

Médicament émergent

NATÉGLINIDE



- Dénomination générique (commerciale) :** Natéglinide (Starlix®)
- Fabricant :** Novartis Pharma
- Indication :** En monothérapie ou en combinaison avec la metformine dans le traitement du diabète de type II lorsque la glycémie n'est pas normalisée par le régime alimentaire et l'exercice.
- État actuel :** En décembre 2000, la *Food and Drug Administration (FDA)* aux États-Unis a autorisé la mise sur le marché du natéglinide. D'autres pays, dont le Japon, la Suisse, le Brésil, le Mexique et le Venezuela, ont également autorisé sa commercialisation. À l'heure actuelle, le Canada étudie le médicament, dont la mise sur le marché est prévue au milieu ou à la fin de 2001.
- Description :** Plus de 1,5 millions de Canadiens sont atteints de diabète sucré, une affection chronique fréquente. L'objectif du traitement de la maladie consiste à normaliser le métabolisme afin de prévenir la survenue des complications (p. ex., la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie) ou d'en ralentir la progression. Le natéglinide, un dérivé de la D-phénylalanine, se range également dans la catégorie des analogues du méglinide. Son effet thérapeutique découle de son action sur les canaux potassiques dépendants de l'ATP. Son mécanisme d'action est semblable à celui des sulfonyles, bien que le médicament se fixe à des sites différents sur les cellules bêta. En stimulant la sécrétion précoce d'insuline après les repas, le natéglinide amène une diminution de l'hyperglycémie post-prandiale. Par rapport au répaglinide, son effet serait plus rapide mais plus bref, d'où le risque réduit d'hypoglycémie tardive, avantage qui reste à confirmer dans le cadre d'essais cliniques comparatifs. La posologie usuelle va de 60 à 120 mg trois fois par jour, peu avant les repas.
- Traitements existants :** Chez certains diabétiques, le régime alimentaire et l'exercice permettent de normaliser la glycémie. Toutefois, chez de nombreux autres, ces interventions sont insuffisantes, d'où la nécessité de prendre des médicaments. Plusieurs classes de médicaments, dotés d'un mécanisme d'action particulier, sont destinées au traitement du diabète de type II. Au Canada, plusieurs médicaments, de diverses classes, sont utilisés dans la prise en charge du diabète de type II, notamment les sulfonyles (p. ex., le tolbutamide, Diamicon® et DiaBeta®), les analogues du méglinide (p. ex., GlucoNorm®), les biguanides (p. ex., Glucophage®), les inhibiteurs de l'alpha glucosidase (p. ex., Prandase®) et les thiazolidinediones (p. ex., Actos® et Avandia®).
- Coût :** Aux États-Unis, le coût mensuel du médicament administré à raison de 60 mg tid ou de 120 mg tid est respectivement d'environ 70 \$ - 79,99 \$ et 80 \$ - 89,99 \$.
- Données probantes :** À ce jour, les essais cliniques portant sur le natéglinide englobent plus de 3 100 diabétiques de type II. Les études ont examiné tant le médicament en monothérapie que combiné à d'autres agents. Horton et ses collègues ont mené un essai clinique de 24 semaines pour évaluer l'efficacité et la tolérabilité du natéglinide et de la metformine, seuls ou combinés, dans le traitement du diabète de type II. Au début de l'étude, l'hémoglobine glycosylée des participants variait de 6,8 à 11,0 pour cent. Les participants ont été répartis de façon aléatoire et en double insu dans quatre groupes : le groupe traité par le natéglinide à raison de 120 mg avant les repas (n=179), le groupe de la metformine à la dose de 500 mg trois fois par jour (n=178), le groupe recevant les deux



NATÉGLINIDE

Données probantes (suite) : médicaments (n=172) et le groupe du placebo (n=172). À la fin de l'étude, on note une amélioration de la glycémie à jeun de l'ordre respectivement de -0,7, -1,6, -2,4 et de +0,4 mmol/L dans le groupe du natéglinide, de la metformine, de la combinaison des deux médicaments et dans celui du placebo (p#0,0001 par rapport au placebo, p#0,01 par rapport à la monothérapie). Les chercheurs constatent une tendance semblable quant à l'hémoglobine glycosylée (-0,5, -0,8, -1,4, +0,5 % (p#0,0001 par rapport au placebo, p#0,01 par rapport à la monothérapie)). Tant le natéglinide que la polythérapie se traduisent par une réduction accrue de la glycémie par suite d'un test de provocation par Sustacal.

Effets indésirables : Les effets indésirables rapportés comprennent la douleur gastrointestinale, ainsi que des symptômes indicatifs de l'hypoglycémie (p. ex., la transpiration accrue, l'étourdissement, le tremblement et l'augmentation de l'appétit). De façon générale, l'hypoglycémie est plutôt légère. Jusqu'à maintenant, on n'a pas mentionné de modifications significatives sur le plan clinique de la fonction hépatique pendant la thérapie au natéglinide.

Conclusion: Le diabète sucré, affection caractérisée par la résistance à l'insuline couplée à un dysfonctionnement des cellules bêta, occasionne des fluctuations de la glycémie hors de l'écart normal. Sans interventions visant à normaliser la glycémie, cette maladie engendre des complications de nature microangiopathique et macroangiopathique. La maladie et ses complications entraînent des coûts élevés du point de vue du système de santé. C'est pourquoi les traitements novateurs, susceptibles de contrer les répercussions du diabète, se voient réserver un bon accueil. Les essais cliniques disponibles donnent à penser que le natéglinide est efficace et bien toléré dans le traitement du diabète de type II. Ses caractéristiques pharmacodynamiques seraient mêmes plus avantageuses que celles des médicaments disponibles actuellement. Néanmoins, des essais cliniques comparatifs de conception appropriée et la pratique clinique permettront de déterminer sa véritable place dans l'algorithme thérapeutique ainsi que ses avantages et ses inconvénients.

- Références :**
1. Chehade JM, Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2000;60(1):95-113.
 2. Clinical Pharmacology 2000. Gold Standard Multimedia. Internet site: www.gsm.com. Accessed April 20, 2001.
 3. Dunn CJ, Faulds D. Nateglinide. *Drugs* 2000;60(3):607-15.
 4. Doctor's Guide to the Internet. FDA approves Starlix (nateglinide) for type 2 diabetes. Internet address: www.pslgroup.com/dg/1EE36E.htm. Accessed January 2, 2001.
 5. Medical Industry Today. Starlix expands type II diabetes drug options. Internet site: www.medicaldata.com/members/mit/detail.asp?art+12260004&MITUID=205840. Accessed January 2, 2001.
 6. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Can Med Assoc J* 1998;159 (8 Suppl):S1-29.

Le contenu de ce bulletin est à jour au mois d'avril 2001.

La liste des médicaments émergents met en évidence des médicaments non encore approuvés au Canada que l'on prévoit avoir un impact significatif sur le système de santé. L'information disponible est minimale et ces médicaments peuvent devenir dans le futur un sujet d'une première évaluation.

ISSN # 1496-9521