

Le diabète de type 2

Quel médicament pour quel patient ?

Le diabète touche actuellement environ une personne sur 15 en Suisse, soit environ 6.6% de la population. Il s'agit essentiellement du diabète de type 2. On dispose d'une panoplie élargie d'antidiabétiques dans le traitement du diabète de type 2, ainsi que de recommandations communes des sociétés européennes (EASD) et américaines du diabète (ADA) (1). Le but de cet article est d'aider le praticien dans le choix de ces molécules et de leurs combinaisons.

Il faut rappeler en préambule que le traitement doit être individualisé selon le profil du patient. Par exemple, un patient jeune avec peu ou pas de complications de son diabète et une longue espérance de vie devra avoir un contrôle plus strict de son diabète (but pour l'hémoglobine glyquée (HbA1c) 6.5–7.0%), alors qu'un patient âgé, qui a déjà fait un infarctus myocardique et présente une insuffisance rénale modérée aura un contrôle moins strict (HbA1c autour de 7.5–8.0 %).

Pilier de la prise en charge du diabète de type 2: les mesures hygiéno-diététiques

Bien que trop souvent négligées, les mesures hygiéno-diététiques, si effectuées adéquatement, permettent de réduire l'HbA1c de 1 à 2 %, ce qui est comparable à l'efficacité de certains antidiabétiques (tab. 1). Bien entendu, dans ce contexte, l'éducation thérapeutique du patient est d'importance capitale. Une prise en charge initiale et un éventuel suivi par une diététicienne sont donc fortement recommandés. On n'oubliera pas de prodiguer un enseignement

spécifique si nécessaire (autocontrôles glycémiques, techniques d'injection d'insuline ou d'analogues du GLP-1, reconnaissance et correction des hypoglycémies...) par du personnel spécialisé. L'enseignement sera complété de manière individuelle en fonction du profil du patient. On n'oubliera pas de discuter des recommandations en cas de conduite automobile, notamment en cas d'administration de médicaments avec risque d'hypoglycémie (voir les nouvelles directives de la Société Suisse d'Endocrinologie et Diabétologie (2)) et de le consigner dans le dossier du patient pour des raisons médico-légales.

Thérapie médicamenteuse dans le diabète de type 2

Si le patient ne présente aucun signe de décompensation diabétique, notamment au moment du diagnostic, c'est-à-dire l'absence de polyurie, polydipsie et perte pondérale, alors on peut vraisemblablement débiter par des antidiabétiques oraux seuls. Dans ce cas, on recommande de débiter directement avec deux antidiabétiques oraux si l'HbA1c est à $\geq 9\%$, pour autant que la cible d'HbA1c visée soit aux alentours de 7%. En cas de critères de décompensation ou en cas de doute par rapport à la prise en charge initiale d'une suspicion de diabète sucré, on se référera à une récente revue (3). En l'absence de contre-indications, la metformine représente le pilier pharmacologique du traitement du diabète de type 2, après les mesures hygiéno-diététiques. Afin de minimiser les effets secondaires digestifs, il convient de débiter la metformine à petites doses, soit 500 mg 1 à 2x/jour durant ou à la fin des repas. Après environ une semaine, on augmentera progressivement la dose jusqu'à 1 gramme 2x/j. Le 3ème gramme de metformine n'est que peu utile en termes de réduction glycémique, alors qu'il diminue la compliance et augmente le risque d'effets indésirables. On considère donc que 1 gramme 2x/j représente la dose habituelle maximale de metformine, qu'il convient de réduire à maximum 1500 mg/j si la clairance rénale passe en-dessous de 60 ml/min, et d'arrêter si la clairance diminue en-dessous de 45 ml/min (4). En cas de contre-indications à la metformine, d'intolérance digestive, ou de la nécessité de rajouter un ou plusieurs autres antidiabétiques oraux, il convient de tenir compte des indications et contre-indications de chacune de ces molécules,



Dr François R. Jornayvaz
Lausanne

TAB. 1 Efficacité des mesures antidiabétiques

Intervention	Diminution attendue de l'HbA1c en monothérapie (%)
Hygiène de vie (diminution du poids et augmentation de l'activité physique)	1.0–2.0
Metformine	1.0–2.0
Insuline	1.5–3.5
Sulfonylurées	1.0–2.0
Glitazones	0.5–1.4
Analogues du GLP-1	0.5–1.0
Glinides	0.5–1.5
Inhibiteurs DPP-4 (gliptines)	0.5–0.8
Inhibiteurs SGLT2 (gliflozines)	0.5–1.0

TAB. 2 Propriétés des antidiabétiques disponibles pour le traitement du diabète de type 2

Classe	Composé(s)	Mécanisme(s) cellulaire(s)	Action(s) physiologique(s) primaire(s)	Avantages	Désavantages
Biguanides	<ul style="list-style-type: none"> • Metformine 	Active AMP-kinase Inhibe mGPD	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Production hépatique du glucose 	<ul style="list-style-type: none"> • Grande expérience • Pas d'hypoglycémie • ↓ évènements CV (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales) • Risque d'acidose lactique (rare) • Carence en vitamine B12 • Multiples contre-indications: CKD, acidose, hypoxie, déshydratation, etc.
Sulfonylurées (deuxième génération)	<ul style="list-style-type: none"> • Glyburide/glibenclamide • Glipizide • Gliclazide • Glimepiride 	Ferme les canaux KATP sur les membranes plasmiques des cellules β	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Sécrétion d'insuline 	<ul style="list-style-type: none"> • Grande expérience • ↓ Risque microvasculaire (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie • ↑ Poids • Prédilection à l'ischémie myocardique • Durée d'action limitée dans le temps
Glinides	<ul style="list-style-type: none"> • Repaglinide • Nateglinide 	Ferme les canaux KATP sur les plasmiques des cellules β	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Sécrétion d'insuline 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Glucose postprandial • Flexibilité de dosage 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie • Poids • Prédilection à l'ischémie myocardique • Courte durée d'action, nombreuses prises
Glitazones	<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazone 	Active PPAR-γ	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Sensibilité à l'insuline 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • ↑ HDL-C • ↓ Triglycérides (pioglitazone) • ↓ Évènements CV (étude PROactive) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Poids • Insuffisance cardiaque/œdèmes • Fractures osseuses • ↑ Œdème maculaire • ↑ Cancer de la vessie
Inhibiteurs DDP-4 (gliptines)	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptine • Vildagliptine • Saxagliptine • Linagliptine • Alogliptine 	Inhibe l'activité de la DDP-4, augmentation des concentrations postprandiales d'incrétines (GLP-1, GIP)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Sécrétion d'insuline (glucose-dépendant) • ↓ Sécrétion du glucagon (glucose-dépendant) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • Bien toléré 	<ul style="list-style-type: none"> • Œdème veineux/urticairique et autres effets dermatologiques immunitaires • Hospitalisations pour insuffisance cardiaque (saxagliptine)
Inhibiteurs SGLT2 (gliflozines)	<ul style="list-style-type: none"> • Canagliflozine • Dapagliflozine • Empagliflozine 	Inhibe le SGLT2 dans le néphron proximal	<ul style="list-style-type: none"> • Bloque la réabsorption du glucose par le rein, et augmente la glucosurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • ↓ Poids • ↓ Tension artérielle • Efficace dans toutes les étapes du T2DM • ↓ Mortalité CV et hospitalisations pour IC (empagliflozine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Infections urogénitales • Polyurie • Hypovolémie/hypotension/étourdissement • ↑ LDL-C • ↑ Créatinine (transitoire) • ↑ Kaliémie (canagliflozine)
Analogues du GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Exenatide • Exenatide à libération prolongée • Liraglutide • Dulaglutide 	Active les récepteurs GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Sécrétion d'insuline (glucose-dépendant) • ↓ Sécrétion du glucagon (glucose-dépendant) • Ralentit la vidange gastrique • ↑ Satiété 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • ↓ Poids • ↓ Glucose postprandial • Injection hebdomadaire (exénatide à libération prolongée, dulaglutide) 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires gastro-intestinaux (nausées/vomissements/diarrhée) • ↑ Rythme cardiaque • Hyperplasie des cellules C/tumeurs médullaires de la thyroïde chez les animaux • Injectable • Enseignement nécessaire
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Analogues à action rapide <ul style="list-style-type: none"> - Lispro - Aspart - Glulisine • Action de durée moyenne <ul style="list-style-type: none"> - NPH • Analogues de longue durée d'action <ul style="list-style-type: none"> - Glargine (U100 et U300) - Detemir - Degludec • Insulines pré-mélangées (plusieurs types) 	Active les récepteurs de l'insuline	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Captation périphérique du glucose • ↓ Production hépatique de glucose 	<ul style="list-style-type: none"> • Théoriquement efficacité illimitée • ↓ Risque microvasculaire (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie • Prise de poids • Effets mitogènes • Injectable • Réticence des patients • Enseignement nécessaire

CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovasculaire; GIP, glucose-dépendant insulino-tropique peptide; HDL-C, HDL cholestérol; IC, insuffisance cardiaque; LDL-C, LDL cholestérol; mGPD, isoforme mitochondriale de la glycérophosphate déshydrogénase; PPAR-, peroxisome proliferator-activated receptor; PROactive, prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events; T2DM, diabète de type 2; UKPDS, UK prospective diabetes study (adapté de la référence 1)

qui sont résumées dans le Tableau 2. Selon les guidelines de 2015, on peut en effet choisir librement entre diverses molécules après la metformine, et les combiner (1). En deuxième ligne, on peut donc considérer une sulfonylurée, une glitazone (thiazolidinedione), un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (gliptine), un inhibiteur du sodium-glucose co-transporteur 2 (SGLT2) (gliflozine), un analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP1) ou de l'insuline.

Contre-indications et désavantages des différentes options thérapeutiques

A noter que la seule **glitazone** disponible sur le marché suisse est la pioglitazone, qui est limitée à une durée d'utilisation de deux ans selon le compendium suisse des médicaments, en raison d'une potentielle augmentation du risque de cancer de la vessie.

Quant aux **sulfonylurées**, certaines molécules sont associées en plus du risque de prise pondérale à un risque d'hypoglycémies et potentiellement d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. La sulfonylurée la plus sûre à l'heure actuelle selon différentes études semble être le gliclazide, qui existe en forme retard.

Les **inhibiteurs DPP4** ne causent en principe pas d'hypoglycémies et ont un effet neutre sur le poids. Leur association avec la metformine est intéressante et efficace. Lalogliptine, la sitagliptine et la saxagliptine ont montré une neutralité cardiovasculaire, mais aucun bénéfice. Cependant, la saxagliptine a été associée à une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et il convient dès lors de rester prudent avec cette molécule en cas d'insuffisance cardiaque préexistante.

Les **inhibiteurs SGLT2** inhibent la réabsorption du glucose au niveau rénal, entraînant une diurèse osmotique qui peut potentiellement être délicate pour certains patients (personnes âgées ou sous diurétiques), mais aussi une perte calorique urinaire, qui résulte en général en une perte pondérale qui atteint un plateau après quelques mois. Les inhibiteurs SGLT2 abaissent aussi faiblement la pression artérielle, ce qui peut être un avantage chez les patients hypertendus. Il est décrit un risque d'hyperkaliémie avec la canagliflozine, dont l'origine n'est pas claire, mais qu'il faut considérer en cas d'association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des sartans, ou bien entendu avec des diurétiques d'épargne potassique. On note un risque d'infection génitale accru avec ces molécules, épisodes en général uniques et bénins. Les hommes, surtout si circoncis, sont ceux qui feront le moins d'infections génitales. Le risque décrit d'acido-cétose euglycémique est très rare si l'on suit les recommandations (ne pas administrer ces médicaments chez les diabétiques de type 1, chez les patients malnutris ou avec apport insuffisant en hydrates de carbone, ou chez les alcooliques; suspendre le traitement avant une intervention chirurgicale électorale). Fait marquant dans le domaine du diabète, l'empagliflozine (un inhibiteur SGLT2) a montré une réduction de la mortalité cardiovasculaire et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans une étude portant sur plus de 7000 patients diabétiques de type 2 âgés et à haut risque cardiovasculaire (5).

Les **analogues du GLP1** sont injectables et sont fréquemment associés à des effets secondaires digestifs type nausées, surtout en début de traitement, mais permettent en plus d'un bon contrôle glycémique à jeun et postprandial une réduction pondérale chez

la majorité des patients. On dispose de formes administrables une fois par semaine pour ces molécules. Certains patients sont cependant non répondeurs à ces molécules, mais il est difficile à l'heure actuelle de savoir a priori lesquels seront répondeurs versus non répondeurs. A noter que pour le remboursement par les caisses maladie, le patient doit avoir au moment de l'instauration du traitement un index de masse corporel $\geq 28 \text{ kg/m}^2$. Cette catégorie médicamenteuse est en cours d'étude concernant sa sécurité cardiovasculaire.

L'**insuline** est associée à un risque de prise pondérale et d'hypoglycémie. Il est donc fréquent d'essayer de combiner d'autres molécules avant de passer à l'insuline. On débute en général par une insuline basale de longue durée d'action à la dose de 10 U ou 0.1–0.2 U/kg/jour, que l'on titre par incréments de 2–4 U 1 à 2 fois par semaine afin d'atteindre la cible de glucose à jeun. L'ajout d'insuline rapide pour couvrir les repas est en principe une étape ultérieure qui mène à un risque accru de prise pondérale et d'hypoglycémie. Il est souvent avantageux d'introduire un analogue du GLP1 au lieu de l'insuline prandiale pour minimiser ces effets indésirables (1). A noter que la posologie de ces différentes molécules, aussi bien orales qu'injectables, doit fréquemment être adaptée dans l'insuffisance rénale (3).

Dr François R. Jornayvaz

Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
francois.jornayvaz@chuv.ch

+ **Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Références:

1. Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. *Diabetes Care* 2015;38:140-9
2. http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/Neue-Auto-Richtlinien_SGED_15-11-24_FR_DEFkorr.pdf
3. Jornayvaz FR. Prise en charge initiale d'une suspicion de diabète sucré. *Forum Médical Suisse* 2015;15:1097-103
4. Zanchi A et al. Antidiabetic drugs and kidney disease-recommendation from the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13629
5. Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28

Messages à retenir

- ◆ Les cibles glycémiques doivent être individualisées pour chaque patient
- ◆ Les mesures hygiéno-diététiques représentent le pilier du traitement du diabète de type 2
- ◆ La metformine représente le pilier pharmacologique du traitement du diabète de type 2 en l'absence de contre-indications
- ◆ Le praticien doit ensuite combiner divers antidiabétiques en fonction du profil du patient (risque de prise pondérale, d'hypoglycémies...)