

Les antidiabétiques oraux en 2003

Oral antidiabetics in 2003

J. Ducobu

Service de Médecine Interne, C.H.U. Tivoli, La Louvière, U.L.B.

RESUME

Le traitement des patients présentant un diabète de type 2 comprend en premier lieu l'équilibre alimentaire, la perte de poids, l'exercice physique et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires.

Puisque l'adhésion à ces interventions thérapeutiques est souvent difficile à maintenir, un traitement médicamenteux est nécessaire chez la plupart des patients.

Il y a cinq options thérapeutiques dans le diabète de type 2 : augmenter la sécrétion d'insuline avec les sulfonylurées ou les glinides ; augmenter l'action de l'insuline avec les biguanides ou les glitazones ; diminuer l'absorption intestinale d'hydrates de carbone avec un inhibiteur des glucosidases ou l'absorption des graisses avec un inhibiteur des lipases ; associer ces médicaments ou utiliser de nouveaux agents thérapeutiques ; administrer de l'insuline.

Beaucoup de patients avec un diabète de type 2 nécessiteront au cours du temps l'association de ces divers médicaments et d'insuline, mais la meilleure stratégie n'est pas réellement connue. Plus d'essais cliniques sont nécessaires pour donner un meilleur fondement scientifique aux choix thérapeutiques.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 361-8

ABSTRACT

Treatment of patients with type 2 diabetes includes in the first place diet, weight reduction, exercise, and the control of cardiovascular risk factors.

Because the compliance with these interventions is not sustained, drug therapy is required for most patients.

There are five therapeutic options in type 2 diabetes : increase insulin release with sulfonylureas or glinides ; increase insulin action with biguanides or glitazones ; modify intestinal absorption of carbohydrate with a glucosidase inhibitor or absorption of fat with a lipase inhibitor ; associate these drugs or use new therapeutic agents ; administer exogenous insulin.

Many patients with type 2 diabetes will overtime need combination of different drugs and insulin, but the best strategy is not known and more trials are needed to give better evidence for the therapeutic choices.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 361-8

Key words : type 2 diabetes, sulfonylureas, glinides, glitazones, biguanides

INTRODUCTION

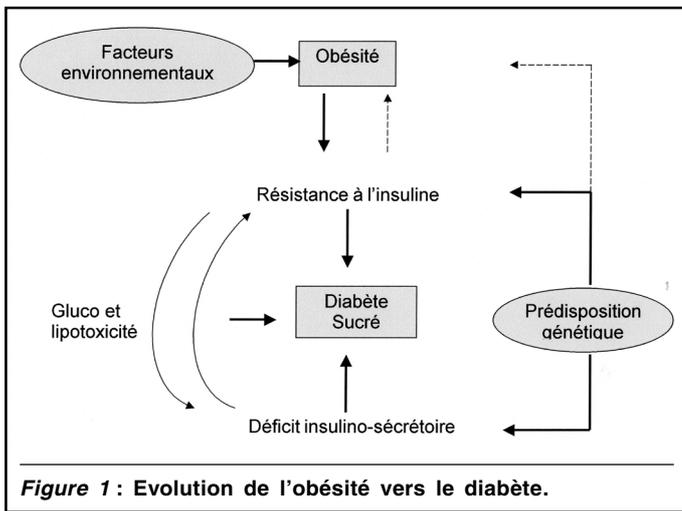
Le diabète de type 2 est une affection métabolique complexe qui résulte à la fois d'une diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas et d'une résistance à l'insuline dans les tissus cibles, entraînant une production inappropriée de glucose par le foie et une utilisation réduite de glucose par les muscles (Figure 1)¹.

La prévention et le traitement du diabète de type 2 sont des priorités de santé publique, puisque cette maladie est devenue la première épidémie non infectieuse du XXI^{ème} siècle. Les raisons principales en

sont l'augmentation de l'âge de la population, la prévalence croissante de l'obésité et la diminution de l'activité physique.

Si le diabète de type 2 est associé à des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), il doit surtout être considéré comme une maladie cardiovasculaire. Comparés aux patients non diabétiques, les patients atteints de diabète de type 2 ont 3 à 5 fois plus de risque de développer un accident cardiovasculaire. 75 % des patients diabétiques décèdent d'infarctus ou d'AVC².

L'étude UKPDS a établi le rôle du traitement in-



tensif de l'hyperglycémie dans la réduction des complications microvasculaires du diabète de type 2, mais n'a pas montré un effet aussi important sur les complications macrovasculaires. Cette constatation suggère que celles-ci doivent être combattues par la prise en charge globale des facteurs de risque (HTA, hyperlipidémie, tabagisme, etc.) en plus du contrôle du diabète³. L'étude UKPDS propose que le traitement devrait viser à obtenir une hémoglobine glycosylée de 7 %, ce que reprennent les recommandations internationales (Tableau 1).

Le dosage de l'HbA_{1c} reste une mesure délicate qui peut varier d'un laboratoire à l'autre. Il est donc important d'utiliser la même méthode si l'on veut suivre l'évolution de la qualité du contrôle métabolique.

Tableau 1 : Objectifs du contrôle glycémique. (d'après les recommandations de l'ADA 2002¹).

	Objectifs
Glycémie préprandiale	90-130 mg/dl
Glycémie postprandiale maximale	< 180 mg/dl
Glycémie au coucher	110-150 mg/dl
HbA _{1c}	< 7 %

TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX

Le traitement du diabète de type 2 repose d'abord sur des modifications du style de vie (régime, perte de poids et exercice physique) et sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire associés.

Alimentation

Des **modifications nutritionnelles** peuvent améliorer de nombreux aspects du diabète de type 2.

Le conseil principal est de réduire les calories afin d'amener à une diminution du poids. L'amélioration du contrôle glycémique induite par la perte de poids est associée avec une réduction de l'insulinorésistance et une augmentation de la sensibilité des cellules bêta à répondre par une sécrétion d'insuline adaptée à la glycémie⁴.

Exercice

L'exercice régulier est bénéfique dans le diabète de type 2 ; il améliore le contrôle glycémique grâce à une augmentation de la sensibilité à l'insuline. De plus, la pratique de l'exercice physique associé à des conseils diététiques retarde la progression de l'état prédiabétique vers le diabète avéré.

Lorsque les mesures précédentes n'apportent pas un contrôle suffisant de la glycémie, l'introduction d'un **hypoglycémiant oral** s'avère nécessaire.

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Il y a actuellement 5 options thérapeutiques principales dans le diabète de type 2 :

- 1° Augmenter la sécrétion d'insuline avec les sulfonylurées ou les glinides.
- 2° Augmenter la sensibilité à l'insuline avec un biguanide ou une thiazolidinedione (glitazone).
- 3° Modifier l'absorption intestinale d'hydrates de carbone par un inhibiteur de l'alpha-glucosidase ou l'absorption des graisses avec un inhibiteur de la lipase.
- 4° Associer ces médicaments ou utiliser de nouveaux agents thérapeutiques.
- 5° Administrer de l'insuline exogène.

Augmenter la sécrétion d'insuline avec les sulfonylurées ou les glinides

Les sulfonylurées

Les sulfonylurées sont les médicaments les plus utilisés pour le traitement du diabète de type 2. Le récepteur aux sulfonylurées est une composante du canal ATP dépendant du potassium dans les cellules bêta. La liaison des sulfonylurées conduit à l'inhibition de ces canaux qui modifie le potentiel de repos de la cellule, induisant un influx de calcium et une stimulation de la sécrétion d'insuline. Les sulfonylurées sont donc uniquement utiles chez les patients qui ont encore une fonction résiduelle bêta. Les sulfonylurées peuvent aussi avoir des effets extra-pancréatiques sur les récepteurs à insuline, mais l'importance clinique de cet effet est minime⁵.

Les sulfonylurées de seconde génération ont des caractéristiques structurales qui leur permettent d'être administrées à des doses plus basses que les sulfonylurées de première génération. Les différences d'absorption et de métabolisme de ces médicaments expliquent des temps de demi-vie variables (Tableau 2)⁶. Une nouvelle forme galénique (matrice hydrophile) modifie la biodisponibilité du glicazide, ce qui permet une libération lente du produit actif et une prise unique quotidienne.

Le glimepiride (Amarylle®) a une biodisponibilité particulière : comme sa demi-vie est de plus de 24 heures, il peut être administré en prise unique, ce qui améliore l'observance. De plus, il n'y a pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale modérée, ni d'ac-

Tableau 2 : Tableau comparatif des antidiabétiques oraux disponibles en Belgique.

Nom générique	Nom déposé	Dosage/ comprimé	Mode d'action	Durée d'action	Posologie mg/j	Prises	Effets secondaires
Sulfonylurées							
Chlorpropamide	Diabinese®	250 mg	Augmentation sécrétion d'insuline	60-72 h	125-500	1	Hypoglycémie et prise de poids
Glibenclamide	Daonil®	5 mg		16-24 h	2,5-20	1-2	
	Euglucon®	5 mg					
Glicazide	Diamicon®	80 mg		12-24 h	40-240	1-2	
Glipizide	Glibenèse®	5 mg		12-24 h	2,5-20	1-2	
	Minidiab®	5 mg					
Gliquidone	Glurenorm®	30 mg		3 à 6 h	30-120	2-3	
Glimepiride	Amaryl®	2 mg	> 24 h	1-8	1		
Glinides							
Répaglinide	Novonorm®	0,5 - 1 et 2 mg	Augmentation sécrétion d'insuline (rapide et brève)		1,5-16	1 repas = 1 prise	Hypoglycémie et prise de poids (modérée)
Biguanides							
Metformine	Glucophage®	500 et 850 mg	Diminution néoglycogénèse et augmentation sensibilité insuline	4 h	500-2.550	3	Troubles gastro-intestinaux (précautions pour acidose lactique)
Thiazolidinediones ou glitazones							
Rosiglitazone	Avandia®	8 mg	Augmentation sensibilité insuline	4 h	4-8	1-2	Oedèmes Prise de poids Prudence hépatique
Pioglitazone	Actos®	15 et 30 mg		16-24 h	15-45	1-2	
Inhibiteur alpha-glucosidase							
Acarbose	Glucobay®	50 et 100 mg	Ralentissement d'absorption des glucides		300	3	Troubles digestifs

cumulation chez le sujet âgé.

Les sulfonylurées peuvent être utilisées en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents hypoglycémisants. Le choix des sulfonylurées est principalement dépendant de leur coût et de leur biodisponibilité puisque leurs effets sont quasiment semblables.

Les sulfonylurées sont généralement bien tolérées mais l'hypoglycémie reste l'effet secondaire principal. Elle est plus fréquente avec les sulfonylurées de longue durée d'action. Les patients doivent être prévenus des situations dans lesquelles l'hypoglycémie peut survenir : après un exercice ou un repas oublié, quand la dose du médicament est trop haute, chez les patients mal nourris ou qui abusent de l'alcool, chez les patients avec une insuffisance rénale ou cardiaque, en association avec des salicylates, d'autres sulfamidés, des fibrates ou la warfarine, etc.

Les sulfamidés hypoglycémisants entraînent souvent une prise de poids modérée qui doit être combattue par une vigilance nutritionnelle accrue.

Les glitinides (ou glinides)

Ce sont des médicaments hypoglycémisants, de très courte durée d'action, utilisés soit seuls, soit en combinaison. Ils sont différents structurellement des sulfonylurées, mais agissent sur le même récepteur au niveau d'un site différent. Ils se fixent avec une très grande affinité et

se détachent très rapidement de leur liaison. Ceci explique qu'ils stimulent plus vite la sécrétion d'insuline pendant un temps plus court⁷.

Le repaglinide (Novonorm®) est un nouveau médicament de cette classe. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec la metformine ou avec l'insuline.

Le traitement de départ recommandé est de 0,5 mg de repaglinide avant chaque repas. La dose maximum est de 4 mg par repas, mais la prise doit être omise si le repas est sauté. La posologie recommandée peut se résumer ainsi : une dose – un repas. Le nateglinide (Starlix®) va bientôt être introduit en Belgique.

Un des avantages des glinides est de mieux contrôler la glycémie postprandiale, qui pourrait être un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Cependant, cette notion est essentiellement épidémiologique : il n'y a pas d'étude randomisée prospective qui le prouve. Si cette donnée était vérifiée, divers moyens pourraient être proposés en plus des glinides pour contrôler mieux la glycémie postprandiale (le fractionnement des repas, l'acarbose et les analogues ultra-rapides de l'insuline)⁶.

Plusieurs études ont montré que les glinides sont aussi efficaces sur le contrôle de la glycémie que les sulfamidés hypoglycémisants et la metformine, mais on ne dispose toutefois d'aucune donnée quant à leurs effets à long terme sur les complications micro- et macrovasculaires.

L'hypoglycémie et le gain de poids sont observés moins fréquemment qu'avec les sulfamidés hypoglycémisants classiques. De plus, étant donné leur faible élimination biliaire, les glinides peuvent être utilisés chez des patients qui présentent une diminution modérée de la fonction rénale. Mais leur utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique et en présence d'inhibiteur du cytochrome P450 3A4 (kétoconazole, erythromycine, etc.).

Augmenter la sensibilité à l'insuline avec un biguanide ou une thiazolidinédione

Les biguanides

La metformine (Glucophage®) est le seul biguanide qui est actuellement disponible. Elle agit principalement en augmentant l'action de l'insuline et en diminuant ainsi la production hépatique de glucose. Elle exerce aussi un effet anti-lipolytique qui diminue la concentration d'acides gras libres et réduit ainsi la disponibilité de substrat pour la néoglucogénèse⁸. La metformine accroît aussi la captation périphérique de glucose et son utilisation en augmentant d'une part les transporteurs du glucose (GLUT1 et GLUT 4) et d'autre part la synthèse de glycogène.

L'inhibition de la protéine kinase activée par la

MPK ainsi que la réduction de l'activité du récepteur nucléaire SREBP1C semblent être les mécanismes moléculaires par lesquels la metformine abaisse le glucose et les concentrations lipidiques.

La metformine est disponible en comprimés de 500 et 850 mg qui doivent être pris avec les repas. L'escalade thérapeutique se fera progressivement de 500 mg 1 fois par jour avec le repas du soir à 2 x 500 mg au petit-déjeuner et au soir, la dose peut être accrue jusqu'à un maximum de 850 mg 3 x/j.

La metformine sera principalement utilisée chez les patients diabétiques de type 2, obèses puisqu'elle entraîne une réduction modérée du poids. La metformine peut être présente en monothérapie ou en association avec un autre antidiabétique oral ou avec l'insuline. La metformine donnée en combinaison avec les sulfamidés diminue la concentration de glucose plus que chaque médicament seul. En plus de la diminution du poids, la metformine a deux avantages sur les sulfamidés : elle provoque moins d'hypoglycémie et elle a également un effet modeste sur les lipides (diminution des triglycérides, légère réduction du LDL et légère réduction du HDL).

Dans l'étude UKPDS, la metformine est le seul médicament avec lequel une diminution des complications micro- et macrovasculaires, ainsi qu'une réduction de la mortalité totale et de la mortalité liée au diabète ont été observées⁹.

Les effets secondaires les plus fréquents sont gastro-intestinaux, incluant un goût métallique dans la bouche, de l'anorexie, des nausées, des troubles intestinaux et de la diarrhée. Ces symptômes sont généralement modérés, transitoires et réversibles. La metformine réduit également l'absorption intestinale de vitamine B12 chez 20 % des patients.

Le problème le plus grave est l'acidose lactique, qui peut être fatale dans la moitié des cas, mais qui est très rare (9/100.000 personnes/année) si les précautions d'usage sont respectées^{6,8}. Elle ne doit pas être donnée chez les patients âgés de plus de 80 ans ou chez les patients avec une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque. La metformine doit être évitée lors d'une affection aiguë (infarctus du myocarde, septicémie, etc.). Elle doit être arrêtée 2 voire 3 jours avant une intervention chirurgicale ou avant un examen radiologique avec injection de produit de contraste. La raison de cette recommandation est d'éviter que des concentrations élevées de metformine s'accumulent chez des patients qui pourraient développer une insuffisance rénale aiguë induite par le produit de contraste.

Les thiazolidinédiones ou glitazones

Les glitazones constituent une nouvelle classe d'hypoglycémisants oraux actuellement représentés par la rosiglitazone (Avandia®) et la pioglitazone (Actos®). La troglitazone fut la première de cette famille à être commercialisée, mais a été retirée du marché en rai-

son d'effets secondaires hépatiques sévères.

Ces médicaments agissent en stimulant les récepteurs nucléaires PPAR γ . Ils induisent un stockage plus efficace des acides gras libres dans le tissu adipeux. Des lors, il y a moins d'acides gras libres libérés dans le sang. Cette diminution des acides gras libres entraîne trois conséquences : une diminution de la néoglucogenèse hépatique, une augmentation de l'action de l'insuline au niveau des muscles, du foie et du tissu adipeux avec un accroissement de la captation périphérique de glucose et au niveau du pancréas, une amélioration de la fonction des cellules β (par réduction de la lipotoxicité)^{10,11}.

Les thiazolidinediones accroissent aussi la sensibilité d'insuline dans le muscle squelettique des patients diabétiques de type 2, en facilitant l'activité du transporteur du glucose (GLUT 4) et en accroissant la synthèse de glycogène musculaire et l'oxydation de glucose. Tous ces effets métaboliques prennent 3 à 4 semaines pour se développer.

La rosiglitazone et la pioglitazone ont des effets semblables sur le contrôle glycémique, mais leurs effets sur les lipides pourraient être légèrement différents. Le cholestérol total et le LDL sont plus diminués avec la pioglitazone qu'avec la rosiglitazone mais la rosiglitazone accroît davantage le HDL et déplace les LDL denses vers des LDL plus larges (moins oxydables). De plus, les glitazones ont des effets favorables sur les phénomènes d'inflammation de la paroi artérielle et sur des étapes cruciales de l'athérogenèse.

La rosiglitazone et la pioglitazone semblent exercer un effet hypoglycémiant comparable à ceux des sulfamidés hypoglycémiant et de la metformine. Des études sont en cours pour tester leurs effets à long terme sur la mortalité, la morbidité et les complications du diabète. Les glitazones ne sont indiquées qu'en association à la metformine chez les patients obèses, ou à un sulfamidé hypoglycémiant en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine et ce chez des patients insuffisamment contrôlés par un antidiabétique oral à sa dose maximale (Tableau 3). L'association des glitazones avec l'insuline semble logique, mais des études de post-marketing ont montré que la combinaison de rosiglitazone et d'insuline, entraînait un risque accru de décompensation cardiaque, suggérant que l'utilisation de cette combinaison doit être limitée voire contre-indiquée.

La rosiglitazone et la pioglitazone n'ont pas été associées avec une toxicité hépatique dans les essais cliniques comprenant plusieurs milliers de patients. Cependant, une toxicité hépatique a été rapportée chez quelques rares patients après commercialisation. Il est donc recommandé de suivre les enzymes hépatiques tous les 2 mois¹².

L'autre effet secondaire important est le gain de poids qui est dose-dépendant : il est causé à la fois par la prolifération d'adipocytes et par la redistribution des

Tableau 3 : Remboursement et indications des glitazones.

- Si HbA_{1c} > 125 % de la normale malgré un traitement de > 3 mois par Glucophage ou par sulfamidé à la posologie maximale usuelle.
- Avec Glucophage si BMI > 27 kg/m².
- Avec sulfamidé, si Glucophage n'est pas toléré ou est contre-indiqué.
- **Pas indiqué**
 - Si monothérapie.
 - Si insulinothérapie.
 - Si insuffisance hépatique (SGPT > 2,5 x la normale).
 - Si insuffisance cardiaque (NYHA II).
 - Si grossesse.

dépôts de graisse. Cependant, l'augmentation des dépôts de graisse est plus importante dans le tissu sous-cutané que dans le tissu adipocytaire intra-abdominal. Ceci est un élément favorable sur le plan cardiovasculaire, étant donné le caractère métaboliquement dangereux de ces adipocytes intra-péritonéaux (cf. syndrome X). Le gain de poids peut aussi être dû à une rétention d'eau qui peut précipiter une décompensation cardiaque chez des patients présentant une insuffisance cardiaque préalable.

Modifier l'absorption intestinale d'hydrates de carbone par un inhibiteur de l'alpha-glucosidase ou l'absorption des graisses avec un inhibiteur de lipase

Inhibiteur de l'alpha-glucosidase (acarbose)

L'acarbose (Glucobay®) ralentit l'absorption intestinale des hydrates de carbone et diminue aussi l'hyperglycémie postprandiale, mais son effet sur le contrôle glycémique est modéré par rapport aux autres hypoglycémiant oraux. Il peut être éventuellement utilisé en association. Son utilisation est plus répandue pour contrôler les hypoglycémies fonctionnelles postprandiales chez les non diabétiques¹³.

Il possède également des effets indésirables digestifs (flatulences, douleurs abdominales et diarrhée) que l'on peut réduire en augmentant la dose très lentement.

Inhibiteur de lipase (orlistat)

L'orlistat (Xenical®) qui inhibe les lipases pancréatiques, bloque l'absorption d'environ 30 % des graisses ingérées¹⁴. Chez des patients diabétiques, la perte de poids induite par l'orlistat est associée avec une amélioration du contrôle glycémique. Il ne s'agit cependant que d'un traitement d'appoint dont la place n'est pas claire dans le diabète.

Association de médicaments et nouvelles molécules

- *Une nouvelle présentation médicamenteuse (Glucovance®) associe le glibenclamide et la metformine aux doses respectives de 1,25 mg et 250 mg, 2,50 mg et 500 mg, 5 mg et 500 mg. Il faut*

noter que la biodisponibilité est semblable pour chacune des composantes de ce médicament. La pharmacocinétique de la metformine est inchangée alors que le moment de la concentration maximum de glibenclamide est plus précoce, permettant au traitement d'être pris directement avec les repas. Le traitement doit commencer avec un dosage faible et graduellement la dose doit être accrue en se basant sur l'efficacité et la tolérance. Les tablettes en combinaison offrent l'avantage de diminuer le nombre de prises.

- Une autre association groupant la *rosiglitazone* et la *metformine* (*Avandamet*®) est actuellement testée dans des essais cliniques. Puisque les modes d'action de la metformine et de la glitazone sont différents et que toutes les deux accroissent la sensibilité à l'insuline, il est assez logique de les combiner.
- *Médicaments en investigation*
 - Des **agonistes des PPAR α et γ** sont en cours d'investigation. Ils pourraient avoir à la fois des effets sur les hydrates de carbone et sur les lipides.
 - La **pramlintide** est un analogue de l'amyline qui ralentit la vidange gastrique et réduit l'élévation postprandiale de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 quand elle est administrée en intraveineux ou en sous-cutané.
 - Le **glucagon-like 1 (GLP-1)** est un peptide gastro-intestinal qui stimule la libération d'insuline, inhibe la libération du glucagon et réduit la vidange gastrique. En sous-cutané, il abaisse l'élévation postprandiale du glucose. Comme le GLP-1 a une plus courte demi-vie (moins de 1 minute), son utilité clinique restera limitée. Des analogues du GLP-1 pourraient rendre son usage plus aisé. L'administration orale d'un inhibiteur de la peptidase qui dégrade le GLP-1 est aussi une voie de recherche.

Insulinothérapie

- La première approche est l'insulinothérapie d'appoint : elle peut se faire par une injection d'insuline retard (par exemple 10 U d'Insulatard®) au coucher dans le but d'améliorer la glycémie au lever, de réduire la gluco-toxicité et permettre à nouveau une action plus efficace des sulfonylurées au niveau de la cellule bêta. Cette méthode est simple et elle entraîne moins souvent une prise de poids¹⁵.
- Cependant souvent, des schémas avec deux, trois, voire quatre piqûres d'insuline doivent être utilisés. L'utilisation du stylo injectable a simplifié le traitement, ainsi que les mélanges préparés d'insuline lente et rapide.
- L'insuline peut être associée avec les comprimés. La metformine est souvent un bon choix puisqu'elle accroît l'insulino-sensibilité et réduit un peu la prise de poids induite par l'insulinothérapie. La position des sulfamides hypoglycémiant dans ces combinaisons est moins évidente¹⁶.

STRATEGIE (FIGURE 2)

La prise en charge des patients diabétiques de type 2 repose sur l'équilibre nutritionnel et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire. Lorsque ces mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, un **traitement médicamenteux** s'avère nécessaire.

La **metformine** est le médicament de premier choix, surtout chez les patients obèses, pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indications. C'est le seul produit pour lequel un effet favorable a été observé sur les complications micro- et macrovasculaires, ainsi que sur la mortalité (étude UKPDS).

Les **sulfamidés hypoglycémiant** sont indiqués chez le diabétique non obèse, mais la prise de poids et les hypoglycémies sont des complications fréquentes.

Les **glinides** peuvent être utiles chez des patients qui ont des heures de repas irrégulières pour stimuler rapidement la sécrétion d'insuline.

L'**association de metformine et de sulfamidés ou de glinides** est souvent nécessaire pour améliorer la situation métabolique.

Les **glitazones** sont intéressantes dans le diabète de type 2 mais leur position n'est pas encore claire, faute d'études à long terme.

Enfin, l'**association de glitazones et de metformine ou de sulfamidés hypoglycémiant** sera envisagée si l'association metformine – sulfamidés n'apporte pas de contrôle suffisant de la glycémie ou en cas d'intolérance à l'un de ceux-ci.

Après une réponse initiale favorable au traitement oral, les **échecs secondaires** surviennent à un taux de 5 à 10 % par an. L'étude UKPDS a montré que 50 % des patients bien contrôlés avec un seul médicament, requièrent l'addition d'un second médicament après 3 ans et après 9 ans, 75 % des patients nécessitaient une polythérapie pour atteindre l'hémoglobine glycosylée cible¹⁷.

Parmi les facteurs qui contribuent au mauvais contrôle glycémique, il faut noter :

- la diminution de l'observance ;
- la progression du processus pathologique du diabète de type 2 ;
- une maladie intercurrente ou l'ingestion de médicaments qui peuvent accroître la résistance à l'insuline.

L'**insulinothérapie** doit alors être utilisée. Mais il n'est probablement pas raisonnable de la commencer tard, à un moment où les complications micro- et macrovasculaires sont présentes. Un traitement plus précoce devrait sans doute être proposé. De plus, dans certains cas, un traitement intensif à l'insuline permet parfois une bonne récupération de la cellule β par réduction de la glucotoxicité. Cet effet est néanmoins

ATTITUDE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

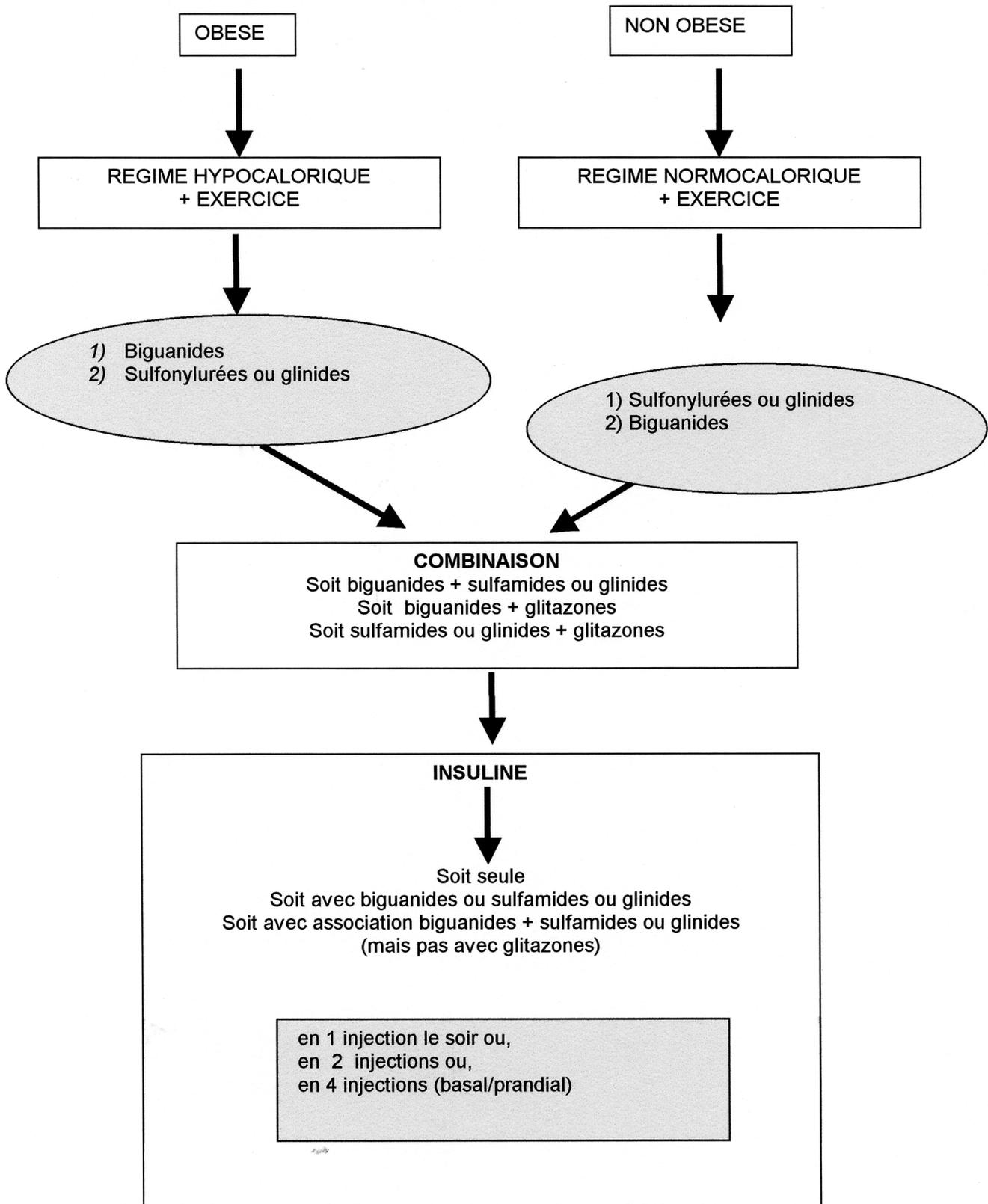


Figure 2 : Attitude thérapeutique dans le diabète de type 2.

souvent transitoire¹⁸.

CONCLUSION

Malgré des progrès médicamenteux évidents, le traitement du diabète de type 2 continue de poser de nombreuses questions aux cliniciens.

En cas de contrôle insuffisant, faut-il augmenter au maximum la dose de l'antidiabétique oral ? Faut-il changer de traitement ? Faut-il les associer ? Quand passer à l'insuline ? Avec quel schéma ?

L'ensemble des choix stratégiques repose plus sur l'empirisme que sur des études validées par les critères de l'EBM. Il serait pourtant très judicieux d'améliorer l'approche thérapeutique du diabète de type 2 en l'appuyant sur l'évidence de preuves scientifiques⁶.

Enfin, devant la perspective d'assister dans les années qui viennent à une expansion de nouveaux cas de diabète, la prévention primaire du diabète par la lutte contre l'obésité doit constituer une stratégie prioritaire en termes de santé publique¹⁹.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1595-607
2. Panzram G : Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987 ; 30 : 123-31
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53
4. American Diabetes Association : Clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002 (Suppl 1) : 533-41
5. Groop L : Sulphonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992 ; 15 : 737-54
6. Nathan DM : Initial Management of glycemia in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1342-9
7. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H et al : Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998 ; 47 : 345-51
8. Cusi K, DeFronzo RA : Metformin : a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998 ; 6 : 89-131
9. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 ; 352 : 854-65
10. Olefsky JM : Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 467-72
11. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ et al : Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 376-80
12. Ducobu J, Sternon J : Les glitazones. *Rev Med Brux* 2000 ; 21 : 441-6
13. Coniff R, Krol A : Acarbose : A review of US clinical experience. *Clint Ther* 1997 ; 19 : 16-26
14. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal I : The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia : a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 ; 25 : 1713-21
15. Cusi K, Cunningham GR, Comstock JP : Safety and efficacy of normalizing fasting glucose with bedtime NPH insulin alone in NIDDM. *Diabetes Care* 1995 ; 18 : 843-51
16. Nathan DM : Insulin treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. In : Porte D, Sherwin R, eds. *Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus*. 6th ed. New York, Mc Graw-Hill, 2002 : 515-22
17. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR : Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus : progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999 ; 281 : 2005-12
18. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E : Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1353-6
19. American diabetes Association and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases : The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 742-9

Correspondance et tirés à part :

J. DUCOBU
C.H.U. Tivoli
Service de Médecine Interne
Avenue Max Buset 34
7100 La Louvière

Travail reçu le 22 mai 2003 ; accepté dans sa version définitive le 23 juin 2003.