

ACTUALITÉS DANS LE TRAITEMENT POLY-MÉDICAMENTEUX DU DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2

J.P. THISSEN,
M. BUYSSCHAERT

Mots-clefs : diabète sucré de type 2, antidiabétiques oraux, insuline
Correspondance : Pr J.P. Thissen, Service d'Endocrinologie et Nutrition, UCL 5474,
Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

RÉSUMÉ

Le diabète sucré de type 2 est une maladie évolutive. Sa prévention repose essentiellement sur des mesures hygiéno-diététiques. Une fois déclaré, une polythérapie avec des médicaments à point d'impact complémentaire est souvent nécessaire pour obtenir un contrôle glycémique optimal.

L'arsenal thérapeutique s'est élargi ces dernières années par l'apparition de nouvelles classes de médicaments oraux (glinides et glitazones) et de nouveaux analogues de l'insuline (ultra-rapides et ultra-lents). Pour réduire la mortalité due au diabète, l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire doit être traité.

PRÉVENTION DU DIABÈTE SUCRÉ OU TRAITEMENT DU PRÉDIABÈTE

Le diabète sucré de type 2 peut être dépisté (1). Le dépistage du diabète peut s'effectuer indifféremment par la mesure de la glycémie à jeun ou deux heures après une charge glucidique de 75 g de glucose (OGTT).

Ce dépistage doit s'adresser avant tout aux sujets de plus de 45 ans, particulièrement avec surcharge pondérale (IMC > 25 kg/m²) ou distribution androïde du tissu adipeux (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme ou > 88 cm chez la femme) ainsi qu'aux sujets plus jeunes avec surcharge de poids et un autre facteur de risque de diabète (histoire familiale, diabète gestationnel, syndrome X, sédentarité, ovaires micropolykystiques, ethnies à risque) (2).

Le prédiabète est défini comme la présence confirmée d'une glycémie anormale à jeun (entre 110 et 125 mg/dl) et/ou d'une intolérance glucidique (entre 140 et 199 mg/dl deux heures après OGTT) (3). La mise en évidence d'un prédiabète est lourde de conséquences. D'abord, le prédiabète

constitue le facteur de risque le plus important pour l'installation d'un diabète sucré franc. Ensuite, le prédiabète est associé à un risque cardio-vasculaire accru, et ce indépendamment de la coexistence d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Plusieurs études récentes ont montré de façon convaincante que le traitement du prédiabète pouvait retarder l'évolution vers le diabète sucré. Par contre, aucune étude n'a encore investigué si le traitement du prédiabète réduisait le risque cardio-vasculaire. La prévention du diabète sucré se confond dès lors avec le traitement du prédiabète.

Le diabète sucré de type 2 peut être prévenu par des modifications hygiéno-diététiques et des médicaments (4).

Deux études prospectives correctement randomisées et contrôlées (5, 6) montrent qu'une perte de poids modeste (5-10 % en moyenne) maintenue en moyenne trois ans et associée à la pratique régulière d'une activité physique (150 minutes/semaine) prévient la progression vers le diabète sucré (réduction relative de 58 %) chez des sujets d'une cinquantaine d'années avec une

obésité de grade 1 (IMC moyen entre 30 et 35 kg/m²) et un prédiabète. Cette intervention est particulièrement intéressante dans la mesure où elle permet d'améliorer parallèlement d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (hypertension artérielle et dyslipidémie).

Plusieurs approches pharmacologiques peuvent également prévenir le diabète sucré chez les sujets prédiabétiques. L'*orlistat* (Xenical®) est un inhibiteur des lipases digestives qui potentialise la perte pondérale induite par le traitement diététique. Comme l'excès pondéral est la première cause insulino-résistance, il est logique de penser que ce produit peut ralentir l'évolution du diabète sucré. C'est ce que vient de démontrer l'étude Xendos (7). Dans cette étude, l'administration d'*orlistat* pendant quatre ans à des sujets obèses sous traitement diététique a réduit de 37 % le risque de développer un diabète sucré de type 2 (6.2 vs. 9 %). Le degré de prévention est particulièrement impressionnant chez les sujets obèses avec prédiabète (21 % de la population) où la réduction de progression vers le diabète sucré est de 45 % (18.8 % vs. 28.8 %). Outre la prévention du diabète sucré, le traitement à l'*orlistat* est associé à une réduction des autres facteurs de risque cardio-vasculaire (périmètre abdominal, LDL-C, HDL-C, tension artérielle).

La *metformine* (Glucophage®) est une molécule insulinosensibilisante, surtout efficace pour réduire la production hépatique de glucose. Comme la résistance à l'insuline constitue une des premières étapes de l'histoire naturelle du diabète sucré, la *metformine* paraît tout indiquée pour prévenir la progression vers le diabète franc. L'étude « Diabetes Prevention Program », précédemment mentionnée (6), a montré que la *metformine* à la posologie de 2 x 850 mg/j réduit de 31% l'évolution vers le diabète sucré. La réduction de l'incidence du diabète sucré est donc environ deux fois plus marquée sous traitement hygiéno-diététique que sous *metformine*. La *metformine* s'est surtout montrée efficace chez les jeunes (entre 25 et 44 ans) et chez les sujets obèses de grade 2 et au-delà (IMC > 35 kg/m²). Par contre, son action fut décevante chez les sujets âgés (plus de 60 ans) ou sans obésité vraie (IMC < 30 kg/m²).

L'*acarbose* (Glucobay®) est un inhibiteur des α -glucosidases intestinales, qui atténue l'hyperglycémie postprandiale. L'étude STOP-NIDDM a

montré que l'*acarbose* à la posologie de 3 x 100 mg/j pendant trois ans environ réduit de 25 % l'évolution vers le diabète sucré chez des sujets âgés de 55 ans avec une obésité débutante (IMC moyen de 31 kg/m²) et un prédiabète (8). Contrairement à la *metformine*, l'effet protecteur de l'*acarbose* ne semble pas différent selon l'âge et le poids.

Les *thiazolidinediones* ou glitazones, dont les représentants actuels sont la *rosiglitazone* (Avandia®) et la *pioglitazone* (Actos®), sont les insulinosensibilisants surtout efficaces pour stimuler la captation de glucose par le muscle. Une étude (Étude TRIPOD) réalisée chez des femmes hispaniques ayant présenté un diabète gestationnel a montré une réduction de 56 % de l'incidence de diabète sucré au bout de trente mois de prise de *troglitazone* (une glitazone retirée du marché depuis lors en raison de ses effets secondaires hépatiques) (9). L'effet protecteur de cette glitazone sur la progression vers le diabète semble d'ailleurs se maintenir plusieurs mois après son arrêt. D'autres études sont en cours afin de rechercher si les glitazones actuellement commercialisées ralentissent également la progression vers le diabète (Étude DREAM).

Enfin, certaines données (Études CAPPP, HOPE, LIFE) suggèrent que les *inhibiteurs de l'enzyme de conversion* (captopril, Capoten® et ramipril, Tritace®) et antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II (losartan, Loortan® ou Cozaar®) préviennent de façon modeste mais consistante la survenue d'un diabète chez des sujets présentant une hypertension artérielle (10-12). Des études sont en cours pour essayer de confirmer cet effet inattendu de ces molécules, déjà largement utilisées chez le diabétique (Études DREAM et NAVIGATOR).

Les modifications hygiéno-diététiques paraissent donc le traitement de premier choix pour prévenir le diabète sucré de type 2. Le recours systématique à une approche pharmacologique est peut être prématuré. D'abord, l'efficacité du traitement pharmacologique semble plus faible que celle des mesures hygiéno-diététiques qui exercent en sus des effets bénéfiques cardio-vasculaires. De plus, une évaluation du rapport coût-bénéfice de l'utilisation de ces médicaments dans la prévention du diabète n'a pas encore été réalisée. En outre, l'usage de ces médicaments impose, comme pour le traitement du diabète

proprement dit, un respect des contre-indications et un suivi des effets secondaires éventuels, plus lourds à mettre en pratique que les simples mesures hygiéno-diététiques. Enfin, la prévention du diabète ne constitue pas une indication officielle de ces produits, d'où leur absence de remboursement dans cette indication à l'heure actuelle.

TRAITEMENT INITIAL DU DIABÈTE SUCRÉ

Le traitement du diabète sucré comprend d'abord le contrôle de l'hyperglycémie (13). En effet, le rôle de l'hyperglycémie chronique dans le développement des complications du diabète de type 2 a été formellement établi par l'étude UKPDS (« United Kingdom Prospective Diabetes Study ») (14). Cette étude prospective réalisée en double-aveugle chez 5 000 patients présentant un diabète de type 2 récemment diagnostiqué a montré qu'une amélioration du contrôle glycémique pendant dix ans (HbA_{1c} moyenne : 7 % vs. 7.9 % dans le groupe placebo) est associée à une diminution significative du risque des complications microangiopathiques. Le résultat obtenu ne semble pas influencé par le type de traitement utilisé (insuline, sulfonyles, biguanide). Il ne semble donc pas exister de glycémie-seuil, la diminution du risque étant parallèle à la réduction de la glycémie. Cependant, dans cette étude, l'amélioration du contrôle glycémique n'a pas été associée à une diminution significative du risque de complications macroangiopathiques (infarctus, angor, accident vasculaire cérébral), sauf dans le sous-groupe de patients obèses traités par metformine. Dans la prévention des complications, particulièrement microangiopathiques, la normalisation de la glycémie a donc plus d'importance que le moyen utilisé pour y parvenir.

Le traitement du diabète sucré de type 2 est aussi celui de ses complications et comorbidités, en particulier la macroangiopathie responsable de décès chez 70 % de ces patients. Lorsque le diabète est diagnostiqué, il est probable qu'il existait déjà depuis quatre, voire sept ans en moyenne. Ceci a pour conséquence que lors du diagnostic, 50 % des patients présentent déjà des complications (données UKPDS). La majorité des diabétiques de type 2 cumule plusieurs fac-

teurs de risque cardio-vasculaire établis comme l'obésité, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. La présence d'un diabète sucré est d'ailleurs considérée en terme de risque cardio-vasculaire comme équivalente à une maladie coronarienne préétablie. L'étude Steno-2 montre qu'un traitement intensif visant à normaliser l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire (HbA_{1c} < 7 %, TA < 130/80 mmHg, LDL-C < 100 mg/dl, HDL-C > 40 mg/dl et TG < 150 mg/dl) par plusieurs médicaments (inhibiteur de l'enzyme de conversion, hypolipémiant, aspirine, antihypertenseur, antioxydants, acide folique, hypoglycémiant et/ou insuline) et des mesures hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, activité physique régulière, conseils diététiques) réduit significativement les événements cardio-vasculaires chez les patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie (15). Le risque de néphropathie, de rétinopathie et de neuropathie autonome est aussi réduit par le traitement intensif. Considérant l'étude UKPDS et l'étude Steno-2, il semble clair que la prise en charge de tous les facteurs de risque cardio-vasculaire exerce un effet cardioprotecteur plus puissant que le seul contrôle de la glycémie chez le patient diabétique de type 2.

L'objectif du traitement est d'atteindre une hémoglobine glycatée inférieure à 7% avec une glycémie à jeun entre 90 et 130 mg/dl et post-prandiale inférieure à 180 mg/dl (16). Parallèlement, la tension artérielle doit être inférieure à 130 mmHg pour la systolique et à 80 mmHg pour la diastolique. De même, le taux de LDL-C doit être en dessous de 115 mg/dl avec un HDL-C > 45 mg/dl et des triglycérides en dessous de 200 mg/dl.

La *perte de poids* représente sans aucun doute le premier traitement du diabète sucré de type 2 chez l'obèse. Le traitement hypoglycémiant du diabète ne sera d'ailleurs instauré chez ces patients qu'en cas d'échec (primaire ou secondaire) du traitement de l'obésité. L'efficacité de la perte pondérale, éventuellement favorisée par l'orlistat (Xenical®) ou la sibutramine (Reductil®), sur l'équilibre glycémique est en effet caricaturale, particulièrement en début d'évolution (réduction de l' HbA_{1c} pouvant aller jusque 2 %).

L'orlistat en particulier a été utilisé avec succès pour améliorer le contrôle glycémique de patients diabétiques traités exclusivement par

un traitement diététique (17). Cette amélioration semble être médiée par une diminution de la résistance à l'insuline (18).

Comme la diminution du risque de complications, particulièrement microvasculaires, ne semble pas influencée par le type d'*hypoglycémiant* utilisé (sulfonylurées ou biguanides), le choix d'un agent pharmacologique doit être basé sur ses effets secondaires et contre-indications, son coût, l'âge et le poids du patient ainsi que l'ancienneté et les complications du diabète. Les agents pharmacologiques à notre disposition en Belgique pour traiter le diabète de type 2 débutant sont représentés par les biguanides (metformine, Glucophage® ou Metformax®), les sulfonylurées (gliclazide, Diamicon® ; glipizide ou Glibenese® ou Minidiab® ; glibenclamide ou glyburide, Daonil® ou Euglucon® ; gliquidone, Glurenorm® ; glimépiride ou Amarylle®), les glinides (répaglinide, Novonorm®), et les inhibiteurs des α -glucosidases intestinales (acarbose, Glucobay®). La plupart de ces agents pharmacologiques abaissent l'HbA_{1c} de 1 à 2 % (13). L'insuline est rarement utilisée comme traitement de départ et les thiazolidinediones ne peuvent être prescrites en monothérapie en Belgique.

La metformine (Glucophage®) représente le premier choix chez un patient obèse diabétique de type 2 (19). Outre ses nombreux avantages (action étiologique par augmentation de la sensibilité à l'insuline, absence de prise pondérale, risque quasi nul d'hypoglycémie, amélioration du profil lipidique), la metformine est la seule médication ayant démontré son efficacité dans la réduction des complications macro- et microvasculaires ainsi que de la mortalité totale et secondaire au diabète dans cette population (20). La metformine améliore plusieurs paramètres du syndrome X. La posologie habituelle est de deux (éventuellement trois) comprimés à 850 mg (dose maximale 2550 mg). Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs (crampes abdominales, ballonnement, diarrhée surtout) (21). Ils sont habituellement transitoires et peuvent être évités par une augmentation graduelle de la posologie (sur quelques semaines) et la prise de la médication au cours ou en fin de repas. L'effet secondaire le plus grave est représenté par l'acidose lactique qui demeure cependant exceptionnelle (0.03 cas par 1 000 patients-année). L'insuffisance rénale (créatinine > 1.4-1.5 mg/dl

ou mieux clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft < 60 ml/min) surtout, mais aussi l'insuffisance hépatique, l'alcoolisme grave et l'hypoxémie (notamment dans le syndrome des apnées du sommeil et l'insuffisance cardiaque congestive) constituent des contre-indications. La metformine doit être interrompue trois jours avant toute intervention chirurgicale, l'injection intraveineuse de produits de contraste iodés à élimination rénale et dans toutes les situations aiguës (infection, déshydratation, infarctus,...). Elle est contre-indiquée durant la grossesse.

Les *sulfonylurées* agissent essentiellement en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans. Contrairement à la metformine, ces médicaments induisent une élévation de l'insulinémie et donc un risque d'hypoglycémie et de prise de poids. Pour ces raisons, les sulfonylurées ne sont recommandées généralement qu'en deuxième choix dans le traitement pharmacologique du diabète de type 2 chez l'obèse, probablement en premier choix chez le non-obèse. Il y a néanmoins actuellement une tendance à associer d'emblée un insulinosensibilisant et un insulino-stimulant. Comme avec la metformine, l'amélioration du contrôle glycémique induite par les sulfonylurées se traduit par une réduction de l'HbA_{1c} d'environ 1 à 2 % (13). La posologie s'élève à 1/2-1 comprimé avant le repas (petit-déjeuner) au départ, pour monter graduellement jusqu'à deux comprimés deux-trois fois par jour (petit-déjeuner et repas du soir) pour la plupart des produits. Le glimépiride (Amarylle®) et le gliclazide longue durée (Uni-Diamicon®) se caractérisent par une longue durée d'action qui autorise une seule prise quotidienne. Une glycémie à jeun < 200 mg/dl et une durée de diabète < 5 ans augurent d'un taux élevé de succès des sulfonylurées. Le taux d'échec secondaire avec ces produits s'élève à 5-10 % par an. Les causes les plus fréquentes, outre bien sûr l'épuisement (partiellement réversible ?) de la cellule β , sont représentées par le manque de compliance au traitement, l'existence d'une maladie concomitante, la prise de médicaments hyperglycémiantes (glucocorticoïdes) et la persistance ou l'aggravation de l'obésité. Il faudra également exclure chez ces patients un diabète de type 1 à début lent (« slow-onset »). La prudence s'impose en cas d'insuffisance rénale (clairance < 60 ml/min) où la préférence ira à des molécules éliminées par la bile (gliquidone,

Glurenorm® ou éventuellement gliclazide, Uni-Diamicon®). Dans cette situation, des molécules possédant des métabolites actifs comme la glibenclamide (Daonil® et Glucovance®) sont formellement contre-indiquées. Sauf en présence d'une insuffisance rénale, le choix entre les différentes sulfonyles reste le plus souvent arbitraire. Des données récentes semblent suggérer que pour une amélioration identique du contrôle glycémique, le risque d'hypoglycémies est deux fois moindre avec le gliclazide (Uni-Diamicon®) qu'avec le glimépiride (Amarylle®) (the European GUIDE Study, 2003).

Les méglitinides ou glinides s'apparentent aux sulfonyles par leur mécanisme d'action. Le seul représentant actuel est le répaglinide (Novonorm®) qui sera bientôt rejoint par la natéglinide (Starlix®), probablement moins puissant (22, 23). Le répaglinide se distingue cependant des sulfonyles par un début d'action très rapide (< 1h) et une courte durée d'action (demi-vie de 1h) (24). La sécrétion d'insuline stimulée par le répaglinide mime celle induite de façon physiologique par le repas. Cette molécule serait donc particulièrement efficace pour contrôler l'hyperglycémie postprandiale tout en réduisant le risque d'hypoglycémie (25). Le répaglinide est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 en métabolites dénués d'activité hypoglycémiant et est éliminé essentiellement par la bile (> 90 %). Il peut donc être utilisé en cas d'insuffisance rénale. Aucune information n'est actuellement disponible concernant une éventuelle interaction pharmacologique (hormis avec le Gemfibrozil®, qui n'est plus disponible dans notre pays) (26). Néanmoins, la prudence s'impose lors de la prescription concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 comme l'érythromycine et certains antimycosiques. La posologie est de 3 x 0.5 mg/j au départ et peut monter jusqu'à une dose maximale de 3 x 2 mg/j. Ce produit peut être pris immédiatement avant le repas et non 15 à 30 minutes avant comme pour les sulfonyles. Il s'agit d'un hypoglycémiant à prise multiple, ce qui représente un avantage en terme de flexibilité d'horaire des repas, mais un inconvénient en terme de compliance (27). Le choix entre insulinosécréteurs à courte ou longue durée d'action reste difficile. L'efficacité hypoglycémiant et l'amélioration des facteurs de risque cardio-vasculaires semblent être semblables pour le répaglinide ou Novonorm® (courte demi-vie) et le

glimépiride ou Amarylle® (longue demi-vie) (28).

L'acarbose (Glucobay®) est le seul inhibiteur des α -glucosidases commercialisé en Belgique. Il agit en inhibant les α -glucosidases de la bordure en brosse intestinale et bloque donc la digestion des glucides (amidon). Contrairement à la metformine, aux sulfonyles et aux glinides, cette médication n'est pas remboursée dans notre pays. L'acarbose est surtout efficace sur l'hyperglycémie postprandiale. Néanmoins, son efficacité hypoglycémiant est moindre que celle des classes précédentes et l'amélioration de l'HbA_{1c} obtenue n'est que de 0.5 - 1 % en moyenne (13). Les effets secondaires sont surtout de nature digestive (flatulence, ballonnement, diarrhées). L'acarbose n'induit ni hypoglycémie, ni prise pondérale. Pour toutes ces raisons, l'acarbose est recommandé soit dans un diabète débutant et léger en monothérapie, notamment chez la personne âgée, soit dans un diabète plus sévère en association avec les sulfonyles et la metformine voire l'insuline. La posologie habituelle est trois fois 100 mg/jour avant le repas. Comme l'acarbose bloque la digestion du sucrose, les hypoglycémies doivent être impérativement traitées par du glucose et non du sucrose (saccharose). Cette médication est contre-indiquée en cas de grossesse et de maladies intestinales. Il n'existe aucune étude de morbi-mortalité avec l'acarbose.

TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ DÉSÉQUILIBRÉ

Le diabète sucré est une maladie qui évolue et la détérioration de l'équilibre glycémique au fil du temps est la règle (29).

Même en cas de diabète déséquilibré, la perte de poids reste d'actualité chez le patient obèse. Plusieurs études montrent que l'orlistat (Xenical®) ou la sibutramine (Réductil®) améliorent l'équilibre glycémique de patients obèses déjà traités par metformine (30, 31), sulfonyles (32, 33) ou insuline (34). L'amélioration de l'équilibre glycémique, illustrée par la réduction de l'HbA_{1c} (0.3 - 0.4 % en moyenne), est directement secondaire à la perte de poids engendrée par ces médicaments. Outre l'équilibre glycémique, le profil de risque cardio-vasculaire (péri-

mètre abdominal, tension artérielle, ratio CT/HDL-C, résistance à l'insuline,...) est aussi amélioré par ces médications, en particulier l'orlistat. Une évaluation économique montre d'ailleurs que l'orlistat présente un rapport coût-bénéfice intéressant dans le traitement du patient obèse diabétique de type 2, particulièrement en cas d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie concomitantes (35).

En cas d'échec des sulfonylurées ou de la metformine en monothérapie à doses maximales, l'heure est souvent aux associations d'hypoglycémisants (36). Il y a en effet peu d'intérêt à tester une autre sulfonylurée, car la probabilité qu'une seconde molécule soit efficace est faible. Comme les sulfonylurées et la metformine ont des points d'action différents, leur association est synergique et souvent prônée chez les diabétiques obèses et même non-obèses insuffisamment contrôlés. Il s'agit très probablement de l'association la plus fréquemment prescrite chez les diabétiques de type 2. Deux études au moins ont montré cependant que cette association est associée à un risque accru de mortalité (20, 37), mais ceci n'a pu être confirmé par la suite (38). Seules des observations solides pourraient conduire à décourager cette association logique et efficace. Cette association a été concrétisée depuis peu par le lancement d'une association toute faite entre glibenclamide (2.5 mg) et metformine (500 mg) sous le nom de Glucovance® (39). L'association de glinides et de metformine est aussi attractive. En effet, ces molécules sont complémentaires, l'une agissant dans l'état post-prandial et l'autre dans l'état basal. Leur effet synergique a été démontré sur l'HbA_{1c} (40).

Une nouvelle classe d'hypoglycémisants oraux, les *thiazolidinediones* ou glitazones, peut également être utilisée en association avec les molécules susmentionnées pour traiter le diabète sucré insuffisamment contrôlé (41). Ces médications agissent comme agonistes d'une classe de récepteurs nucléaires surtout exprimés au niveau du tissu adipeux, les PPAR γ (« peroxysome proliferator-activated receptor- γ ») (42). Leur stimulation induit une inhibition de la production hépatique de glucose et surtout une augmentation de la captation de glucose par le muscle, via les transporteurs du glucose GLUT4 (43). Leur effet pourrait être médié entre autres par la régulation de plusieurs gènes adipocytaires (inhibition de la résistine (44) et stimula-

tion de l'adiponectine). L'efficacité des glitazones actuellement commercialisées (rosiglitazone ou Avandia® ; pioglitazone ou Actos®) en Belgique se traduit par une diminution de l'HbA_{1c} de 1 % environ. L'amélioration du contrôle glycémique est progressive pour devenir significative après quatre à huit semaines de traitement. Leur efficacité sur la sensibilité à l'insuline et le contrôle glycémique a été démontrée en monothérapie (45) comme en association avec la metformine (46), les sulfonylurées (47), les deux (48) ou l'insuline. En effet, leur mécanisme d'action est différent et complémentaire de celui de toutes ces molécules. En cas d'échec secondaire des sulfonylurées, l'addition de pioglitazone se révèle aussi efficace que celle de metformine (49). Des données récentes suggèrent que les glitazones préserveraient l'intégrité fonctionnelle des cellules β au long cours (50). Ces médications réduisent le taux d'acides gras circulants, mais leurs effets sur le profil lipidique sont variables selon la molécule. Elles exerceraient également des effets favorables sur d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire, notamment la graisse viscérale, la tension artérielle et le HDL-C (51). Contrairement à la metformine, ces médications favorisent une prise pondérale, malgré la réduction de l'insulinémie. Cet effet résulte d'une augmentation de la différenciation du tissu adipeux sous-cutané avec réduction de la graisse viscérale (42). Comme la metformine, elles n'engendrent pas d'hypoglycémie, en monothérapie du moins. Ces médications induisent aussi une rétention d'eau avec parfois des œdèmes, surtout en association avec les AINS, et une réduction de l'hémoglobine par hémodilution. L'effet secondaire le plus important rapporté avec la première glitazone (troglitazone) est une hépatotoxicité, apparemment rare, mais grave. La rosiglitazone et la pioglitazone ne semblent pas exposer à ces problèmes, les perturbations enzymatiques sont en effet rares (41). Compte tenu de leurs effets secondaires, ces médications sont contre-indiquées en cas de « transaminite » (TGO ou TGP > 2.5 la limite supérieure de la normale), en cas d'insuffisance cardiaque même légère et en cas d'insuffisance rénale sévère. Leur remboursement nécessite l'accord des organismes payeurs. Il ne sera pas accordé en monothérapie, en association avec la metformine et une sulfonylurée combinées et en association avec l'insuline. Ces molécules ne pourront donc être utilisées que chez le diabé-

tique mal équilibré ($\text{HbA}_{1\text{C}} > 7.5 \%$) sous metformine seule ou sous une sulfonilurée seule. La rosiglitazone diffère peu de la pioglitazone. La rosiglitazone a l'avantage de ne pas être métabolisée par le cytochrome CYP3A4, contrairement à la pioglitazone. Comme plus de la moitié des médicaments sont métabolisés par cette voie, le risque d'interactions médicamenteuses est très limité avec la rosiglitazone (52). Par contre, la pioglitazone exerce un effet favorable sur le profil lipidique (LDL-C), effet rarement rencontré avec la rosiglitazone (53). Pour la rosiglitazone, la posologie est de 4 à 8 mg et de 15 à 30 mg/j pour la pioglitazone. Contrairement à la metformine, les glitazones peuvent être administrées en une seule prise quotidienne et ne causent pas de problèmes digestifs.

En cas d'échec d'un traitement de première ligne, la stratégie habituelle est de prescrire une seconde médication hypoglycémiant à doses croissantes, puis éventuellement une troisième selon la qualité du contrôle glycémique obtenue. Après quelques années, une combinaison d'agents hypoglycémiant est donc souvent nécessaire pour atteindre les objectifs glycémiques. Une autre stratégie serait de considérer le diabète comme une maladie multifactorielle d'emblée et d'utiliser dès le diagnostic une combinaison de médicaments à faible dose, à la fois des sécrétagogues et des insulinosensibilisants. Cette stratégie est basée sur le fait que chaque agent améliore spécifiquement une des altérations responsables de la maladie. Le bien-fondé d'une telle approche n'a pas encore été investigué dans des études prospectives. La polychimiothérapie semble cependant logique sur base des connaissances récentes de la physiopathologie du diabète sucré de type 2. En effet, l'hyperglycémie chronique et l'augmentation des acides gras circulants, conséquences d'un mauvais contrôle métabolique, sont probablement deux signaux importants susceptibles d'aggraver la détérioration de la cellule β . La normalisation précoce et agressive de la glycémie serait donc un moyen pour maintenir les cellules β fonctionnelles plus longtemps.

MISE À L'INSULINE

Après dix à quinze ans d'évolution, le recours à l'insuline est quasi systématique dans le diabète

sucre de type 2, même s'il se heurte encore souvent à la non-acceptation par les patients. L'insulinothérapie est souvent utilisée après échec de toutes les thérapies orales le plus souvent combinées à doses maximales ($\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 8 \%$). Des études sont en cours afin de déterminer si l'insulinothérapie ne serait pas également utile plus précocement dans l'évolution de la maladie ($\text{HbA}_{1\text{C}} < 8 \%$). L'insuline sera utilisée soit en monothérapie à raison de 1-2 injections/j, soit en association avec les sulfonilurées ou glinides (sulfonilurées/glinides aux repas et insuline au coucher). Ce type d'association trouve sa justification dans un effet complémentaire des deux traitements. L'injection d'insuline permet de diminuer la production hépatique nocturne de glucose, responsable de l'hyperglycémie du lever. La correction de cette hyperglycémie potentialise l'action sécrétagogue des sulfonilurées en réduisant la glucotoxicité au niveau de la cellule β . C'est face à un échec secondaire des sulfonilurées que cette association sera le plus souvent instaurée. Dans ce cas, la dose initiale d'insuline s'élève à 0.2 U/kg ou à la valeur de la glycémie à jeun mesurée en mmôles (1 mmôle = 18 mg/dl). L'insuline utilisée sera une insuline intermédiaire (Humuline® NPH ou Insulatard® HM) ou une lente (Glargine ou Lentus®, Detemir ou Levemir®) (54). La posologie est titrée pour amener progressivement la glycémie au lever sous la barre des 130 mg/dl, ou mieux des 100 mg/dl. La dose nécessaire à l'obtention d'un bon contrôle glycémique est en moyenne de l'ordre de 20 à 35 U/j, mais elle est parfois importante (50-80 U/j), en raison de l'insulino-résistance de ces patients. Il est capital d'adapter l'insulinothérapie (doses et schéma) à l'évolution de l'équilibre glycémique, sous peine de résultats décevants à moyen ou long terme. C'est la combinaison de l'insuline NPH au coucher avec la metformine qui semble la plus efficace sur le contrôle glycémique (55-57). Peut-être plus encore que les sulfonilurées, l'insuline est associée à un risque d'hypoglycémie et de prise de poids, surtout pour ce dernier effet en cas d'amélioration importante de l'équilibre glycémique. Néanmoins, ces effets secondaires semblent moins marqués avec une injection nocturne combinée à la prise de metformine qu'avec les autres schémas (deux injections ou une injection associée avec sulfonilurées ou glinides) (58, 59). Dans certains cas, un bon contrôle ne sera obtenu qu'avec de multiples injections (deux ou

plus) selon les schémas classiques (basal-prandial), avec un risque souvent accru d'hypoglycémies et au prix d'une augmentation de la dose journalière. Le rôle athérogène potentiel de l'insuline ne semble pas avoir été confirmé dans l'étude UKPDS.

CONCLUSION

La prévention du diabète sucré de type 2 est possible, que ce soit par des moyens médicamenteux ou mieux encore, hygiéno-diététiques. Une fois le diabète sucré déclaré, la tendance est à utiliser assez rapidement des associations de médicaments à point d'impact complémentaire et à recourir à l'insuline avant l'épuisement complet de la capacité insulinosécrétoire du pancréas. Afin de réduire non seulement les complications microangiopathiques, mais aussi la macroangiopathie responsable de la mortalité cardio-vasculaire, le traitement doit prendre en charge les autres facteurs de risque cardio-vasculaire, comme l'hypertension, la dyslipidémie, le tabagisme et l'hyperhomocystéinémie.



RÉFÉRENCES

1. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 ; **27 suppl.1** : S11-S14.
2. Goldfine AB, Bouche C, Parker RA, Kim C, Kerivan A, Soeldner JS et al. : Insulin resistance is a poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 ; **100** : 2724-2729.
3. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2004 ; **27 suppl.1** : S15-S35.
4. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, Chin MH, Eddy D, Fradkin J et al. : Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 ; **27 suppl.1** : S47-S54.
5. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. : Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 ; **344** : 1343-1350.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 ; **346** : 393-403.
7. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L: Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 ; **27** : 155-161.
8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M : Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 ; **359** : 2072-2077.
9. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J et al. : Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002 ; **51** : 2796-2803.
10. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. : Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999 ; **353** : 611-616.
11. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 ; **342** : 145-153.
12. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U et al. : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 ; **359** : 995-1003.
13. Nathan DM : Clinical practice. Initial management of glycaemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002 ; **347** : 1342-1349.
14. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2003 ; **26 Suppl.1** : S28-S32.
15. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 ; **348** : 383-393.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003 ; **26 Suppl.1** : S33-S50.
17. Keating GM, Jarvis B: Orlistat: in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2001 ; **61** : 2107-2119.
18. Rosenfalck AM, Hendel H, Rasmussen MH, Almdal T, Anderson T, Hilsted J et al. : Minor long-term changes in weight have beneficial effects on insulin sensitivity and beta-cell function in obese subjects. *Diabetes Obes Metab*. 2002 ; **4** : 19-28.
19. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR: Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002 ; **137** : 25-33.
20. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 ; **352** : 854-865.
21. Johansen K : Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999 ; **22** : 33-37.
22. Culy CR, Jarvis B : Repaglinide : a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2001 ; **61** : 1625-1660.
23. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N et al. : Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care*. 2003 ; **26** : 2063-2068.
24. Strange P, Schwartz SL, Graf RJ, Polvino W, Weston I, Marbury TC et al. : Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose-response relationship of repaglinide in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 1999 ; **1** : 247-256.
25. Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jonler M, Porsken N : Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes : a randomized double-blind study with repaglinide. *Diabetes Care*. 2002 ; **25** : 342-346.
26. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ : Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*. 2003 ; **46** : 347-351.
27. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I : Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 ; **24** : 11-15.
28. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R : Comparison between repaglinide and glibenclamide in patients with type 2 diabetes mellitus : a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther*. 2003 ; **25** : 472-484.

29. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26 : Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diab Med.* 1998 ; **15** : 297-303.
30. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M et al. : Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care.* 2002 ; **25** :1123-1128.
31. McNulty SJ, Ur E, Williams G : A randomised trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care.* 2003 ; **26** : 125-131.
32. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T et al. : Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomised double-blind study. *Diabetes Care.* 1998 ; **21** : 1288-1294.
33. Serrano-Rios M, Melchionda N, Moreno-Carretero E : Role of sibutramine in the treatment of obese type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabet Med.* 2002 ; **19** : 119-124.
34. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J et al. : Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes : a 1-year randomised controlled trial. *Diabetes Care.* 2002 ; **25** : 1033-1041.
35. Lamotte M, Annemans L, Lefever A, Nechelpout M, Masure J : A health economic model to assess the long-term effects and cost-effectiveness of orlistat in obese type 2 diabetes patients. *Diabetes Care.* 2002 ; **25** : 303-308.
36. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holmann RR : Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA.* 1999 ; **281** : 2005-2012.
37. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, Lindwall K, Sjostrand A, Tisell A et al. : Increased mortality in type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination : a population-based observational study. *Diabetologia.* 2000 ; **43** : 558-560.
38. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL : Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 ; **25** : 2244-2248.
39. Blonde L, Rosenstock J, Mooradian AD, Piper BA, Henry D : Glyburide/metformin combination products is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2002 ; **4** : 368-375.
40. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J et al. : Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 ; **22** : 199-124.
41. Werner AL, Travaglini MT : A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 2001 ; **21** : 1082-1099.
42. Olefsky JM : Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest.* 2000 ; **106** : 467-472.
43. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Sipila H, Oksanen A, Viljanen T et al. : Rosiglitazone but not metformin enhances insulin -and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002 ; **51** : 3479-3485.
44. Steppan CM, Lazar MA : Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 ; **13** : 18-23.
45. Khan MA, St Peter JV, Xue JL : A prospective, randomised comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care.* 2002 ; **25** : 708-711.
46. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A : Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus : a randomised controlled trial. *JAMA.* 2000 ; **283** : 1695-1702.
47. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN : Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diab Med.* 2000 ; **17** : 40-47.
48. Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, Owens-Grillo JK, Whitcomb RW, Foyt HL : The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulphonylurea and metformin. A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 ; **134** : 737-745.
49. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH : One year glycaemic control with a sulphonylurea plus pioglitazone versus a sulphonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 ; **27** : 141-147.
50. Bell DS : Beta-cell rejuvenation with thiazolidinediones. *Am J Med.* 2003 ; **115 Suppl 8A** : 20S-23S.
51. Chu NV, Kong AP, Kim DD, Armstrong D, Baxi S, Deutsch R et al. : Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 ; **25** : 542-549.
52. Lebovitz HE : Differentiating members of the thiazolidinedione class : a focus on safety. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002 ; **18 suppl 2** : S23-S29.
53. LaCivita KA, Villarreal G : Differences in lipid profiles of patients given rosiglitazone followed by pioglitazone. *Curr Med Res Opin.* 2002 ; **18** : 363-370.
54. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M : Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care.* 2000 ; **23** : 1130-1136.
55. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tukolas T, Vanamo R, Heikkila M : Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomised , controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999 ; **130** : 389-396.
56. Hirsch IB : Metformin added to insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 ; **22** : 854.
57. Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger VDB et al. : Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 ; **25** : 2133-2140.
58. Olsson PO, Lindstrom T : Combination-therapy with bedtime nph insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2002 ; **28** : 272-277.
59. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ : Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy. *Diabetes Care.* 2002 ; **25** : 1685-1690.