

Du nouveau dans le traitement du diabète de type 2 les incrétines

Bernard Deshaies et Caroline Dostie



Vous voulez prescrire un hypoglycémiant ? Lisez ce qui suit !

Les ravages causés par l'épidémie de diabète ne sont plus à démontrer. Malgré les cinq classes de médicaments par voie orale dont nous disposons (inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, biguanide, sécrétagogues de l'insuline, thiazolidinédiones et agents antiobésité), seulement 50 % des patients atteints de diabète de type 2 réussissent à maintenir leur taux d'HbA_{1c} sous les 7 %¹.

À défaut de pouvoir guérir la maladie, les grandes sociétés pharmaceutiques de par le monde se sont lancées dans une course folle pour mettre au point de nouveaux médicaments destinés à maîtriser la glycémie afin de diminuer le risque de complications. L'attention des chercheurs s'est récemment tournée vers certaines hormones intestinales : les incrétines. On avait remarqué que l'administration par voie orale d'une

M. Bernard Deshaies, pharmacien, pratique au centre de jour de diabète du Centre hospitalier régional de Trois-Rivières, au CSSS de Maskinongé et dans une pharmacie de quartier, à Trois-Rivières. La D^{re} Caroline Dostie, omnipraticienne, exerce à l'unité de médecine familiale du Centre hospitalier régional de Trois-Rivières.

Encadré

Les incrétines : hormones ou médicaments

- La classe des incrétines comprend deux sous-classes, soit les analogues des incrétines qui imitent l'effet de ces hormones et les potentialisateurs des incrétines qui en empêchent la dégradation.
- L'intestin produit deux sortes d'incrétines, le GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) et le GLP-1 (*glucagon like peptide-1*), qui sont sécrétées en réaction à l'ingestion de nourriture et stimulent la libération d'insuline par les cellules β du pancréas de manière glucodépendante (tableau I).

dose de glucose stimulait davantage la libération d'insuline que l'administration par voie intraveineuse. Cette différence a été appelée « effet incrétine ». La mise au point de nouveaux médicaments est expliquée dans l'encadré.



Quelques outils pour vous aider à prescrire...

Deux médicaments de la classe des incrétines (tableau II) sont actuellement commercialisés aux États-Unis : la sitagliptine (Januvia) et l'exénatide (Byetta).

Propriétés des hormones incrétines

GLP-1

- Stimulation de la libération d'insuline par les cellules β
- Inhibition puissante de la sécrétion de glucagon par les cellules α du pancréas
- Ralentissement important de la vidange gastrique
- Sécrétion diminuée dans le diabète de type 2, mais effet sur la libération d'insuline maintenu
- Demi-vie de 2 minutes

GIP

- Stimulation de la libération d'insuline par les cellules β
- Faible inhibition de la sécrétion de glucagon par les cellules α du pancréas
- Faible ralentissement de la vidange gastrique
- Sécrétion normale dans le diabète de type 2, mais effet sur la libération d'insuline modifié
- Demi-vie de 7 minutes¹

Tableau II**Médicaments de la classe des incrétines et leurs deux sous-classes^{2,3}**

Noms génériques et commerciaux	Durée d'action	Dose habituelle	Moment de la prise	Risque d'hypoglycémie	Ajustement en fonction de l'insuffisance rénale
Inhibiteur de la DPP-4					
Sitagliptine (Januvia)	24 h	100 mg, par voie orale, 1 f.p.j.	Au même moment chaque jour, avec ou sans repas	Non	Clcr : de 30 ml/min à 49 ml/min : 50 mg, 1 f.p.j. Clcr ≤ 29 ml/min : 25 mg, 1 f.p.j.
Analogues du GLP-1					
Exénatide (Byetta)*	De 6 h à 8 h	De 5 µg à 10 µg, en sous-cutané, 2 f.p.j.	60 minutes avant le déjeuner et le souper†	Non	Pas recommandé si la Clcr < 30 ml/min

* Disponible aux États-Unis seulement au moment de mettre sous presse. † Une forme retard s'administrant une fois par semaine est en cours d'élaboration.
Clcr : clairance de la créatinine

Cette dernière est disponible au Canada depuis décembre 2007. La commercialisation de plusieurs autres médicaments de la classe des incrétines est à prévoir.

Sitagliptine (Januvia)

En empêchant la dégradation des incrétines endogènes par l'enzyme DPP-4, la sitagliptine en potentialise l'effet. Ainsi, en présence d'hyperglycémie, la production d'insuline par le pancréas est stimulée et la libération postprandiale de glucagon, inhibée. La dose de sitagliptine est de 100 mg par jour sans égard aux repas. Bien que le médicament soit approuvé aux États-Unis en monothérapie ou en association avec la metformine ou une thiazolidinédione, au Canada, il l'est uniquement en association avec la metformine. Contrairement à l'exénatide, la sitagliptine ne diminue pas l'appétit et ne cause pas de nausées. Par ailleurs, son effet sur le poids est neutre. Le profil d'effets indésirables de la sitagliptine est comparable à celui du placebo².

Exénatide (Byetta)

L'exénatide est un analogue du GLP-1. La demi-vie du GLP-1 endogène étant très courte, on a fabriqué un analogue dont la demi-vie plus longue permet une administration biquotidienne. En présence d'hyperglycémie, ce dernier a pour effet de stimuler la production d'insuline par le pancréas et d'inhiber la libération postprandiale de glucagon. Il ralentit également la vidange gastrique. L'exénatide est injecté par voie sous-cutanée deux fois par jour

dans les 60 minutes précédant le déjeuner et le souper. La posologie de départ est de 5 µg, deux fois par jour, et peut être augmentée à 10 µg, deux fois par jour, après un mois. Aux États-Unis, l'exénatide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine, une sulfonylurée, une thiazolidinédione, une association metformine-sulfonylurée ou encore une association metformine-thiazolidinédione. Il n'est pas indiqué en monothérapie. L'exénatide diminue l'appétit et favorise la perte de poids. Ses principaux effets indésirables sont les nausées, les vomissements et la diarrhée. Il est peu susceptible de provoquer une hypoglycémie³.



Les pièges à éviter...

Au Canada, la sitagliptine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou grave. Aux États-Unis, on recommande plutôt de diminuer la dose à 50 mg par jour lorsque la clairance de la créatinine est entre 30 ml et 49 ml par minute et à 25 mg par jour sous les 30 ml par minute. Quant à l'exénatide, la monographie américaine en déconseille l'emploi lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml par minute.

La diminution de la concentration d'HbA_{1c} attendue avec les incrétines semble moindre qu'avec la metformine, les sulfonylurées, les thiazolidinédiones ou l'insuline.

Usage inapproprié du Byetta ?

Il semble que des patients diabétiques et non diabé-

tiques aient utilisé l'exénatide dans le but de perdre du poids. La prise de ce produit dans le seul but de maigrir n'est, bien entendu, pas recommandée.



Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

Bien que les nausées (44 % avec l'exénatide par rapport à 18 % avec le placebo) et les vomissements (13 % avec l'exénatide par rapport à 4 % avec le placebo) causés par le Byetta puissent en théorie entraîner une perte de poids, ils pourraient diminuer l'observance du traitement. De plus, ces effets pourraient faire en sorte que le patient soit incapable de s'alimenter suivant une injection et soit ainsi plus susceptible de faire une crise d'hypoglycémie en raison, par exemple, de la sulfonurée qu'il prend également. Enfin, le fait que l'exénatide s'administre par injection vient un peu à l'encontre de l'idée reçue selon laquelle le diabète de type 2 est synonyme de traitement par voie orale.

Risque de pancréatite avec le Byetta ?

L'exénatide est un médicament dérivé de la salive d'un lézard du sud-ouest des États-Unis. Les morsures de ce reptile peuvent provoquer une pancréatite par stimulation du pancréas. Une trentaine de cas de pancréatites chez des patients utilisant le Byetta ont été analysés par la FDA. Il en ressort que vingt-sept de ces patients avaient au moins un autre facteur de risque de la maladie, comme des calculs biliaires, une hypertriglycéridémie grave ou de l'éthylisme. L'état de vingt-deux des patients s'est amélioré après l'arrêt du médicament. Il faut donc aviser les personnes de consulter un médecin en cas de douleurs abdominales graves et persistantes, accompagnées ou non de vomissements.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

La sitagliptine ne présente pas d'interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments. Bien qu'aucune interaction cliniquement significative avec l'exénatide n'ait été signalée, il ne faut pas oublier que le médicament ralentit la vidange gastrique, ce qui pourrait affecter la cinétique d'autres médicaments, comme les contraceptifs oraux et les antibiotiques. Par conséquent, il est préférable de prendre ces derniers médicaments au moins une heure avant l'injection d'exénatide.



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ Les médicaments de la classe des incrétines stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas et inhibent la sécrétion du glucagon par les cellules α en cas d'hyperglycémie.
- ⊗ Le fait que les incrétines aient un effet neutre ou même bénéfique sur le poids des patients diabétiques rend cette nouvelle classe de médicaments très intéressante.
- ⊗ La place qu'occuperont les incrétines dans le traitement du diabète de type 2 reste à déterminer. Les lignes directrices de l'Association canadienne du diabète, qui seront publiées sous peu, pourraient nous éclairer à ce sujet.
- ⊗ Bien que les médicaments de la classe des incrétines améliorent la glycémie, il n'est pas encore prouvé qu'ils permettent de réduire la mortalité et la morbidité associées au diabète de type 2.



Et le prix ?

À la dose courante de 100 mg par jour, la sitagliptine coûte environ 90 \$ par mois, ce qui est comparable aux thiazolidinédiones. Au moment de mettre sous presse, l'exénatide n'était pas encore commercialisé au Canada, mais le prix mensuel aux États-Unis se situait à un peu plus de 200 \$ US.



Est-ce sur la liste ou pas ?

La sitagliptine n'est pas encore inscrite sur la liste courante du régime d'assurance médicaments de la RAMQ ni sur celle des médicaments d'exception. Quant à l'exénatide, il faudra attendre son arrivée au Canada pour savoir s'il figurera sur la liste de la RAMQ. 📄

Bibliographie

1. US Pharmacist. Site Internet : www.uspharmacist.com (Date de consultation : le 16 août 2007).
2. Monographie canadienne de la sitagliptine (Januvia). Site Internet : www.merckfrost.ca/assets/fr/pdf/products/JANUVIA_1115-a_12_07-F.pdf (Date de consultation : février 2008).
3. Monographie américaine de l'exénatide (Byetta). Site Internet : <http://pi.lilly.com/us/byetta-pi.pdf> (Date de consultation : novembre 2007).

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.