

Du nouveau dans le traitement du diabète

Patrick Levasseur et Michel Lapierre



Vous voulez prescrire les nouveaux antidiabétiques ? Lisez ce qui suit !

Deux analogues de l'insuline à action prolongée, l'insuline glargine (Lantus®) et l'insuline détémir (Levemir®), ainsi qu'une nouvelle formulation de metformine à libération prolongée (Glumetza^{MC}), ont été commercialisés récemment. Voici quelques points concernant leur utilisation chez le patient atteint de diabète de type 2.

M. Patrick Levasseur, pharmacien, exerce au Département de pharmacie de la Cité de la Santé de Laval. Le Dr Michel Lapierre, omnipraticien, est professeur adjoint de clinique et exerce aux Groupes de médecine familiale de la Cité de la Santé de Laval et de Lorraine.



Quelques outils pour vous aider à prescrire...

Le Glumetza est une nouvelle formulation de metformine à libération prolongée qui offre l'avantage de pouvoir être prise une seule fois par jour. Lorsqu'on compare le Glumetza à une dose équivalente de metformine (1500 mg, une fois par jour, contre 750 mg, deux fois par jour), son efficacité s'est avérée comparable à celle de la metformine classique.

Le Glumetza est offert en comprimés de 500 mg. Il est recommandé de commencer par une dose quotidienne de 1000 mg (ou de 500 mg si on veut réduire le risque d'effets indésirables), puis d'augmenter la dose par palier hebdomadaire de 500 mg. Pour une dose quotidienne de 2000 mg, le patient

Comparaison des principales insulines à libération prolongée

	Insuline à action intermédiaire (Novolin [®] ge NPH ou Humulin [®] -N)	Insuline glargine (Lantus [®])	Insuline détémir (Levemir [®])
Mécanisme d'action	Ajout de protamine	Formulation en pH acide qui précipite au pH endogène	Liaison réversible à l'albumine sérique
Début d'action*	2-4 heures	2-4 heures	2-4 heures (état d'équilibre en 2-3 jours)
Pic d'action*	4-10 heures	Aucun pic significatif	Aucun pic significatif
Durée d'action*	10-16 heures	20-24 heures	20-24 heures
Présentation	Suspension opaque	Solution claire	Solution claire
Produit offert en fioles (injection en seringue)	Oui	Oui	Non
Produit offert en cartouches (injection par dispositif d'auto-injection)	Oui	Non	Oui
Agitation avant usage nécessaire	Oui	Non	Non

* Peut varier en fonction de la dose d'insuline

Tableau II

Passage de l'insuline à action intermédiaire à l'insuline glargine ou détémir

Ancienne prescription	Nouvelle prescription
⊗ Insuline à action intermédiaire, 1 fois par jour (Ex. : Humulin®-N 30 U, 1 f.p.j.)	⊗ Même dose d'analogue, 1 fois par jour (Ex. : Levemir® 30 U, 1 f.p.j.)
⊗ Insuline à action intermédiaire, 2 fois par jour (Ex. : NPH 20 U, 2 f.p.j.)	⊗ Réduire la dose quotidienne totale de 20 % et administrer une fois par jour (Ex. : Lantus® 32 U, 1 f.p.j.)

doit donc prendre quatre comprimés par jour. On lui conseillera d'ingérer ses comprimés pendant le repas le plus riche en matières grasses, soit le souper. Comme il est recommandé de prendre le Glumetza au souper, la simplification du schéma posologique est virtuelle, les diabétiques devant généralement prendre d'autres médicaments à d'autres moments de la journée.

Les insulines glargine (Lantus®) et détémir (Levemir®), quant à elles, sont deux analogues de l'insuline qui visent à imiter la sécrétion basale endogène d'insuline. Actuellement, les insulines à durée d'action intermédiaire (insuline NPH) sont utilisées à cette fin, mais présentent l'inconvénient d'avoir une durée d'action inférieure à 24 heures et un pic d'action, ce qui prédispose les patients à des crises hypoglycémiques (tableau I).

Comparativement à l'insuline NPH, on note avec les analogues une réduction des crises hypoglycémiques nocturnes et une légère amélioration de la glycémie en début de soirée (en injection unique quotidienne). Toutefois, le passage à un analogue n'affecte généralement pas l'HbA_{1c} de façon très significative. Les analogues se veulent donc des solutions de rechange intéressantes aux insulines à action intermédiaire en présence d'hypoglycémies nocturnes réduisant la glycémie matinale, par exemple. Les analogues offrent aussi une réduction des variations glycémiques.

Une étude a comparé les deux analogues et a montré une réduction de la variabilité intra-individuelle de l'activité hypoglycémisante de la détémir par rapport à la glargine. On ne sait pas encore si cette dif-

férence se traduira cependant en un véritable avantage clinique.



Les pièges à éviter...

Comment effectuer la transition de l'insuline à action intermédiaire aux analogues à action prolongée ?

Bien que les deux analogues soient pratiquement équipotentes à l'insuline NPH, on a remarqué que la dose quotidienne totale devait être réduite d'environ 20 % lorsqu'on passait de l'insuline NPH, deux fois par jour, à la glargine, 1 fois par jour. Une telle situation n'a pas été prouvée avec la détémir, mais

il est plus prudent d'agir de cette façon pour l'instant (tableau II).

1 unité de Lantus® = 1 unité de Levemir® = 1 unité de NPH

On recommande de commencer la prise d'analogues par une posologie unique quotidienne, bien que certains patients puissent nécessiter une administration biquotidienne. En dose quotidienne unique, les analogues sont surtout administrés au coucher. Toutefois, en raison de leur longue durée d'action, ils peuvent être pris à d'autres moments de la journée (toutes les 24 heures).

Peu importe le moment de l'administration de ces analogues à action prolongée, la glycémie à jeun le matin demeure la principale valeur glycémique à utiliser pour en ajuster la dose. Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre avec l'insuline détémir étant de deux à trois jours, les ajustements de doses devraient se faire plus lentement.



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

Le potentiel d'effets indésirables du Glumetza demeure comparable à celui de la metformine à libération immédiate lorsque les deux formulations sont utilisées à une dose équivalente. En présence d'effets indésirables avec la metformine classique, le Glumetza n'est donc pas une solution de rechange. Une réduction de la dose est préférable puisque l'incidence d'effets indésirables augmente avec la dose utilisée.

Les effets indésirables des analogues de l'insuline

Tableau III**Coût des nouveaux antidiabétiques et des molécules analogues**

Metformine générique	1 comprimé de 850 mg, 2 f.p.j. = 60 comprimés : 12,54 \$
Glumetza ^{MC}	3 comprimés de 500 mg, 1 f.p.j. = 90 comprimés : environ 50 \$, variable selon le distributeur
Lantus [®]	Fiole 100 U/ml (10 ml) : 55,07 \$ (5,51 \$/100 U)
Levemir [®]	Cartouche 100 U/ml (5 x 3 ml) : environ 115 \$ (environ 7,67 \$/100 U)
Novolin [®] ge NPH	Fiole 100 U/ml (10 ml) : 16,63 \$ (1,67 \$/100 U) Cartouche 100 U/ml (5 x 3 ml) : 33,26 \$ (2,22 \$/100 U)
Humulin [®] -N	Fiole 100 U/ml (10 ml) : 15,51 \$ (1,55 \$/100 U) Cartouche 100 U/ml (5 x 3 ml) : 32,16 \$ (2,15 \$/100 U)

sont similaires à ceux de l'insuline à action intermédiaire. On note cependant une réduction des crises hypoglycémiques nocturnes d'environ 25 % avec les analogues par rapport à l'insuline. Le gain de poids est aussi similaire, bien que certaines études avec la détémir aient montré une réduction du gain pondéral d'environ 0,5 kg à 1 kg après 6 mois.

Le pH de l'insuline glargine étant acide, certains patients se plaindront d'inconfort ou de douleur au point d'injection.



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

Tout comme les insulines classiques, les analogues à action prolongée peuvent aussi être combinés aux antidiabétiques par voie orale. L'ajout d'insuline ne devrait pas être retardé puisqu'il s'avère généralement plus efficace que la prise concomitante de trois agents par voie orale.

Tout comme pour les autres insulines, l'association avec les thiazolidinédiones devrait être évitée en raison d'une augmentation du gain pondéral, du risque d'œdème associé (environ trois fois plus élevé) et, ultimement, du risque d'insuffisance cardiaque. Rappelons que cette association n'est pas une indication officielle au Canada et que l'utilisation des thiazolidinédiones demeure contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (rosiglitazone : classes III et IV et pioglitazone : classes II, III, IV).



« Et le prix ? »

Vous trouverez au *tableau III* une liste du coût des

nouveaux antidiabétiques.



« Est-ce sur la liste ou pas ? »

Actuellement, seule l'insuline glargine est inscrite sur la liste de la RAMQ et est considérée comme un médicament d'exception (« lorsqu'un essai préalable avec une insuline à libération intermédiaire ou prolongée n'a pas permis de normaliser de façon adéquate la glycémie sans causer une crise d'hypoglycémie grave ou de fréquentes crises d'hypoglycémie »).



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ Le Glumetza est similaire à la metformine classique, sauf qu'il offre l'avantage d'une prise unique quotidienne.
- ⊗ Par rapport aux insulines à action intermédiaire, les nouveaux analogues de l'insuline à action prolongée offrent une réduction des hypoglycémies nocturnes, une durée d'action plus près de 24 heures et une diminution de la variabilité des glycémies, sans affecter significativement le taux d'HbA_{1c}.
- ⊗ Lors du passage d'une insuline à libération intermédiaire (deux injections par jour) à un analogue à action prolongée (une injection par jour), la dose quotidienne totale d'insuline basale devrait être réduite de 20 %.
- ⊗ Ces nouvelles molécules sont environ trois fois plus chères que les agents comparables.