

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 : que devez-vous savoir?



Le diabète de type 2 est une maladie chronique et progressive dont l'incidence va en augmentant. Il n'existe pas de traitement curatif. Le seul traitement consiste à maîtriser l'hyperglycémie qui caractérise le diabète. Lorsque l'approche non pharmacologique (maîtrise du poids par l'alimentation et l'activité physique, arrêt du tabagisme, etc.) est inadéquate, il faut avoir recours à la médication.

Par André Nadeau, M.D.

Le nombre de médicaments offerts s'est accru au cours des dernières années et d'autres sont en développement, témoin des limites de ceux déjà existants.

Cet article a pour but de revoir :

1. Quand il faut débiter un traitement pharmacologique chez un sujet avec diabète de type 2.
2. Comment sélectionner un ou plusieurs agents oraux.
3. Quand et comment introduire l'insuline.

Même si cet article est surtout axé sur le traitement du diabète, il convient d'en rappeler la physiopathogénie si l'on veut mieux comprendre la place des différents agents thérapeutiques actuellement offerts.

Le **D^r Nadeau** est professeur de médecine, Université Laval, et endocrinologue, Centre hospitalier de l'Université Laval du Centre hospitalier universitaire de Québec, Québec.

La physiopathogénie du diabète

La physiopathogénie du diabète de type 2 est complexe et encore mal connue, reposant à la fois sur des anomalies génétiques (encore mal identifiées) et des phénomènes dits d'environnement (obésité, sédentarité, prise de certains médicaments, etc.).

La glycémie d'une personne dépend en bonne partie du niveau d'insuline en circulation et de la façon dont son organisme réagit. La glycémie trop élevée observée chez une personne avec diabète de type 2 s'explique donc par une sécrétion insulinaire insuffisante pour ses besoins.

Ceci a conduit à l'énoncé suivant dans les *Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada* : « Le diabète de type 2 comporte une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline, l'une ou l'autre pouvant prédominer à un degré variable ».

Le diabète de type 2

En bref : Le diabète de type 2

- La glycémie d'une personne dépend en bonne partie du niveau d'insuline en circulation et de la façon dont son organisme réagit.
- Bien que le diabète de type 2 soit une maladie hétérogène, il semble bien que, dans la majorité des cas, la résistance à l'insuline soit le premier indice d'une anomalie dans l'homéostasie du glucose.
- Trois sites sont plus particulièrement les cibles de l'effet de l'insuline sur le métabolisme glucidique, et donc susceptibles de contribuer au phénomène de résistance à l'insuline : le muscle, le foie et le tissu adipeux.
- Une bonne connaissance des mécanismes d'action des médicaments, de leurs effets pharmacologiques et autres ainsi que de leurs effets indésirables et/ou contre-indications permettent de faire un choix éclairé.

Bien que le diabète de type 2 soit une maladie hétérogène, il semble bien que, dans la majorité des cas, la résistance à l'insuline soit le premier indice d'une anomalie dans l'homéostasie du glucose. Cette résistance à l'insuline n'entraîne pas d'intolérance au glucose tant et aussi longtemps qu'elle est compensée par une sécrétion insulinaire accrue. En fait, ce n'est que lorsque la sécrétion insulinaire n'arrive plus à compenser la résistance à l'insuline que l'intolérance au glucose apparaît, avec une évolution progressive vers le diabète.

Le mécanisme par lequel le pancréas s'épuise demeure inconnu, mais il semble qu'une atteinte plus anatomique et irréversible (manifestée par des dépôts d'amyloïde) puisse être précédée d'une atteinte plutôt fonctionnelle et réversible, appelée glucotoxicité, qui peut être corrigée par la maîtrise de l'hyperglycémie. Ceci est important à connaître car on peut renverser ce processus en corrigeant la glycémie, quelle que soit la façon utilisée. Il est à noter qu'il existe également une glucotoxicité dans les tissus captant le glucose, et qu'elle contribue aussi à l'insulinorésistance.

Trois sites sont plus particulièrement les cibles de l'effet de l'insuline sur le métabolisme glucidique, et donc susceptibles de contribuer au phénomène de résistance à l'insuline : le muscle, le foie et le tissu adipeux.

Pour ce qui est du muscle, l'insuline agit sur la synthèse du glycogène et sur l'oxydation du glucose. Cependant, c'est davantage le travail musculaire que l'insuline qui augmente l'oxydation du glucose. Il semble bien que la diminution de la captation du glucose par le muscle squelettique et sa conversion en glycogène soit un élément majeur du processus de résistance à l'insuline.

En ce qui concerne le foie, l'insuline agit aussi en favorisant la synthèse du glycogène. Elle a également pour effet de diminuer la production de glucose, ce que l'on perçoit davantage à jeun. C'est la diminution dans la capacité de l'insuline à freiner la production hépatique de glucose qui caractérise la résistance à l'insuline du foie.

En ce qui a trait au tissu adipeux, l'insuline a un double rôle complémentaire : elle augmente la lipogenèse et elle diminue la lipolyse. Une diminution de la capacité de l'insuline à réduire la lipolyse entraîne une augmentation des acides gras libres en circulation, et ceci a un impact négatif tant sur l'effet de l'insuline dans le muscle que sur la fonction des cellules sécrétant l'insuline.

En résumé, sur le plan métabolique, la résistance à l'insuline se caractérise principalement par une diminution de la captation du glucose par le muscle, une augmentation de la production de glucose par le foie et une augmentation de la libération des acides gras libres par le tissu adipeux. Le diabète de type 2 apparaît lorsque le pancréas n'arrive plus à sécréter suffisamment d'insuline pour compenser cette résistance.

Il existe également certains cas, beaucoup plus rares, de diabète de type 2 dont la principale anomalie est une atteinte des cellules du pancréas qui fabriquent l'insuline, ceci représentant plutôt une forme tardive de diabète de type 1, aussi appelé LADA (*Late Autoimmune Diabetes in the Adult*).

Le diabète de type 2

Tableau 1

Les niveaux de maîtrise du diabète

	Idéale (normale)	Optimale (cible)	Sous-optimale (intervention possible)	Inadéquate (intervention requise)
HbA _{1c} (% de la limite supérieure)	≤ 100	≤ 115	116 à 140	> 140
Glycémie à jeun et avant le repas (mmol/L)	3,8 à 6,1	4 à 7	7,1 à 10	> 10
Glycémie 1 h à 2 h après le repas (mmol/L)	4,4 à 7	5 à 11	11,1 à 14	> 14

HbA_{1c} : mesure de l'hémoglobine glyquée.

Adapté de : *Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada.*

Les buts du traitement

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui a pour conséquence d'entraîner des complications spécifiques (microvasculaires), en plus d'accélérer le processus d'atteinte macrovasculaire.

Des études prospectives ont démontré qu'il est possible de retarder sinon de prévenir l'apparition des complications du diabète.

Les *Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada* de l'Association canadienne du diabète ont défini le niveau de maîtrise du diabète selon les trois paramètres présentés au tableau 1.



VIOXX® (rofécoxib)

VIOXX® est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des coxibs indiqué pour le traitement des signes et des symptômes aigus et chroniques de l'arthrose, pour le soulagement de la douleur chez les adultes et pour le traitement de la dysménorrhée primaire.

Il faut tenir compte des mises en garde et des précautions générales concernant les AINS lorsqu'on prescrit VIOXX®. Renseignements d'ordonnances fournis sur demande.

® Marques déposées de Merck & Co., Inc., utilisées sous licence.

MERCK FROSST
Découvrir toujours plus.
Vivre toujours mieux.

MERCK FROSST CANADA LTÉE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL (QUÉBEC) H9R 4P8

CCPP

VOX-02-CDN-34410500-JA-F

Le diabète de type 2

De plus, on y décrit une approche de traitement en 5 étapes :

1. Traitement non pharmacologique (diète, exercice, arrêt du tabac)
2. Monothérapie
3. Thérapie combinée
4. Ajout d'insuline en soirée
5. Passage à l'insuline

Règle générale, on suggère de commencer à l'étape 1 et de progresser d'une étape aux 2 à 4 mois si la maîtrise est « sous-optimale » ou surtout « inadéquate ».

Les antidiabétiques oraux

Au cours des derniers mois, la liste des médicaments antidiabétiques oraux (ou antihyperglycémiant oraux, le terme « hypoglycémiant » ne s'appliquant pas à tous les agents) s'est allongée avec l'arrivée de nouveaux agents et même de nouvelles classes pharmaceutiques.

Les médicaments actuellement offerts agissent de façons diverses et souvent complémentaires. Il n'existe pas encore de guide qui nous indique quel médicament choisir. Cependant, une bonne connaissance de leurs mécanismes d'action, de leurs effets pharmacologiques et autres ainsi que de leurs effets indésirables et/ou contre-indications permettent de faire un choix éclairé.

Les sulfonylurées

Il s'agit de la classe la plus ancienne d'antidiabétiques oraux. On retrouve des agents dits de première génération (tolbutamide, chlorpropamide) et de deuxième génération (glyburide, gliclazide). Récemment, un nouvel agent, le glimépiride, a été introduit au Canada.

Ces agents stimulent la sécrétion d'insuline en fermant un canal potassique au niveau des cellules bêta du pancréas. Ces agents ne stimulent pas la synthèse de l'insuline. On commence à craindre qu'avec le temps, ils entraînent la « défaillance » des cellules bêta. Ils peuvent causer un gain de poids (surtout causé par le glyburide). Le principal danger est l'hypoglycémie (surtout causée par le glyburide).

Les autres sécrétagogues de l'insuline

Deux agents chimiquement non apparentés aux sulfonylurées sont également offerts pour stimuler la sécrétion de l'insuline. La répaglinide a une action rapide et de courte durée. Elle se prend avec les repas et vise à corriger surtout l'hyperglycémie postprandiale. Elle peut causer de l'hypoglycémie. La natéglinide, récemment introduit au Canada, est aussi un sécrétagogue de l'insuline non apparentée aux sulfonylurées, bien qu'agissant aussi sur les canaux potassiques. Son action est très rapide et de courte durée.

Les biguanides

Ces médicaments agissent principalement sur le foie en réduisant la production hépatique de glucose. Ils agissent également un peu au niveau des muscles. Ils potentialisent l'insuline, réduisant du même coup légèrement la résistance à l'insuline. Le seul agent offert au Canada est la metformine. Cet agent est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Il cause assez souvent des effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée surtout) et il est utile de l'introduire de façon progressive. Il ne cause pas d'hypoglycémie ni de gain de poids.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Ces agents retardent la transformation de l'amidon et d'autres hydrates de carbone complexes en glucose au niveau de l'intestin, diminuant ainsi l'hyperglycémie postprandiale. Le seul agent offert au Canada est l'acarbose. Ces agents causent des effets indésirables gastro-intestinaux (flatulence surtout) qui peuvent être atténués en augmentant la dose de façon lente et progressive. Ils doivent être pris au début de chaque repas (« avec la première bouchée »). Ils ne causent pas d'hypoglycémie ni de prise de poids.

Les thiazolidinediones

Ces médicaments antidiabétiques agissent principalement au niveau des muscles, mais aussi un peu sur le foie, pour réduire la résistance à l'insuline. La captation du glucose par le muscle est accrue et la production hépatique de glucose est réduite. Une partie de leur effet s'explique aussi par la diminution de la lipolyse et du taux des acides gras libres qui en résulte.

Les agents actuellement offerts au Canada sont la rosiglitazone et la pioglitazone. Ces agents ne causent pas d'hypoglycémie. Les principaux effets indésirables sont la prise de poids et de la rétention d'eau (œdème, baisse de l'hématocrite). Ils doivent être utilisés avec une très grande prudence en cas d'insuffisance cardiaque. Leur effet se fait par la stimulation de l'expression de certains gènes qui favorisent le métabolisme glucidique, à la suite de leur liaison à des PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*). Il est important de savoir que leur effet se produit lentement (début après quelques jours, maximum après quelques semaines à quelques mois). Ils ont des effets bénéfiques sur les lipides, amenant principalement une diminution des triglycérides et une augmentation du cholestérol HDL, deux des anomalies souvent associées au syndrome d'insulino-résistance.

Les choix de l'agent en monothérapie

Les *Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada* ont été publiées en 1998 alors qu'il n'y avait que 3 classes de médicaments offerts, soit les sulfonylurées, la metformine et l'acarbose. On recommandait alors d'utiliser une sulfonylurée ou une biguanide en présence d'une glycémie à jeun supérieure à 10 mmol/L.

À la suite de la parution des résultats de la *UK Prospective Diabetes Study*, démontrant une réduction significative du risque relatif

d'infarctus chez les sujets avec excès pondéral (plus de 120 % du poids idéal) traités avec la metformine, la recommandation révisée suivante a été formulée : « On devrait examiner la possibilité de prescrire de la metformine comme traitement de départ aux sujets obèses atteints de diabète de type 2 (Catégorie A, niveau 1) ». Il faut noter que le mot « obèses » désigne ici des gens avec un poids supérieur à 120 % du poids idéal moyen (indice de masse corporelle au-dessus de 23 à 25 kg/m²).

Dans son édition de mars 2002, le *Canadian Journal of Diabetes* a publié des recommandations pour la prévention et pour le traitement de l'hypoglycémie liée au diabète. Une de ces recommandations mentionne que la metformine, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et/ou les thiazolidinediones devraient être considérés avant les sécrétagogues de l'insuline chez les personnes à risque élevé d'hypoglycémie, et ce afin d'éviter toute hypoglycémie inutile.



VIOXX®
(rofecoxib)

VIOXX® est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des coxibs indiqué pour le traitement des signes et des symptômes aigus et chroniques de l'arthrose, pour le soulagement de la douleur chez les adultes et pour le traitement de la dysménorrhée primaire.

Il faut tenir compte des mises en garde et des précautions générales concernant les AINS lorsqu'on prescrit VIOXX®. Renseignements d'ordonnances fournis sur demande.

© Marques déposées de Merck & Co., Inc., utilisées sous licence.

MERCK FROSST
Découvrir toujours plus.
Vivre toujours mieux.

MERCK FROSST CANADA LTÉE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL (QUÉBEC) H9R 4P8

CCPP

VOX-02-CDN-34410500-JA-F

Le diabète de type 2

L'association d'agents

L'expérience démontre que l'efficacité des antidiabétiques oraux tend à s'estomper avec le temps.

Compte tenu que le diabète de type 2 est généralement causé par plusieurs anomalies, il est logique d'associer des médicaments ayant des modes d'action différents et complémentaires.

Règle générale, en présence d'une maîtrise insuffisante, il faut ajouter plutôt que substituer.

Souvent, il peut être utile de commencer une association médicamenteuse sans se rendre à la posologie maximale de chaque agent, afin de diminuer les effets indésirables potentiels.

L'ajout d'insuline

Le diabète de type 2 peut être maîtrisé pendant quelques années avec des doses (habituellement progressives) d'un agent, puis de plusieurs agents antidiabétiques oraux. Lorsque ceux-ci ne permettent pas d'atteindre la cible visée, l'emploi d'insuline devient nécessaire. Depuis quelques années, l'ajout d'insuline à action intermédiaire en soirée s'est avéré efficace dans bien des cas pour normaliser la glycémie du matin, avec maîtrise adéquate le reste de la journée avec les antidiabétiques oraux. Cette approche comporte les avantages suivants :

Métaboliques

- Diminue la glycémie.
- Réduit la production hépatique de glucose.
- Diminue le taux des acides gras libres.
- Peut réduire le « phénomène de l'aube ».

Pratiques

- Enseignement plus facile.
- Ne nécessite pas de mélanges.
- Commence en mode ambulatoire.
- Entraîne une compliance plus facile.
- Procure un meilleur effet psychologique.
- Nécessite une quantité moindre d'insuline.

Une façon pratique de débiter consiste à prescrire une

dose de départ de 6 à 8 unités (patient non obèse) ou de 10 à 12 unités (patient obèse) et à augmenter la dose de 2 unités aux 3 jours si les glycémies à jeun sont supérieures à 7,0 pendant 3 jours consécutifs.

Il est important de continuer à surveiller les glycémies pendant la journée.

Dans certains cas, la glycémie s'abaisse trop le jour. Il faut alors réduire la dose de l'agent antidiabétique oral stimulant la sécrétion d'insuline.

Dans d'autres cas, la glycémie continue à monter pendant la journée et il faut alors ajouter de l'insuline le matin.

Dans d'autres cas, c'est surtout la glycémie de fin de soirée qui demeure élevée. L'utilisation d'insuline avant le souper (prémélange 30/70 ou Mix 25 de préférence) peut donner alors de meilleurs résultats que l'utilisation d'insuline à action intermédiaire en soirée.

L'insuline et les antidiabétiques oraux

Lorsque la capacité de sécrétion du pancréas est nulle ou presque nulle (ceci peut se démontrer par la mesure du C-peptide), il n'y a pas d'intérêt à ajouter un agent sécrétagogue de l'insuline au traitement à l'insuline.

Cependant, l'état de résistance à l'insuline associé au diabète de type 2 est encore présent même lorsque le pancréas est défaillant.

L'efficacité d'association de la metformine comme agent potentialisateur de l'insuline a été démontré dans le diabète de type 2 ; en plus d'obtenir un meilleur taux d'HbA_{1c}, on a pu utiliser des doses moindres d'insuline et observer une meilleure maîtrise du poids. Un effet bénéfique avec les thiazolidinediones est aussi possible (peu d'études) mais aux dépens d'un certain gain de poids. Les autres types de combinaisons possibles sont revus par Yki-Järvinen dans *Diabetes Care*.

Le diabète de type 2

Conclusion

Bien traiter le diabète est un objectif important mais difficile, dû au caractère progressif de cette maladie. Pour ce faire, il faut fixer les objectifs à atteindre et choisir les bons « outils ». La liste de ceux-ci s'allonge. Bien les choisir nécessite une bonne connaissance de la physiologie du diabète de type 2 et des modes d'action respectifs des agents antidiabétiques.

Bien que cet article était axé surtout sur la maîtrise de la glycémie, on ne saurait trop insister sur le fait que bien traiter un diabétique signifie qu'en plus de traiter sa « glycémie », il faut s'occuper des autres facteurs de risque qui sont souvent associés à la maladie: hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité, tabagisme, etc. *Clin*

Références

1. Meltzer, S, et coll. : Lignes directrices de pratique clinique 1998 pour le traitement du diabète au Canada. CMAJ 159(suppl 8):S1, 1998.
2. Forum : Le diabète de type 2 : quoi de neuf? *Un supplément de l'Actualité Médicale*, 20 septembre, 2000.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837, 1998.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854, 1998.
5. Gerstein, H, Hanna, A, Rowe, R, et coll. : CDA position statement regarding the UKPDS and revision of diabetes clinical practice guidelines accounting for the UKPDS results. *Can J Diabetes Care* 123:15, 1999.
6. Yale, JF, Begg, I, Gerstein, H, et coll. : 2001 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Hypoglycemia in Diabetes. *Can J Diabetes* 26:22, 2002.
7. Yki-Järvinen, H : Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24(4):758, 2001.



VIOXX® (rofécoxib)

VIOXX® est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) du groupe des coxibs indiqué pour le traitement des signes et des symptômes aigus et chroniques de l'arthrose, pour le soulagement de la douleur chez les adultes et pour le traitement de la dysménorrhée primaire.

® Marques déposées de Merck & Co., Inc., utilisées sous licence.

MERCK FROSST
Découvrir toujours plus.
Vivre toujours mieux.

MERCK FROSST CANADA LTÉE
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE
DORVAL (QUÉBEC) H9R 4P8

CCPP

Il faut tenir compte des mises en garde et des précautions générales concernant les AINS lorsqu'on prescrit VIOXX®. Renseignements d'ordonnances fournis sur demande.

VOX-02-CDN-34410500-JA-F

