

# Les antidiabétiques oraux : la famille s'agrandit!

Par Hélène Long, MD, FRCPC

Présenté à la conférence *Diabète : suivi clinique et paraclinique* de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, le 4 avril 2003.

L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 s'est considérablement agrandi depuis la dernière décennie, et ce n'est qu'un début!

Cette prolifération de nouveaux agents antidiabétiques peut représenter un véritable casse-tête pour le clinicien et il importe de bien comprendre leur classification, leur mécanisme d'action ainsi que leurs indications et contre-indications respectives.

On ne parle plus d'hypoglycémiant oraux, mais bien d'antidiabétiques oraux, afin de tous les classer sous un même terme (**tableau 1**).

Leurs modes d'action respectifs reflètent différents aspects de la physiopathologie du diabète de type 2, ce qui explique leur complémentarité et l'utilité des combinaisons. Ainsi, la carence relative de sécrétion d'insuline est ciblée par les agents dits **sécrétagogues**. Les **thiazolidinédiones** améliorent la sensibilité des cellules adipeuses (et à un moindre degré musculaire et hépatique) à l'action de l'insuline et la **metformine** réduit la production hépatique excessive de glucose qui caractérise le diabète de type 2. Les **inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase**, dont le seul représentant est l'acarbose, ralentissent l'absorption des sucres en inhibant l'hydrolyse des sucres complexes intestinaux. *Bien qu'ayant démontré des améliorations du contrôle glycémique, les agents antiobésité orlistat et sibutramine ne seront pas discutés dans cet article.*

## Le cas de Roger

Roger, un représentant âgé de 49 ans, vous consulte pour une fatigue excessive, de la polyurie, de la polydipsie et une perte de poids de 10 livres survenue en 3 mois. Son indice de masse corporelle est de 29 et sa mère était diabétique. Son bilan révèle une glycémie à jeun de 16 mmol/L, une trace de cétonurie, une HbA1c à 9,9 % et une créatinine normale.

**En plus de recommander à Roger certains changements dans son style de vie, quelle médication antidiabétique lui prescrirez-vous et pourquoi?**

## Les hypoglycémiant (tableau 2)

### Les sulfonylurées

La sulfonylurée la plus utilisée est encore le glyburide, car il s'agit de la moins dispendieuse de toutes et de la seule qui soit actuellement remboursée par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Par contre, son potentiel d'épisodes hypoglycémiques est important. Le gliclazide et le glimépiride sont aussi puissants que le



REMBOURSEMENT  
COMPLET  
par TOUS  
les formulaires  
provinciaux

\*C.-B., ALB., SASK., MAN., ONT., QC., N.-É., N.-B., T.N. et I.-B.  
REMERON est une marque de commerce déposée d'Organon Canada Ltd./Ltdée. Pour que vos patients n'aient plus de frais.

**REMERON**

### Questions et réponses sur les antidiabétiques oraux

#### Questions

**Quel est l'agent antidiabétique de choix chez le patient obèse diabétique de type 2?**

**Quels agents ciblent particulièrement la diminution de la glycémie post-prandiale?**

**Dans quelles conditions les thiazolidinédiones sont-elles contre-indiquées?**

**Quel est l'agent qui entraîne le risque d'hypoglycémie le plus élevé?**

**Quels antidiabétiques ont démontré une réduction des complications microvasculaires à long terme?**

#### Réponses

La metformine est le meilleur choix pour ce genre de patient.

L'acarbose et les méglitinides — répaglinide (GlucNorm) et natéglinide (Starlix) ciblent particulièrement l'état post-prandial.

Si le patient souffre d'insuffisance cardiaque ou hépatique ou en cas d'anémie grave.

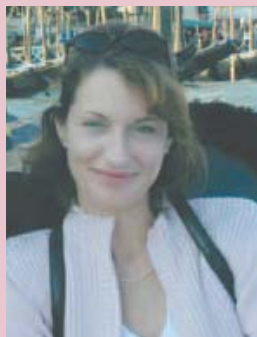
Il s'agit des sulfonylurées, en particulier le glyburide (Diabeta) et le chlorpropamide (Diabinèse).

Le glyburide et la metformine l'ont démontré.

glyburide, mais ils entraînent de deux à quatre fois moins de risques d'épisodes hypoglycémiques, et ce, particulièrement chez le patient âgé ou chez celui qui présente une insuffisance rénale. De plus, ceux-ci peuvent être

utilisés à raison d'une fois par jour, ce qui peut améliorer l'observance. Une étude récente présentée au congrès de l'*International Diabetes Federation* en août 2003 (étude GUIDE) comparant directement le gliclazide (Diamicon MR) et le glimépiride (Amaryl) a démontré une puissance équivalente, mais avec un risque d'hypoglycémie 50 % inférieur avec le gliclazide.

Les sulfonylurées de première génération, dont la chlorpropamide, ne devraient pas être prescrites en premier choix en raison de leurs effets indésirables (hypoglycémie, effet antabuse, photosensibilité, syndrome inapproprié d'hormone antidiurétique, etc.)



La **Dre Long** est endocrinologue, Cité de la Santé de Laval et Centre régional du diabète de Laval, et responsable de l'enseignement aux résidents en médecine familiale, Cité de la Santé de Laval.

## Les antidiabétiques oraux

Tableau 1

### La classification des antidiabétiques oraux

#### Les hypoglycémiants (secrétagogues)

##### 1. Les sulfonylurées

- chlorpropamide (Diabinèse)
- tolbutamide (Orinase)
- glyburide (Diabeta)
- gliclazide (Diamicon)
- glimépiride (Amaryl)

##### 2. Les secrétagogues à courte durée d'action (méglinidés)

- répaglinide (GlucoNorm)
- natéglinide (Starlix)

#### Les antihyperglycémiants

##### 1. La biguanide

- metformine (Glucophage)

##### 2. Inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase

- acarbose (Prandase)

##### 3. Agents insulinosensibilisateurs (thiazolidinédiones)

- rosiglitazone (Avandia)
- pioglitazone (Actos)

### Les secrétagogues à courte durée d'action (méglinidés)

Ces agents produisent également une sécrétion d'insuline par le pancréas, mais leur début d'action est plus rapide et leur demi-vie est plus courte, ce qui réduit le risque d'épisodes hypoglycémiques et entraîne une diminution plus marquée de la glycémie postprandiale par rapport aux sulfonylurées. Cependant, les secrétagogues doivent être pris à chaque repas (deux à quatre fois par jour) et ils ne figurent pas sur la liste régulière de la RAMQ. La répaglinide est plus efficace que le natéglinide, mais son

efficacité est égale ou moindre à celle des sulfonylurées. **Il est donc inutile de remplacer ou d'ajouter des méglinidés à la médication d'un patient qui ne répond pas à la dose maximale d'une sulfonylurée.**

Ces agents sont plutôt suggérés chez un patient qui présente des épisodes d'hypoglycémie avec la prise de sulfonylurées ou qui souffre d'une insuffisance rénale. Ils sont également indiqués pour les gens qui prennent leurs repas à des heures variables ou qui omettent des repas. Le patient qui a de pareilles habitudes peut retarder ou omettre la dose de médication prévue pour son traitement.

### Les antihyperglycémiants (tableau 3)

#### La metformine

Il s'agit de l'agent de premier choix pour tous les patients diabétiques de type 2 obèses. Cette recommandation, qui provient de l'Association canadienne du



Agent anti-inflammatoire et analgésique. Monographie du produit offerte sur demande.  
**Il faut respecter les mises en garde générales sur les AINS.**

Promotion conjointe:  
PHARMACIA  Pfizer  
Pharmacia Canada Inc. Pfizer Canada Inc.  
Mississauga (Ontario) Kirkland (Québec)  
LSR 4E3 H9J 2M5

**CELEBREX**   
**CÉLÉCOXIB** Capsules à 100 mg  
et à 200 mg

CELEBREX<sup>®</sup> est une marque de commerce déposée utilisée par Pharmacia Canada Inc. avec l'autorisation de G.D. Searle & Co.

## Les antidiabétiques oraux

Tableau 2

### Les agents hypoglycémiants (sécrétagogues)

| Agent                   | Posologie  | Risque hypoglycémique | Particularités  | Prix unitaire (RAMQ)      |
|-------------------------|--|-----------------------|---|---------------------------|
| Glyburide (Diabeta)     | 2,5 à 5 mg, 1 à 2 CO<br>DIE à BID, max : 20 mg/DIE   | ++++                  | Accumulation en insuffisance rénale et éviter si allergie grave aux sulfamides  | 0,068 \$/CO de 5 mg       |
| Gliclazide (Diamicron)  | 40 à 80 mg, 1 à 2 CO<br>DIE à BID, max : 320 mg/DIE  | +                     | Aucune accumulation en insuffisance rénale et effet antioxydant <i>in vitro</i>   | 0,28 \$/CO de 80 mg       |
|                         | MR : 30 mg, 1 à 4 co DIE<br>Max : 120 mg/DIE         |                       |   | 0,38 \$/CO de 30 mg       |
| Glimépiride (Amaryl)    | 1 à 4 mg/DIE<br>Max : 8 mg/DIE                       | ++                    | Sécuritaire en insuffisance rénale  | 0,70 \$/CO 1,2,4 mg       |
| Répaglinide (GlucoNorm) | 0,5 à 2 mg, 1 à 2 CO<br>TID à QID<br>Max : 16 mg/DIE | ++                    | Sécuritaire en insuffisance rénale, omettre si le repas est omis, <b>contre-indiqué avec le gemfibrozil</b> (fénofibrate : pas d'interaction) | 0,25 \$/CO 0,5 mg         |
|                         |  |                       |   | 0,26 \$/CO 1 mg           |
|                         |  |                       |   | 0,27 \$/CO 2 mg           |
| Natéglinide (Starlix)   | 60 à 180 mg TID<br>Max : 360 mg/DIE                  | Faible                | Sécuritaire en insuffisance rénale, le moins puissant des sécrétagogues, non remboursé par la RAMQ  | Environ 0,54 \$/CO 120 mg |

Adapté de : Liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec, quatorzième édition, juin 2003.

DIE : une fois par jour, BID : deux fois par jour, CO : comprimé, TID : trois fois par jour, QID : quatre fois par jour, RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec, ++++ : risque hypoglycémique très marqué, ++ : risque hypoglycémique marqué, + : risque hypoglycémique peu marqué.

diabète en 1999<sup>1</sup>, s'appuie sur les résultats de l'étude UKPDS<sup>2</sup>, laquelle démontre que le sous-groupe de patients obèses traités avec la metformine ont connu une diminution significative du risque d'événements et de mortalité cardiovasculaires par rapport aux patients sous insuline ou sulfonyleurée, et ce, avec une plus petite prise pondérale, un faible coût et un risque hypoglycémique minime.

La metformine peut également produire une réduction de l'hyperandrogénisme clinique et biologique et, ainsi, contribuer à rétablir l'ovulation chez les patientes porteuses d'ovaires polykystiques, qu'elles soient ou non diabétiques. La metformine a aussi démontré, en plus, un effet bénéfique en prévention du diabète de type 2 chez des sujets intolérants au glucose dans l'étude DPP.<sup>3</sup>

La metformine est aussi efficace que les hypoglycémiants (réduction de l'hémoglobine glyquée [HbA1c] de 1 % à 2 %), mais son début d'action est plus lent. Initialement, près de 50 % des patients peuvent ressentir des effets indésirables gastro-intestinaux légers. Il est donc préférable de commencer le traitement avec de petites doses, lesquelles doivent être prises avec de la nourriture, pour ensuite augmenter graduellement la dose selon la tolérance du patient.

La principale limite de la metformine est le risque très minime (1 à 3 patients sur 100 000 par année), mais très redouté, d'épisodes d'acidose lactique. Cela se produit généralement chez des patients qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque d'acidose, tels qu'une **insuffisance rénale ou hépatique** ou toute condition qui

## Les antidiabétiques oraux

Tableau 3

### Les agents antihyperglycémiant

| Agent                                   | Posologie  | Effets indésirables  | Particularités   | Prix unitaire (RAMQ) <sup>1</sup>                                    |
|---|--|--|--|--|
| Metformine (Glucophage)                 | 250 à 850 mg/DIE à TID, max : 2 550 mg/ DIE                  | Dyspepsie, diarrhée, goût métallique, déficit B12 possible, acidose lactique | À prendre aux repas, éviter si insuffisance rénale, perte de poids possible  | 0,12 \$/CO 500 mg<br>0,21 \$/CO 850 mg                               |
| Acarbose (Prandase)                     | 50 à 100 mg/DIE à TID Max : 300 mg/DIE                       | Diarrhée, flatulences, traiter avec dextrose ou lait si hypoglycémie         | Éviter si maladie inflammatoire intestinale ou insuffisance rénale grave, efficace seulement si pris avec la première bouchée du repas         | 0,23 \$/CO 50 mg<br>0,31 \$/CO 100 mg                                |
| Rosiglitazone (Avandia)                 | 2 à 8 mg/BID Max : 8 mg/DIE                                  | Œdème, surcharge, prise de poids, anémie                                     | Éviter ou cesser si AST/ALT plus élevé que 2,5 fois, peut-être utilisé en cas d'insuffisance rénale, chronique interaction avec le gemfibrozil | 1,23 \$/CO 2 mg<br>1,93 \$/CO 4 mg<br>2,76 \$/CO 8 mg                |
| Pioglitazone (Actos)                    | 15 à 45 mg/DIE Max : 45 mg/DIE                               | Idem à la metformine et à la rosiglitazone                                   | Idem à la rosiglitazone, baisse de triglycérides plus marquée  | 1,97 \$/CO 15 mg<br>2,76 \$/CO 30 mg<br>4,15 \$/CO 45 mg             |
| Metformine et rosiglitazone (Avandamet) | 1/500 à 4/500 mg/DIE à BID, max : 8/2000 Max : 8/2000 mg/DIE | Idem à la metformine et à la rosiglitazone utilisées séparément              | Idem   | 1/500/CO<br>2/500/CO<br>4/500/CO, prix idem à la rosiglitazone seule |

Adapté de : Liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec, quatorzième édition, juin 2003.

DIE : une fois par jour, BID : deux fois par jour, CO : comprimé, TID : trois fois par jour, QID : quatre fois par jour, AST : aspartate aminotransférase, ALT : alanine aminotransférase.

prédispose à un état d'hypoperfusion (insuffisance cardiaque ou respiratoire grave, sepsis, déshydratation, etc.).<sup>4</sup> Pour cette raison, la metformine ne devrait pas en général être utilisée dans un contexte d'urgence ou de soins intensifs.

Bien qu'aucun seuil n'ait clairement été établi, il convient d'être prudent ou de limiter la dose de metformine en présence d'une clairance de créatinine variant entre 30 et 60 mL/min et de cesser la metformine lorsque celle-ci est inférieure à 30 mL/min (ce qui correspond à une créatinine sérique

d'environ 130 µmol/L chez un homme âgé de 60 ans et pesant 80 kg, et d'environ 110 µmol/L chez une femme du même âge et du même poids).

***La metformine est l'agent de départ de choix pour les diabétiques de type 2 obèses définis par un IMC supérieur à 27.***

**L'inhibiteur de l'α-glucosidase : l'acarbose**

L'acarbose ralentit l'absorption des monosaccharides et

il réduit les pics glycémiques, insuliniques ainsi que les triglycérides postprandiaux. Par contre, son efficacité modérée (réduction de l'HbA1c de seulement 0,5 % à 1 %) et les malaises digestifs fréquents qu'il entraîne li-

## Qu'est-il arrivé à Roger?

À la lumière des informations précédentes, la metformine représente l'agent de choix pour Roger, à une dose initiale de 850 mg, par voie orale, un demi comprimé le matin et le soir pendant 1 semaine, puis 1 comprimé, 2 fois par jour si le patient tolère bien le médicament.

Compte tenu de l'hyperglycémie modérée et symptomatique que présente Roger, il est probable qu'un seul agent s'avère insuffisant pour contrôler celle-ci à court ou à moyen terme. C'est pourquoi vous devriez ajouter sans tarder un deuxième agent, préférablement un sécrétagogue, puisqu'il agit rapidement. Si Roger ne possède pas d'assurances privées, vous pourriez ajouter du glyburide, à raison de 5 mg une fois par jour ou 2,5 mg, 2 fois par jour. S'il possède des assurances privées, vous pourriez plutôt ajouter de la répaglinide, à une dose de 1 mg, 3 fois par jour (lors des repas) afin de diminuer le risque hypoglycémique chez ce patient qui travaille sur la route et qui mange probablement à des heures de repas irrégulières, ou qui omet parfois des repas. Si Roger semble avoir une observance limitée, le deuxième agent pourrait être du gliclazide MR à une dose de 30 mg (1 à 2 comprimés) ou du glimépiride, à raison de 1 ou 2 mg en une seule dose, prise le matin.

mitent son utilisation. Cet agent a toutefois démontré un effet bénéfique au niveau de la prévention du diabète et des maladies cardiovasculaires chez les patients « pré-diabétiques », lors de l'étude STOP-NIDDM (*Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*).<sup>5</sup>

L'acarbose doit être pris trois fois par jour, avec la première bouchée d'un repas, et la dose doit ensuite être ajustée graduellement toutes les quatre à huit semaines. Cet agent n'entraîne pas d'hypoglycémie lorsqu'il est utilisé en monothérapie et il peut également être utilisé en présence d'une insuffisance rénale modérée.

### Les thiazolidinédiones (TZD)

Les TZD ne sont disponibles sur le marché canadien que depuis l'année 2000, mais ce sont des agents populaires, compte tenu de leur efficacité lorsque pris en doses unquotidiennes, de l'absence de réaction hypogly-

## LIPITOR\* : Viser juste.

**EFFICACITÉ** ➤ †Un effet puissant et démontré sur tous les paramètres lipidiques<sup>1</sup>



**C-LDL**  
**39 à 60 %**  
(types IIa et IIb)<sup>1†</sup>

**LIPITOR est un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine).** LIPITOR (atorvastatine calcique) est indiqué comme adjuvant aux changements du mode de vie, y compris l'adoption d'une diète, pour réduire les taux trop élevés de cholestérol total, de C-LDL, de triglycérides et d'apolipoprotéine B dans les cas d'hyperlipidémie et de dyslipidémie (y compris l'hypercholestérolémie primitive, l'hyperlipidémie combinée [ou mixte], la dysbétalipoprotéïnémie, l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie familiale), lorsque la réponse au régime alimentaire et à d'autres interventions non pharmacologiques n'est pas satisfaisante.

LIPITOR fait aussi augmenter le taux de cholestérol HDL et, ce faisant, diminue les rapports C-LDL/C-HDL et C total/C-HDL (dyslipidémie de type IIa et IIb de Fredrickson). Comparativement aux variations du taux de C-LDL, celles du taux de C-HDL obtenues avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont plutôt modestes; elles ne jouent pas un rôle essentiel dans la baisse des rapports C-LDL/C-HDL et C total/C-HDL.

Consulter les renseignements thérapeutiques pour obtenir l'information complète sur les mises en garde, les précautions ainsi que la posologie et l'administration.

LIPITOR est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement, en présence d'une maladie du foie évolutive ou d'élévations persistantes et inexpliquées du taux sérique de transaminases dépassant 3 fois la limite normale supérieure, ou d'une hypersensibilité à un ingrédient de la préparation.

## Les antidiabétiques oraux

Tableau 4

### Indications reconnues de paiement par la RAMQ pour les antidiabétiques oraux

#### Gliclazide (Diamicron)

- Autre sulfonyleurée non-tolérée ou inefficace
- Insuffisance rénale

#### Glimépiride (Amaryl)

- Autre sulfonyleurée non-tolérée ou inefficace

#### Répaglinide (GlucosNorm)

- Sulfonyleurée contre-indiquée, non-tolérée ou inefficace
- Insuffisance rénale

#### Rosiglitazone et pioglitazone (Avandia et Actos)

- Lorsque l'association metformine et sulfonyleurée ne permet pas une maîtrise optimale ou ne peut être utilisée car il y a intolérance ou contre-indication à un de ces agents
- Lorsque l'association metformine et insuline ne permet pas une maîtrise optimale ou ne peut être utilisée, car il y a intolérance ou contre-indication à la metformine
- Insuffisance rénale

Adapté de : Liste des médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec, quatorzième édition, juin 2003.

cémique et de leur utilisation possible auprès de patients qui présentent une insuffisance rénale. Le fait qu'ils diminuent la résistance à l'insuline laisse présager des effets bénéfiques au niveau des complications microvasculaires et macrovasculaires ainsi que de la préservation de la fonction pancréatique à long terme. Ces deux points ne sont cependant pas encore démontrés.

Les principales limites des TZD sont leur coût relativement élevé, leur tendance au gain pondéral et leur délai d'action de 2 semaines avec un effet maximal variant entre 6 à 12 semaines. **Leur utilisation n'est donc pas recommandée lorsque l'état du patient nécessite une réduction rapide de la glycémie.** De plus, elles ne sont pas remboursées par la RAMQ, lorsqu'utilisées en monothérapie. Les deux agents de cette classe, la rosiglitazone et la pioglitazone, ont une efficacité et des pro-

### À retenir...

- On ne parle plus d'hypoglycémisants oraux, mais bien d'antidiabétiques oraux, afin de tous les classer sous un même terme.
- Leurs modes d'action respectifs reflètent différents aspects de la physiopathologie du diabète de type 2, ce qui explique leur complémentarité et l'utilité des combinaisons.
- En terme d'efficacité, ils semblent plutôt comparables, sauf pour ce qui est de l'acarbose et du natéglinide, qui sont moins puissants que les autres.
- La metformine est l'agent de départ de choix pour les diabétiques de type 2 obèses définis par un indice de masse corporelle supérieur à 27.
- Les caractéristiques individuelles et les maladies concomitantes du patient doivent être prises en considération lors du choix de l'agent initial.

priétés pharmacocinétiques semblables, sauf pour ce qui est d'une demi-vie plus longue et d'une réduction plus soutenue des triglycérides avec la pioglitazone.

Les TZD sont contre-indiquées en présence de défaillance cardiaque ou d'anémie significative, cela à cause du risque de rétention hydrosodée, de surcharge et d'effet de dilution qu'elles peuvent entraîner. Les TZD sont également contre-indiquées pour les patients qui souffrent d'une dysfonction hépatique. La stéatose isolée, fréquente chez les diabétiques de type 2, n'est toutefois pas une restriction si les transaminases demeurent inférieures à 2,5 fois la normale. Contrairement à la troglitazone, qui est maintenant retirée du marché à cause de cas de nécrose hépatique idiosyncrasique, les autres TZD n'ont pas démontré d'hépatotoxicité franche après leur commercialisation. Un suivi des transaminases est toutefois indiqué tous les deux mois durant la première année du traitement, puis de façon plus sporadique.

**Les tableaux 2 et 3 résument les caractéristiques importantes ainsi que la posologie des principaux antidiabétiques oraux disponibles sur le marché canadien.**

## Comment choisir l'antidiabétique qui convient le mieux à votre patient?

Très peu d'études comparatives directes ont été menées concernant les différents agents antidiabétiques. Il est donc difficile, à l'heure actuelle, de recommander précisément un agent plutôt qu'un autre. **En terme d'efficacité, ils semblent plutôt comparables, sauf pour ce qui est de l'acarbose et du natéglinide, qui sont moins puissants.** Ils se différencient plutôt par leurs caractéristiques pharmacologiques différentes (demi-vie, mode d'élimination, profil d'effets indésirables, etc.).

Actuellement, nous avons seulement accès à des données sur les effets à long terme des sulfonylurées, de l'insuline et de la metformine. Tous trois ont démontré une réduction similaire des complications microvasculaires lors de l'étude *UK Prospective Diabetes Study*.<sup>6</sup>

Certains nouveaux agents semblent entraîner des effets au-delà de l'effet purement glycémique, mais la signification clinique de ce phénomène reste à démontrer (comme les effets hémovasculaires du gliclazide ou la préservation de la réserve pancréatique d'insuline des TZD). **Il semble donc que, à la lumière des données actuellement disponibles, l'important soit le degré de contrôle glycémique maintenu à long terme plutôt que le type de médication utilisé pour y parvenir.**

**On peut cependant énoncer certaines règles générales qui s'appuient surtout sur le bon sens, en attendant d'obtenir des données plus probantes :**

1. La metformine est l'agent de départ de choix pour les diabétiques de type 2 obèses définis par un indice masse corporelle supérieur à 27, ce qui représentent plus de 80 % de cette catégorie de patients.
2. En présence d'une hyperglycémie modérée ou importante, ou si une réduction rapide de la glycémie est nécessaire, il est préférable de débiter par un agent hypoglycémiant ou par une **combinaison** incluant un sécrétagogue et un agent d'une autre classe, pour peut-être ensuite changer pour la metformine seule,

## **LIPITOR\* : Viser juste.**

**EFFICACITÉ** ➤ † Un effet puissant et démontré sur tous les paramètres lipidiques<sup>1</sup>

**EXPÉRIENCE** ➤ Une expérience de plus de ~~44~~ **48 millions d'années-patients**<sup>2‡</sup>



Les taux de lipides devraient être mesurés périodiquement et la posologie de LIPITOR modifiée, au besoin, d'après les taux cibles recommandés dans les directives.

La prudence s'impose chez les patients gravement hypercholestérolémiques qui présentent aussi une atteinte rénale, qui sont âgés ou qui reçoivent en concomitance de la digoxine ou des inhibiteurs de la CYP 3A4.

La fonction hépatique doit être évaluée avant d'amorcer le traitement et à intervalles réguliers par la suite. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des taux sériques de transaminases élevés; chez ces patients, les mesures doivent être répétées plus rapidement et effectuées plus fréquemment par la suite.

Les effets des modifications des taux de lipoprotéines provoquées par l'atorvastatine, y compris la réduction des taux sériques de cholestérol, sur la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire ainsi que sur la mortalité globale n'ont pas encore été élucidés.

‡ L'unité année-patient représente la durée totale d'exposition à LIPITOR pour tous les patients traités, c'est-à-dire la somme des périodes de traitement de chaque patient.

## Les antidiabétiques oraux

une fois la glycémie contrôlée et la glucotoxicité résolue. L'insuline peut également être utilisée comme agent initial (dans un but temporaire) pour une situation semblable.

Cette recommandation devrait se retrouver dans les prochaines *Lignes directrices canadiennes pour le traitement du diabète*, lesquelles devraient être publiées en décembre 2003. La rationnelle est que l'utilisation initiale d'une combinaison de différents agents à dose sous-maximale entraîne un contrôle glycémique supérieur, plus rapide et plus soutenu, avec moins d'effets indésirables que n'entraîne l'utilisation d'un seul agent à dose maximale. D'ailleurs, pour plusieurs agents antidiabétiques, la plupart des effets bénéfiques sont obtenus avec seulement la moitié des doses maximales.

**Il est toutefois inutile de combiner deux agents antidiabétiques de la même famille.**

3. Chez les patients à risque élevé d'hypoglycémie, comme les patients âgés, des agents non hypoglycémifiants (metformine, acarbose et thiazolidinédiones) doivent d'abord être considérés. Cette recommandation provient des *Lignes directrices pour la prévention et le traitement de l'hypoglycémie chez le diabétique*, publiées dans l'édition de mars 2002 du *Canadian Journal of Diabetes*.<sup>7</sup>
4. Les caractéristiques individuelles et les maladies concomitantes du patient doivent être prises en considération lors du choix de l'agent initial. Par exemple, chez un patient atteint d'insuffisance rénale, la metformine est contre-indiquée et il faut utiliser prudemment les thiazolidinédiones si le patient présente également des œdèmes. Les antidiabétiques à métabolisme hépatique ou mixte devraient être priorités dans ce cas afin de réduire le risque hypoglycémique. Un patient qui présente une observance limitée à sa médication pourrait quant à lui bénéficier d'agents unquotidiens, tels que les thiazolidinédiones, le Diamicon MR ou l'Amaryl.
5. Enfin, si un patient n'est pas couvert par un régime d'assurances privées, il est important de bien l'informer au

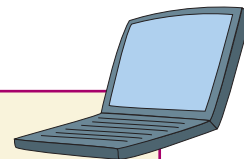
sujet des différents critères de remboursements, car la plupart des nouveaux agents figurent dans la Liste des médicaments d'exception de la RAMQ et doivent faire l'objet d'une demande spéciale à cet effet (**tableau 4**). À l'heure actuelle, seuls le glyburide, la metformine et l'acarbose se trouvent sur la liste régulière du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ. *Clin*

### Références

1. Gerstein, H, Hanna, A, Rowe, R, et coll. : CDA position statement regarding the UKPDS and revision of diabetes clinical practice guidelines accounting for the UKPDS results. *Can J Diabetes Care* 123:15, 1999.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854, 1998.
3. Diabetes Prevention Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life-style intervention of metformin. *NEJM* 346:393, 2002.
4. Inzucchi, SE : Oral Antihyperglycemic therapy for type 2 Diabetes. *JAMA* 287:3, 2002.
5. Chiasson, JL, Josse, RG, Gomis, R, et coll. : Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359:2072, 2002.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837, 1998.
7. Yale, JF, Begg, I, Gerstein, H, et coll. : 2001 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Hypoglycemia in Diabetes. *Can J Diabetes* 26:22, 2002.

### Lectures suggérées

1. Meltzer, S, et coll. : Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada. *CMAJ* 159(suppl 8):S1, 1998.
2. Inzucchi, SE : Oral Antihyperglycemic therapy for type 2 Diabetes. *JAMA* 287:3, 2002.



### À visiter :

1. Association canadienne de diabète : [www.diabetes.ca/Section\\_Main/welcome.asp](http://www.diabetes.ca/Section_Main/welcome.asp)
2. Diabète Québec : [www.diabete.qc.ca/mainframe.html](http://www.diabete.qc.ca/mainframe.html)