

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Gliclazide à libération modifiée (Uni Diamicron®)

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'Uni Diamicron® (comprimé 30 mg), récemment commercialisé par la firme Servier, est une nouvelle formulation de gliclazide dotée d'une matrice hydrophile. Ce procédé galénique améliore la biodisponibilité du produit et permet une libération prédictible et reproductible du principe actif sur 24 heures avec une seule prise par jour, le matin. Cette libération est, par ailleurs, mieux adaptée au rythme circadien de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2, stimulant surtout la cellule B durant la période post-prandiale diurne et relativement peu durant la période de jeûne nocturne. Les propriétés pharmacocinétiques de cette nouvelle formulation devraient limiter le risque hypoglycémique et son mode d'utilisation en une prise unique matinale devrait faciliter une meilleure observance thérapeutique. Comme la forme classique, la forme à libération modifiée de gliclazide est indiquée dans le traitement du diabète de type 2, chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Uni Diamicron® peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec la metformine, les glitazones, l'acarbose ou l'insuline, avec les mêmes grands principes d'utilisation que la forme classique de gliclazide.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie bipolaire qui associe quasi systématiquement un déficit de l'insulinosécrétion et une certaine résistance à l'action de l'insuline (1). La séquence d'apparition, la vitesse de progression et les contributions respectives à l'hyperglycémie de ces deux anomalies font cependant toujours l'objet de discussions (2). Pour certains, l'insulinorésistance est présente avant le déficit insulinosécrétoire, en particulier chez le sujet obèse, et la cellule B finit par décompenser après une longue phase d'hyperinsulinisme compensateur : c'est la vue qui a longtemps prévalu outre-Atlantique (3). Pour d'autres, le déficit insulinosécrétoire est présent très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie, à condition de le rechercher spécifiquement dans la phase précoce de la réponse au glucose : cette vue a davantage été mise en avant en Europe (4). Force est de reconnaître que de plus en plus de leaders d'opinion américains s'accordent à reconnaître un rôle important au déficit de la fonction de la cellule B et ce, même à un stade précoce de la maladie (5, 6). Par ailleurs, tous les experts s'accordent actuellement sur le fait que le diabète de type 2 est une maladie évolutive dont la progression est essen-

GLICLAZIDE MODIFIED RELEASE (UNI DIAMICRON®)

SUMMARY : Gliclazide modified release that has been recently launched by Servier (Uni Diamicron® 30 mg) is a new formulation of gliclazide to be given once daily. The original hydrophilic matrix improves the biodisponibility of gliclazide and allows a progressive release of the drug that better parallels the 24-hour glycaemic profile of patients with type 2 diabetes mellitus. Such characteristics may explain the rather low risk of hypoglycaemic episodes and the morning administration should contribute to improve patient's compliance. As the common formulation of gliclazide, the modified release formulation is indicated in the treatment of type 2 diabetes, in adult subjects, when diet, exercise and weight loss are insufficient to restore an adequate metabolic control. It may be used alone or in combination with metformin, glitazones, acarbose or insulin, with the same general principles of use as for the classical formulation of gliclazide.

KEYWORDS : *Compliance - Insulin secretion - Gliclazide - Hypoglycaemia - Pharmacokinetics - Sulphonylurea - Type 2 diabetes*

tiellement tributaire de la perte fonctionnelle de la cellule B au cours du temps. Cette évolution, conduisant à une nécessaire escalade thérapeutique, a été particulièrement bien démontrée dans la "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) (7). La prise en charge du diabète doit donc intégrer ces différentes notions dans le but d'optimiser la stratégie thérapeutique proposée (8, 9).

Depuis plus d'un demi-siècle, les cliniciens utilisent un sulfamide (encore appelé sulfonyleurée) pour stimuler l'insulinosécrétion (10). Malgré l'arrivée de nouveaux antidiabétiques oraux sur le marché, les sulfamides hypoglycémisants gardent une place de choix dans le traitement du diabète de type 2, en monothérapie après échec des mesures hygiéno-diététiques ou en association que ce soit avec la metformine, l'acarbose, une glitazone ou même l'insuline (11). L'étude UKPDS a montré que la prescription d'un sulfamide chez des patients diabétiques nouvellement diagnostiqués s'avère supérieure aux simples mesures hygiéno-diététiques pour améliorer le contrôle glycémique au long cours et diminuer l'incidence des complications liées au diabète (12). Dans cette étude, l'efficacité du sulfamide s'est avérée comparable à celle observée dans le groupe traité par insuline d'emblée. La tolérance au sulfamide s'est également révélée tout à fait satisfaisante, sans augmentation du risque de complications cardio-vasculaires, levant ainsi le doute soulevé par l'étude américaine "UGDP" ("University Group Diabetes Project") dans les années 70. Enfin, si le sulfamide ne parvient pas

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

à prévenir la défaillance de la cellule B durant les 10 années de suivi de l'UKPDS, il ne la précipite pas non plus, comme certains l'avaient un moment suspecté. En effet, la pente de décroissance de l'insulinosécrétion durant le suivi s'est avérée comparable dans les différents groupes traités, par régime, insuline, sulfamide, ou même metformine (7).

Le gliclazide est une sulfonurée hypoglycémiant bien connue qui possède un hétérocyclique azoté à liaison endocyclique qui le différencie des autres médicaments de cette classe (13). Il a une affinité élevée pour le récepteur aux sulfonurées du pancréas (récepteur SUR-1) et ferme le canal potassique ATP-dépendant sur la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas, ce qui initie le complexe processus d'exocytose de l'insuline (10). La liaison aux récepteurs est relativement sélective (ce qui limite le risque d'interférence avec les canaux potassiques cardio-vasculaires) et réversible (ce qui limite le risque d'hypoglycémie). Le gliclazide a montré sa capacité à restaurer un pic précoce de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose et à augmenter la seconde phase d'insulinosécrétion. L'augmentation des réponses post-prandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C continue à être observée après 2 ans de traitement. De plus, de nombreuses études se sont attachées à démontrer des effets propres de la molécule gliclazide, indépendants des effets sur la glycémie, sur divers aspects de la problématique hémovasculaire comme la dysfonction endothéliale, le processus thrombotique, le stress oxydatif, ... (13). En particulier, une inhibition partielle de l'agrégation et de l'adhésivité plaquettaires (diminution des marqueurs d'activation comme la bêta thromboglobuline et le thromboxane B2), une augmentation de l'activité fibrinolytique (augmentation du t-PA) et divers effets anti-oxydants ont été rapportés (13, 14).

L'Uni Diamicon[®], récemment commercialisé par la firme Servier, est une nouvelle présentation de gliclazide avec une matrice hydrophile d'un polymère à base d'hypermellose. Cette formulation permet une libération prédictible et reproductible du principe actif sur 24 heures (14). Elle est donc administrée en une seule prise par jour, le matin. Uni Diamicon[®] est indiqué dans le traitement du diabète de type 2, chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Il peut être associé aux biguanides (metformine), aux glitazones (pioglitazone, rosiglitazone), aux inhibiteurs de l'alpha-glucosi-

dase (acarbose) ou, éventuellement, à l'insuline (15). La dose quotidienne peut varier de 1 à 4 comprimés en une seule prise orale par jour, au moment du petit déjeuner. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle du patient (glycémie à jeun et post-prandiale, hémoglobine glyquée ou HbA_{1c}) (16). Après une posologie initiale de 30 mg par jour, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, toujours en une prise matinale. Chez les patients pour lesquels la glycémie ne montre aucune diminution après deux semaines de traitement, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de cette période. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour, soit 4 comprimés. La formulation à libération modifiée peut prendre le relais de la forme classique (1 comprimé de 30 mg de Uni Diamicon[®] est équivalent à 1 comprimé de 80 mg de Diamicon[®]). Pour le passage d'un autre sulfamide à Uni Diamicon[®], il est recommandé de débiter par un comprimé à 30 mg le matin, en adaptant ensuite la posologie comme sus-mentionné, et en respectant une éventuelle fenêtre thérapeutique si l'autre sulfamide avait une longue durée d'action pour éviter des hypoglycémies lors de la période de transition.

Le gliclazide présente, comme les autres sulfamides, une fixation aux protéines plasmatiques d'environ 95 % et il a un volume de distribution d'environ 30 litres. Il est principalement métabolisé dans le foie et son excrétion est essentiellement urinaire avec moins de 1 % de forme inchangée retrouvée dans les urines. Il n'y a pas de métabolite actif circulant décelé. La demi-vie d'élimination du gliclazide est de 12 à 20 heures (moyenne de 16 heures). Il n'existe pas de modification, cliniquement significative, des paramètres pharmacocinétiques chez le sujet âgé et la clairance apparente n'est pas affectée de façon significative chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (13). La nouvelle formulation de gliclazide présente des caractéristiques pharmacocinétiques intéressantes (14). L'absorption digestive du gliclazide est quasi complète (97 %). Cet avantage a permis de réduire la dose de gliclazide de 80 à 30 mg par comprimé et la posologie journalière cliniquement efficace à seulement 30 à 120 mg/jour (contre 80 à 320 mg/jour avec la formule classique de gliclazide). Il existe une relation linéaire entre la dose administrée de 30 à 120 mg et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de gliclazide. Par ailleurs, la

libération du gliclazide est prédictible et reproductible et la prise alimentaire ne modifie pas la vitesse et le taux d'absorption du produit actif. Enfin, le profil de libération du gliclazide se fait en harmonie avec les besoins puisque la cellule B doit surtout être stimulée durant la journée (période essentiellement post-prandiale) et moins durant la nuit (période préférentiellement de jeûne). Ainsi, après administration de la nouvelle formulation galénique, les concentrations plasmatiques de gliclazide augmentent progressivement jusqu'à la 6^{ème} heure, puis évoluent en plateau entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure, pour diminuer ensuite jusqu'à la 24^{ème} heure (fig. 1). Ces caractéristiques pharmacocinétiques se traduisent par certains d'avantages pour le patient comme l'ont montré les résultats de divers essais cliniques (17, 18).

L'efficacité clinique du gliclazide à libération modifiée a été étudiée, d'abord dans un essai pilote monocentrique non comparatif chez 21 patients traités durant 10 semaines (19). Elle a ensuite été vérifiée dans une grande étude pivot, multicentrique européenne, avec 800 patients recevant un traitement soit par la nouvelle formulation, soit par la formulation classique pendant 10 mois (20). Cette étude démontre que la prise de Uni Diamicron[®] le matin est aussi efficace et aussi bien tolérée que la prise de Diamicron[®] matin et soir et que la correspondance de

doses est dans un rapport 30 mg / 80 mg. Une diminution de 0,9 % du taux d'HbA_{1c} initial a été observée après 10 mois et cette réduction s'est maintenue à - 0,95 % après 24 mois lors d'une phase d'extension menée en ouvert. Il est intéressant de noter que cette amélioration du contrôle glycémique ne s'est pas accompagnée d'une prise de poids significative. De plus, cette étude a comporté 310 patients âgés de 65 ans et plus, dont 45 % avaient une fonction rénale altérée (clairance de la créatinine entre 20 et 80 ml/min). Globalement, les résultats ont été comparables en termes d'efficacité et de sécurité dans ce sous-groupe défini *a priori* (20).

Un avantage potentiel de la nouvelle formulation galénique est de couvrir les 24 heures en tentant de mieux adapter la libération du principe actif au profil glycémique circadien des sujets diabétiques de type 2 (fig. 1). L'objectif est ainsi de mieux corriger l'hyperglycémie durant la journée, en réponse aux différents repas, et de limiter le risque hypoglycémique. Dans la première étude multicentrique européenne comparant les deux formes galéniques de gliclazide, les épisodes d'hypoglycémie symptomatique ont été assez rares, survenant chez seulement 5 % des patients (20). Aucune hypoglycémie nocturne et aucune hypoglycémie grave requérant l'intervention d'une tierce personne n'ont été rapportées. Une autre grande

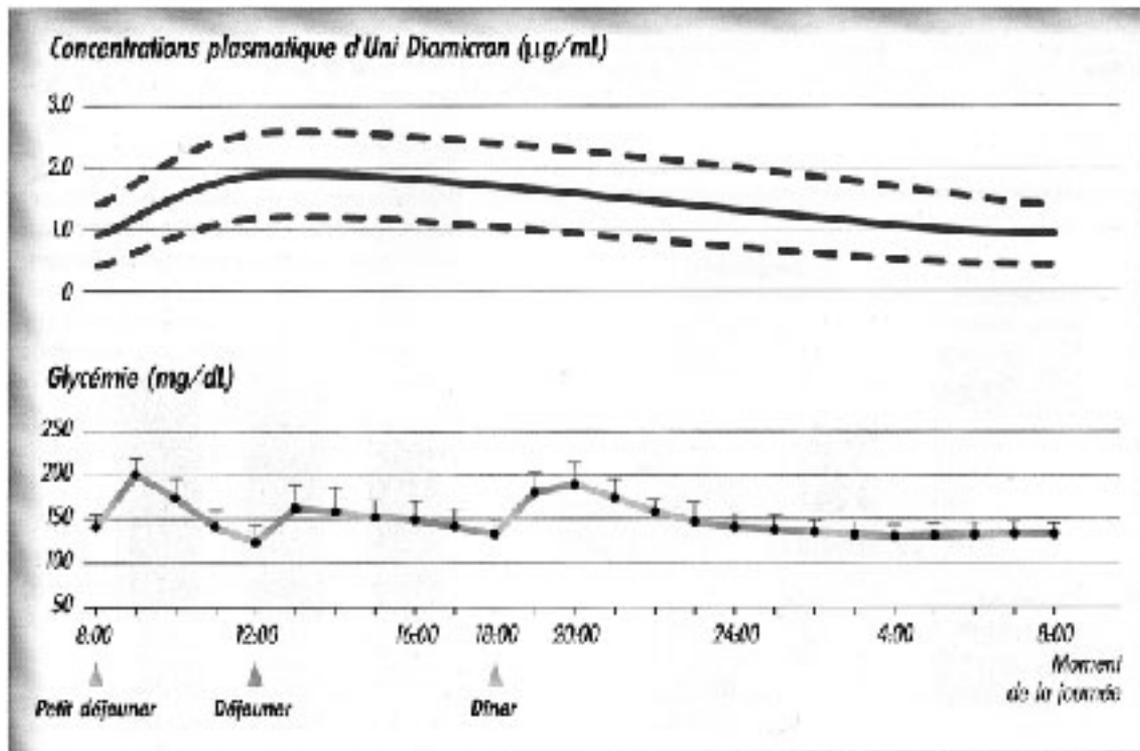


Fig. 1. Comparaison illustrative du profil pharmacocinétique (à l'équilibre) de 24 heures de gliclazide après prise de Uni Diamicron[®] le matin (partie supérieure) avec les variations glycémiques observées dans le déroulé du nyctémère chez des patients diabétiques de type 2 non traités (partie inférieure) : à noter la relative bonne concordance entre les profils.

étude multicentrique européenne (étude GUIDE) a été présentée au dernier congrès de l'International Diabetes Federation (21). Elle a comparé, dans un protocole mené en double aveugle pendant 6 mois, les effets de la nouvelle formulation de gliclazide (30 à 120 mg/jour) et du glimépiride (1 à 6 mg/jour) en une prise le matin chez 845 patients diabétiques de type 2. Ce travail a montré que les deux molécules sont équivalentes sur le plan de l'efficacité pour améliorer le contrôle glycémique, mais que la nouvelle formulation de gliclazide est supérieure sur le plan de la sécurité avec une diminution d'environ 50 % des épisodes hypoglycémiques par comparaison au glimépiride. Quoiqu'il en soit, il est évidemment recommandé aux patients diabétiques de prendre leurs repas régulièrement sous peine d'accroître le risque d'hypoglycémie (16). Néanmoins, comme le gliclazide ne stimule la sécrétion d'insuline que de façon minime en l'absence de glucose (14), un risque hypoglycémique relativement faible pourrait être observé avec la nouvelle forme galénique, même dans des conditions de prise alimentaire irrégulière durant la journée.

La libération du principe actif sur une période de 24 heures fait que la nouvelle formulation de gliclazide peut être administrée une fois par jour. Pour un traitement à long terme, ceci constitue un facteur d'amélioration de l'observance thérapeutique des patients. En effet, l'expérience clinique montre que l'adhésion au traitement antidiabétique oral est loin d'être parfaite et que ce défaut retentit sur la qualité de l'équilibration métabolique obtenue en pratique quotidienne (22, 23). Ceci est particulièrement le cas lorsque les patients doivent fractionner les prises de médicaments tout au long de la journée et/ou lorsqu'ils doivent recevoir d'autres médicaments pour des comorbidités, ce qui est habituel dans ce type de population. La réduction du nombre de prises par jour, en concentrant l'administration en une prise unique le matin, au moment où l'adhésion au traitement est en général la meilleure (surtout chez les personnes encore actives où le matin est un moment privilégié pour être systématiquement à domicile), devrait favoriser l'observance thérapeutique et contribuer à l'amélioration de l'équilibration glycémique en routine clinique (24).

CONCLUSION

La nouvelle formulation de type matrice hydrophile du gliclazide offre divers avantages : 1) une amélioration de la biodisponibilité, plus élevée, plus régulière et plus reproductible, per-

mettant une réduction de la posologie (dosage de chaque comprimé réduit de 80 à 30 mg, en maintenant une équivalence thérapeutique); 2) une libération du principe actif mieux adaptée au profil glycémique circadien des patients diabétiques de type 2, limitant le risque d'hypoglycémie, en particulier la nuit; et 3) une administration en une prise unique matinale, facilitant l'observance thérapeutique. Les améliorations pharmacocinétiques de la nouvelle formulation à libération modifiée se sont traduites par des améliorations cliniques. Par ailleurs, les indications, contre-indications, précautions d'emploi et effets indésirables de Uni Diamicon® sont comparables à ceux bien connus de Diamicon®.

RÉFÉRENCES

1. Kahn SE.— The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003, **46**, 3-19.
2. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Insulin resistance vs. insulin deficiency : which comes first ? The old question revisited. In : *Diabetes in the New Millennium* (Eds : Di Mario U., Leonetti F., Pugliese G., Sbraccia P. and Signore A.), J. Wiley & Sons, New York, 2000, 101-113.
3. Leahy JL.— Impaired β -cell function with chronic hyperglycemia : "overworked β -cell" hypothesis. *Diabetes Rev*, 1996, **4**, 298-319.
4. Turner RC, Matthews DR, Clark A, et al.— Pathogenesis of NIDDM — a disease of deficient insulin secretion. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*, 1988, **2**, 327-342.
5. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI.— Non-insulin-dependent diabetes mellitus : a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 777-783.
6. Gerich JE.— Is insulin resistance the principal cause of type 2 diabetes ? *Diab Obes Metab*, 1999, **1**, 257-263.
7. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR.— Glycaemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus : progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*, 1999, **281**, 2005-2012.
8. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Le diabète non insulino-dépendant : de la physiopathologie au traitement. *Bull Mem Acad Roy Med Belg*, 1996, **151**, 395-405.
9. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : approches diagnostiques, objectifs glycémiques et stratégies thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 659-666.
10. Scheen AJ.— Les sulfamidés hypoglycémisants, 50 ans après Loubatières. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 90-93.
11. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Oral antidiabetic agents. A guide to selection. *Drugs*, 1998, **55**, 225-236.
12. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Intensive blood-glucose control with sulfonylureas, or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.

13. Campbell DB, Lavielle R, Nathan C.— The mode of action and clinical pharmacology of gliclazide : a review. *Diabetes Res Clin Pract*, 1991, **14**, S21-S36.
14. Mc Gavin JK, Perry CM, Goa KL.— Gliclazide modified release. *Drugs*, 2002, **62**, 1357-1364.
15. Crepaldi G, Fioretto P.— Gliclazide modified release : its place in the therapeutic armamentarium. *Metabolism*, 2000, **49** (Suppl 2), 21-25.
16. Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
17. Frey N, Laveille C, Paraire M, et al.— Population PKPD modelling of the long-term hypoglycaemic effect of gliclazide given as a once-a-day modified release (MR) formulation. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, **55**, 147-157.
18. Harrower A.— Gliclazide modified release : from once-daily administration to 24-hour blood glucose control. *Metabolism*, 2000, **49** (Suppl 2), 7-11.
19. Guillausseau PJ, Greb W.— Etude du profil glycémique nyctéméral de patients diabétiques de type 2 traités par gliclazide 30 mg à libération modifiée en prise unique. *Diabetes Metab*, 2001, **27**, 133-137.
20. Diamicon MR Study Group, Drouin P.— Diamicon MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes. A double-blind, randomised, multinational study. *J Diab Compl*, 2000, **14**, 185-191.
21. Scherthaner G, Di Mario U, Grimaldi A.— The European GUIDE-Study : head-to-head comparison of efficacy and safety of two once daily sulfonylureas gliclazide MR and glimepiride in 845 Type 2 diabetic patients (abstract). *Diabetologia*, 2003, **46** (Suppl 2), A281.
22. Dailey G, Kim MS, Lian JF.— Patient compliance and persistence with anti-hyperglycemic therapy : evaluation of a population of type 2 diabetic patients. *J Int Med Res*, 2002, **30**, 71-79.
23. Guillausseau PJ.— Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab*, 2003, **29**, 79-81.
24. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agbie CJ.— Impact of dose frequency on patient compliance. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 1512-1517.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.