3) :409-38.
2. Garber AJ. Strategies for better diabetes control in the US. *Drugs* 1999; 58 (suppl. 1) : 61-9.
3. Luna B, Hughes ATD, Feinglos MN. The use of insulin secretagogues in the treatment of type 2 diabetes. *Primary Care* 1999; 26 (4) : 895-915.
4. Guay DRP. Repaglinide, a novel, short-acting hypoglycemic agent for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (6) : 1195-204.
5. Landgraf R, Bilo HJ, Müller PG. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55(3) :165-71.
6. Monographie du GlucoNorm. Novo Nordisk, Juillet 1999.
7. Wolffenbuttel BHR., Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 1999; 22 (3) : 463-7.
8. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell M.S, Damsbo P, Huang W, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes care* 1998; 21 (11) : 1897-903.
9. Mooradian AD, Thurman JE. Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. *Drugs* 1999; 57 (1) : 19-29.
10. Chehade JM, Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2000;23(4) :557.
11. Barman Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57 (6) : 921-32.
12. Adis International Limited. Rosiglitazone : a promising new thiazolidinedione. *Drug & Ther perspect* 1999; 14 (6) : 1-5. (site internet)
13. Monographie d'Actos^{MD} (pioglitazone). Eli Lilly Canada. Toronto, Ontario, août 2000.
14. Bailey CJ. Rosiglitazone and pioglitazone : Two new thiazolidinediones. *Pract Diab Int* 2000;17(5) :135-7.
15. King AB. A comparison in a clinical setting of the efficacy and side effects of three thiazolidinediones. *Diab Care* 2000; 23(4) :557.
16. Rendell MS, Kirchain WR. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2000;34 :878-95.
17. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 1999; 22 (1) : 119-24.

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.