

## PHARMA-NEWS

Le contenu de cette rubrique n'engage pas la rédaction

### Un comprimé qui attaque les deux éléments physiopathologiques d'un diabète de type 2

#### Pathogénèse du diabète de type 2

Les deux mécanismes qui sont en définitive à l'origine d'une hyperglycémie sont l'insulinorésistance et le dysfonctionnement des cellules  $\beta$ .<sup>1</sup> Ce n'est que lorsque que la sécrétion accrue d'insuline s'effondre que le diabète de type 2 se manifeste. En d'autres termes : la principale cause de la manifestation du diabète sucré est l'incapacité du pancréas endocrine à produire suffisamment d'insuline pour compenser la demande accrue.<sup>2</sup> L'association thérapeutique avec un sensibilisateur à l'insuline et un insulino-sécrétagogue (Glucovance®) constitue par conséquent une stratégie judicieuse, les deux éléments physiopathologiques étant atteints simultanément.<sup>3</sup>

#### Une forme galénique intelligente pour une efficacité puissante de l'association fixe metformine/glibenclamide

Glucovance® associe la metformine et le glibenclamide en un seul comprimé. Grâce à la formulation particulière du glibenclamide dans Glucovance®, la résorption du principe actif débute plus tôt et se déroule ensuite de manière plus régulière que lors de l'association libre.<sup>3</sup> La metformine augmente la sensibilité à l'insuline des muscles et des tissus adipeux, inhibe l'absorption du glucose dans l'intestin et réduit aussi bien la gluconéogenèse que la glycogénolyse dans le foie.<sup>4</sup> Le glibenclamide stimule la sécrétion d'insuline des cellules  $\beta$ .<sup>4</sup>

Avec cette association, on a observé une nette diminution de la glycémie postprandiale et à jeun, significativement plus importante qu'avec les monothérapies correspondantes fortement dosées.<sup>5</sup> De plus, des études ont montré qu'en attaquant les deux éléments physiopathologiques, l'effet était plus puissant qu'avec l'association de deux sensibilisateurs à l'insuline comme la metformine et la rosiglitazone.<sup>6</sup> En particulier en présence de valeurs initiales élevées de HbA<sub>1c</sub>, l'association de metformine et de glibenclamide s'est révélée nettement plus efficace que la metformine et la rosiglitazone.

Si on considère les résultats de l'UKPDS 35<sup>7</sup> où chaque pourcentage de réduction

d'HbA<sub>1c</sub> entraînait une réduction supplémentaire hautement significative des risques (complications micro- et macrovasculaires), on peut comprendre le besoin de disposer de traitements hautement efficaces. La réalité a toutefois l'air peu réjouissante. En moyenne, seul un diabétique de type 2 sur sept atteint des valeurs d'HbA<sub>1c</sub> <7%.<sup>8</sup> Avec l'association fixe metformine/glibenclamide, au moins cinq patients sur sept atteignent une valeur cible d'HbA<sub>1c</sub> <7%.<sup>5</sup> Les nouvelles directives du groupe de travail « Typ 2 - Denk 3 » prévoient même des valeurs cibles d'HbA<sub>1c</sub> de <6,5%, ce qui suppose des traitements hautement efficaces comme Glucovance®.

#### Efficacité à long terme, meilleures tolérance et observance

L'efficacité à long terme de l'association fixe metformine/glibenclamide a été étudiée sur une période de 52 semaines :<sup>10,11</sup> d'une part lors de mesures alimentaires antérieures dont l'efficacité était insuffisante, d'autre part lors d'un traitement antérieur par sulfonurées dont l'efficacité était trop faible. Dans les deux cas, on a observé une amélioration significative des taux d'HbA<sub>1c</sub>, qui s'est maintenue pendant la totalité de la période d'observation, soit 52 semaines.

L'association fixe metformine/glibenclamide diminue la fréquence des effets secondaires par rapport à l'administration des monothérapies correspondantes fortement dosées. Dans le cas des effets secondaires gastro-intestinaux typiques de la metformine, une étude a mis en évidence une réduction de 56% (p<0,002).<sup>5</sup>

Le passage d'une monothérapie/association libre à l'association fixe permet d'améliorer l'observance.<sup>12</sup> Par rapport à l'association libre, les patients ayant précédemment reçu une monothérapie ont présenté une amélioration de l'observance de l'ordre de 23% après être passés à l'association fixe metformine/glibenclamide. Lors du passage d'une association libre à l'association fixe, la différence était de 16% en faveur de l'association fixe.

#### A la grande joie des caisses-maladie

L'association fixe metformine/glibenclamide présente d'excellents avantages économiques. Glucovance® est la seule association fixe disponible composée d'un sensibilisateur à l'insuline et d'un insulino-sécrétagogue et il est bien plus économique que toutes les monothérapies ou associations libres disponibles.<sup>13</sup> On peut donc dire que le rapport coût-efficacité de l'association fixe Glucovance® est extrêmement avantageux et qu'il devrait permettre d'endiguer les coûts dans le domaine de la santé publique.

#### Références

1. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15 : 318-368.
2. Donath MY, Mädlar K, Sergeev P et al. *Typ-2-Diabetes: eine Versagen der pankreatischen  $\beta$ -Zellen*. *Schweiz Med Forum* 2003; 6 : 137-139.
3. Howlett H et al. *The development of an oral antidiabetic combination tablet: design, evaluation and clinical benefits for patients with type 2 diabetes*.
4. *Arzneimittelkompendium der Schweiz*.
5. Garber AJ. *Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 3598-3604.
6. Garber AJ et al. *Glyburide/metformin tablets versus metformin plus rosiglitazone in type 2 diabetes patients uncontrolled by metformin: attaining glycaemic goals*. *Diabetes* 2003; 52(Suppl.1) : A119.
7. Stratton IM et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. *Br Med J* 2000;321 : 405-412.
8. New JP et al. *Measuring clinical performance and outcomes from diabetes information systems: an observational study*. *Diabetologia* 2000; 43 : 826-43.
9. Typ 2 - Denk 3 Arbeitsgruppe SGED/SGAM/SGIM/SDG, 2003.
10. Garber AJ et al. *Durability and efficacy and long-term safety profile of glyburide/metformin tablets in patients with type 2 diabetes mellitus: an open-label extension study*. *Clin Ther* 2002; 24 : 1401-1413.
11. Blonde L et al. *Durable antidiabetic effect of glyburide/metformin tablets as second-line therapy for type 2 diabetes*. *Int J Clin Pract* 2004; 58(9) : 820-826.
12. Melikian C, White TJ, Vanderplas A et al. *Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy*. *Clin Ther* 2002; 24(3) : 460-467.
13. Liste des spécialités, Office fédéral de la santé publique (OFSP), mise à jour le 1<sup>er</sup> novembre 2004.