

## PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DE TYPE 2 : MISE A JOUR

On dispose actuellement pour la prise en charge du diabète de type 2 d'une variété de médicaments hypoglycémisants. Jusqu'à présent, on ne dispose que pour la metformine, les sulfamidés hypoglycémisants et l'insuline, d'études ayant montré une efficacité sur des critères d'évaluation cliniques majeurs, et on s'interroge sur la plus-value des antidiabétiques plus récents. Le présent article fait le point sur la prise en charge du diabète de type 2 chez l'adulte en se basant entre autres sur les récentes recommandations de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD). On accorde actuellement plus d'attention à l'individualisation de la prise en charge du diabète de type 2 tant en ce qui concerne l'objectif glycémique que le choix du traitement. Dans la pratique, la prise en charge optimale du diabète de type 2 pour bon nombre de patients n'est toutefois pas modifiée par rapport à la prise en charge antérieure. Chez la plupart de ces patients, un taux d'HbA1c  $\leq 53$  mmol/mol (ou  $\leq 7\%$ ) reste recommandé; et sauf contre-indication ou intolérance, la metformine représente le traitement de première intention en complément des mesures hygiéno-diététiques. Lorsque la metformine seule ne suffit pas, on ne dispose pas d'études comparatives rigoureuses permettant de déterminer si une association d'antidiabétiques est supérieure à une autre, et le choix du traitement se fera en tenant compte d'un certain nombre de critères tels que le profil du patient, les avantages et les inconvénients des différents hypoglycémisants, mais également leur coût et les preuves disponibles quant à leur efficacité et leur innocuité à long terme. Quel que soit le traitement, une prise en charge adéquate précoce des patients diabétiques de type 2 est indispensable pour limiter le risque de complications à long terme.

On dispose actuellement pour la prise en charge du diabète de type 2 d'une variété de médicaments, parmi lesquels un certain nombre de médicaments assez récents dont les effets à long terme ne sont pas toujours bien connus. Jusqu'à présent, on ne dispose que pour la metformine, les sulfamidés hypoglycémisants et l'insuline, d'études ayant montré une efficacité sur des critères d'évaluation cliniques majeurs tels que la mortalité ou les complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) ou macrovasculaires (infarctus du myocarde...) du diabète. Avec les autres antidiabétiques, les études ont montré un effet seulement sur des critères d'évaluation intermédiaires (*surrogate endpoints*) tel que le taux d'HbA1c. On estime que l'effet obtenu sur le taux d'HbA1c reflète

assez bien l'effet attendu sur les complications microvasculaires du diabète, mais pas sur les complications macrovasculaires du diabète, ni sur la mortalité.

Le présent article fait le point sur la prise en charge du diabète de type 2 chez l'adulte en se basant entre autres sur les récentes recommandations communes de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) [*Diabetes Care* 2012; 35:1364-79]; il s'agit d'un consensus reposant essentiellement sur des études épidémiologiques et sur l'extrapolation des résultats d'études randomisées. On accorde actuellement plus d'attention à l'individualisation de la prise en charge du diabète de type 2; cela signifie que pour chaque patient en particulier, l'objectif glycémique

et le choix du traitement le plus approprié seront déterminés en prenant en compte un certain nombre de critères tels que le profil du patient (âge, durée du diabète, antécédents et comorbidité éventuelle), les avantages et les inconvénients des différents médicaments, mais également leur coût et les preuves disponibles quant à leur efficacité et leur innocuité à long terme. Cet article propose ici une synthèse des connaissances actuelles sur la prise en charge du diabète de type 2, et reprend dès lors un certain nombre d'informations qui ont déjà été publiées et discutées dans les Folia ou dans le Répertoire Commenté des Médicaments. En dehors du contrôle de la glycémie, la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie est également primordiale et plus importante en ce qui concerne le risque cardio-vasculaire que le contrôle strict de la glycémie. Cet aspect de la prise en charge n'est pas discuté ici, et nous renvoyons à ce sujet aux Folia de novembre 2010 et à la Fiche de transparence « Prise en charge du diabète de type 2 ».

### **Objectif glycémique**

On distingue le contrôle intensif et le contrôle très intensif de la glycémie.

#### *Contrôle intensif de la glycémie*

Chez la plupart des patients, un taux d'HbA1c  $\leq 53$  mmol/mol (ou  $\leq 7\%$ ) est généralement recommandé dans le but de diminuer le risque de complications du diabète. Cette recommandation se base sur les résultats des études UKPDS, menées chez des patients avec un diabète de courte durée, dans lesquelles un contrôle intensif de la glycémie (HbA1c entre 53 et 58 mmol/mol ou entre 7 et 7,5%) a diminué de manière statistiquement significative le risque de complications microvasculaires du diabète. Les résultats du suivi (observationnel)

de ces études après 10 ans indiquent non seulement que le bénéfice observé sur les complications microvasculaires se maintient, mais également que cet effet s'accompagne d'une légère diminution à long terme des complications macrovasculaires et de la mortalité.

#### *Contrôle très intensif de la glycémie*

Les résultats des études Accord, Advance et VADT, menées chez des patients avec un diabète de type 2 de longue durée et un risque cardio-vasculaire élevé, ont montré qu'un contrôle très intensif de la glycémie (HbA1c  $< 42$  à  $48$  mmol/mol ou  $< 6$  ou  $6,5\%$ ) ne diminue pas le risque de complications cardio-vasculaires ni la mortalité par rapport au traitement intensif de la glycémie, et dans l'étude Accord, une augmentation de la mortalité a même été observée dans le groupe sous traitement très intensif [voir Folia d'octobre 2008 et novembre 2010].

#### *Conclusion*

Les résultats parfois divergents de ces études réalisées dans des populations très différentes incitent à déterminer l'objectif glycémique à atteindre en fonction du profil du patient. Bien qu'un taux d'HbA1c  $\leq 53$  mmol/mol (ou  $\leq 7\%$ ) soit classiquement recommandé, on peut opter pour un taux d'HbA1c moins exigeant (p. ex. entre 58 et 64 mmol/mol, ou entre 7,5 et 8%) chez les patients plus âgés, les patients présentant un diabète de longue durée mal contrôlé avec des complications cardio-vasculaires ou une comorbidité, ou les patients ayant des antécédents d'hypoglycémies sévères. Par contre, des valeurs d'HbA1c proches de la normale (p. ex.  $< 48$  mmol/mol ou  $< 6,5\%$ ) peuvent être envisagées chez certains patients sélectionnés (par ex. des patients jeunes, atteints d'un diabète de courte durée et présentant peu de complications cardio-vasculaires et de comorbidités)

dans le but de réduire au maximum le risque de complications micro- et macrovasculaires à long terme, à condition que cet objectif puisse être atteint sans entraîner d'hypoglycémies majeures et d'autres effets indésirables graves liés au traitement. Cet avis ne repose cependant pas sur des études rigoureuses mais se base sur des tendances positives observées dans des sous-groupes de patients de moins de 65 ans dans les études mentionnées ci-dessus. Dans tous les cas, il est important que l'objectif glycémique à atteindre soit fixé en concertation avec le patient.

### Traitement non médicamenteux

Le contrôle glycémique dans le diabète de type 2 repose avant tout sur des modifications du style de vie (mesures hygiéno-diététiques, activité physique suffisante), et ce à tous les stades d'évolution de la maladie. Une perte de poids, même modeste (5 à 10%), permet d'améliorer le contrôle glycémique.

### Traitement médicamenteux

Un traitement médicamenteux est généralement instauré lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent plus. On débute généralement par une monothérapie, avec la metformine comme premier choix (sauf contre-indication, voir plus loin). Si le taux d'HbA1c visé n'est pas atteint après une période d'environ 3 mois, il convient d'associer un deuxième antidiabétique. Chez les patients qui, au moment du diagnostic, ont un taux élevé d'HbA1c (p. ex.  $\geq 75$  mmol/mol ou  $\geq 9,0\%$ ), il est peu probable qu'une monothérapie soit suffisante, et une association de deux antidiabétiques peut être instaurée d'emblée. L'association d'un deuxième antidiabétique entraîne généralement une baisse supplémentaire du taux d'HbA1c d'environ 1%. En cas de réponse insuffisante, le recours à un troisième antidiabétique oral avec un mécanisme d'action différent peut être

envisagé, et le passage à un traitement par injections (insuline ou incrétinomimétique) sera parfois inéluctable.

Il existe peu de données comparatives permettant de déterminer quel est l'antidiabétique à associer préférentiellement à la metformine en cas de réponse insuffisante, ou à utiliser comme alternative en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine. Le choix peut se faire entre un sulfamidé hypoglycémiant, un glinide, la pioglitazone, un inhibiteur de la DPP-4 (syn. gliptine), un incrétinomimétique (syn. analogue du GLP-1) ou une insuline «basale». Lors de ce choix, il convient de tenir compte d'une part du profil du patient (entre autres son âge et son poids, les conséquences éventuelles d'une hypoglycémie, la présence de complications du diabète et d'une comorbidité), et d'autre part des avantages escomptés, des effets indésirables et des contre-indications propres à chaque antidiabétique. Afin d'éclairer ce choix, les principales caractéristiques des différents antidiabétiques sont discutées ci-dessous. Le coût et les critères de remboursement doivent bien entendu aussi être pris en considération.

#### *Metformine*

La metformine est l'antidiabétique le plus largement utilisé dans la prise en charge du diabète de type 2. Elle agit en favorisant l'action périphérique de l'insuline et en diminuant la production hépatique de glucose. La metformine réduit l'hyperglycémie sans entraîner de prise de poids ou d'hypoglycémie (en monothérapie). Ses principaux effets indésirables consistent en des troubles gastro-intestinaux, surtout de la diarrhée, et un risque d'acidose lactique, rare mais grave, surtout avec des doses élevées chez des patients insuffisants rénaux ou alcooliques. La metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la

créatinine < 30 ml/min.), et doit être interrompue 24 heures avant une intervention chirurgicale ou un examen radiologique avec injection de produit de contraste. L'influence d'autres situations telles que l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance hépatique ou l'insuffisance rénale légère à modérée sur la survenue d'une acidose lactique a été récemment remise en question. Bien que ces situations ne soient plus considérées comme des contre-indications à l'utilisation de metformine, la prudence reste de rigueur et une adaptation de la dose peut être nécessaire [Tijdschr. voor Geneeskunde 2013;69:230-5 (doi:10.2143/TVG.69.05.2001347)].

Dans les études UKPDS, une diminution des complications micro- et macrovasculaires du diabète a été observée chez les patients obèses traités par la metformine seule, mais cet avantage n'était pas retrouvé lorsque la metformine était associée à un sulfamidé hypoglycémiant. Vu l'efficacité démontrée de la metformine, son faible coût, et le risque limité d'effets indésirables graves, celle-ci est considérée comme le traitement de premier choix dans le diabète de type 2.

### *Sulfamidés hypoglycémians*

Les sulfamidés hypoglycémians exercent une action hypoglycémiant en stimulant la sécrétion résiduelle d'insuline. Leur utilisation entraîne cependant une prise de poids et un risque d'hypoglycémie (surtout chez les personnes âgées et avec les produits à longue durée d'action tels que le glibenclamide, le gliclazide à libération prolongée et le glimépiride). Des troubles gastro-intestinaux, des réactions muco-cutanées avec des réactions allergiques parfois graves, ainsi que plus rarement des troubles hématologiques et hépatiques sont également rapportés. Les sulfamidés hypoglycémians, surtout ceux à longue

durée d'action, sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Une diminution des complications microvasculaires a été observée avec certains sulfamidés hypoglycémians dans les études UKPDS, mais leur impact à long terme en termes de mortalité et de morbidité cardio-vasculaires n'est pas clair. Dans des études récentes, une augmentation de la mortalité et du risque cardio-vasculaire a été observée avec certains sulfamidés hypoglycémians par rapport à la metformine chez des patients diabétiques de type 2 avec un risque cardio-vasculaire faible à élevé [European Heart Journal 2011; 32:1900-8 (doi :10.1093/eurheartj/ehr077); Diabetes Care 2012 (doi :10.2337/dc12-0719)].

Tenant compte de la longue expérience, de leur faible coût et de leur efficacité prouvée sur le contrôle glycémique et les complications microvasculaires du diabète, les sulfamidés hypoglycémians restent une option thérapeutique en cas d'efficacité insuffisante de la metformine ou de contre-indication à celle-ci, en particulier chez des patients chez qui la prise de poids et le risque hypoglycémique ne sont pas des préoccupations majeures.

### *Glinides*

Les glinides, dont le seul représentant en Belgique est le répaglinide, ont le même mécanisme d'action que les sulfamidés hypoglycémians, mais une durée d'action plus courte, ce qui entraîne un risque moindre d'hypoglycémie tardive. A l'instar des sulfamidés hypoglycémians, les glinides occasionnent une prise de poids et des troubles gastro-intestinaux. Les glinides sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le répaglinide étant métabolisé au niveau hépatique, l'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication. Leur effet sur les complications à long terme du diabète n'est pas connu.

### Glitazones

Les glitazones diminuent la résistance à l'insuline au niveau musculo-squelettique ainsi que la production hépatique de glucose. Les glitazones ne sont associées qu'à un faible risque d'hypoglycémies, mais elles entraînent une prise de poids. La rosiglitazone a été retirée du marché en octobre 2010 en raison de ses risques cardio-vasculaires [voir communiqué du 24/09/10 dans la rubrique « Bon à savoir » sur le site Web du CBIP]. Seule la pioglitazone est encore disponible. Ses principaux effets indésirables consistent en une prise de poids, une rétention hydrosodée avec œdèmes et risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque, et un risque accru de fractures. Les glitazones sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance cardiaque ou d'affection coronarienne aiguë, et la prudence s'impose chez les patients présentant un œdème maculaire. L'utilisation concomitante d'insuline augmente encore le risque d'insuffisance cardiaque et est contre-indiquée. La pioglitazone a aussi été mise en relation avec une faible augmentation du risque de cancer de la vessie [voir Folia de septembre 2011]. Ce risque a été confirmé dans une méta-analyse récente mais il paraît faible en valeur absolue et ne semble concerner que les hommes [Brit Med J 2012;345:e4541 (doi :10.1136/bmj.e4541)]. Son effet sur les complications à long terme du diabète n'est pas connu.

### Médicaments augmentant l'effet incrétine

Ces médicaments augmentent l'effet de l'hormone incrétine *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), une hormone intestinale qui stimule la sécrétion pancréatique d'insuline, diminue la libération du glucagon, ralentit la vidange gastrique et freine l'appétit [voir

Folia de septembre 2007]. Les médicaments augmentant l'effet incrétine entraînent un faible risque d'hypoglycémies (sauf en cas d'association aux sulfamides hypoglycémisants), et ne provoquent pas de prise de poids. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale grave et de gastroparésie diabétique. On distingue les incrétinomimétiques (ou analogues du GLP-1) et les inhibiteurs de la DPP-4 (ou gliptines).

- Les incrétinomimétiques (exénatide et liraglutide) sont des analogues du GLP-1; ils sont administrés par voie sous-cutanée. Contrairement à l'insuline, la dose des incrétinomimétiques ne doit pas être adaptée en fonction de la glycémie, et ils ont l'avantage d'entraîner une diminution du poids corporel. Leurs principaux effets indésirables consistent en des troubles gastro-intestinaux, surtout en début de traitement. La formation d'anticorps contre les incrétinomimétiques, avec diminution de l'effet hypoglycémiant est également décrite; les implications cliniques de cet effet ne sont pas encore claires.
- Les inhibiteurs de la DPP-4 (syn. gliptines) linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine agissent en freinant la destruction du GLP-1; ils sont administrés par voie orale. Leurs principaux effets indésirables consistent en des troubles gastro-intestinaux, des infections des voies respiratoires, des réactions allergiques (avec allergie croisée possible entre les différentes gliptines) et des douleurs musculo-squelettiques. Il ressort d'une méta-analyse récente que les inhibiteurs de la DPP-4 sont, en association à la metformine, aussi efficaces (sur le taux d'HbA1c) que les autres antidiabétiques oraux en association à la metformine [Brit Med J 2012;344:e1369 (doi:10.1136/bmj.e1369)].

Un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas et de la thyroïde a été suggéré avec l'exénatide et la sitagliptine, mais on ne dispose actuellement d'aucune preuve permettant d'affirmer qu'il existe un lien causal [voir Folia de janvier 2012]. Vu le faible risque d'hypoglycémie et l'effet favorable sur le poids, les médicaments augmentant l'effet incrétine peuvent être envisagés chez les patients chez qui les hypoglycémies représentent un risque important (p.ex. les chauffeurs professionnels) ou chez qui la prise de poids constitue une préoccupation majeure. Ces médicaments sont beaucoup plus onéreux par rapport aux médicaments plus anciens et leur innocuité à long terme est encore incertaine. Leur effet sur les complications à long terme du diabète n'est pas connu.

#### *Acarbose*

L'acarbose inhibe les  $\alpha$ -glucosidases intestinales et ralentit l'absorption des hydrates de carbone. Vu son efficacité limitée sur le contrôle glycémique et sa mauvaise tolérance, il n'est plus que rarement utilisé et seulement en association à d'autres hypoglycémifiants.

#### *Insuline*

Vu la destruction progressive des cellules  $\beta$  du pancréas, le passage à l'insulinothérapie sera parfois inévitable. Les effets indésirables de l'insuline consistent principalement en des hypoglycémies, une prise de poids et des lipodystrophies. On utilise généralement une injection d'une insuline « basale », c.-à-d. une insuline à durée d'action intermédiaire (insuline humaine isophane) ou un analogue insulinique à longue durée d'action (insuline détémir ou insuline glargine). On débute par une faible dose (0,1 – 0,2 U/kg) qui est ensuite augmentée progressivement, et ce en

association à un ou plusieurs antidiabétiques oraux (sauf les glitazones).

En cas d'efficacité insuffisante du schéma basal, il peut être indiqué d'arrêter les antidiabétiques oraux (sauf éventuellement la metformine) et d'ajouter à l'insuline « basale » une insuline « prandiale », c.-à-d. une insuline assurant la régulation du métabolisme lié au repas; il s'agit dans ce cas d'une insuline à durée d'action rapide ou d'un analogue insulinique à durée d'action ultrarapide (insuline glulisine, lispro ou aspart) qui doit être administré avant le repas le plus riche en glucides. Une autre possibilité est de passer à l'administration 2 fois par jour d'une association fixe d'une insuline intermédiaire et d'une insuline à durée d'action rapide ou ultrarapide.

De manière générale, toutes les insulines permettent d'obtenir une diminution de la glycémie et du taux d'HbA1c. Toutes les insulines entraînent une prise de poids et comportent un risque d'hypoglycémie. Il n'est pas prouvé que les analogues insuliniques entraînent un meilleur contrôle de l'HbA1c dans le diabète de type 2 que l'insuline humaine ; ils sont par ailleurs beaucoup plus onéreux.

#### **Note**

- Un tableau de comparaison des prix des médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2 est proposé dans la Fiche de transparence « Prise en charge du diabète de type 2 » (via [http://www.cbip.be/pdf/tft/TF\\_DIAB.pdf](http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_DIAB.pdf))

- Pour les médicaments remboursés selon le chapitre IV (a priori), les conditions de remboursement peuvent être consultées sur le site Web du CBIP en cliquant sur le symbole  à côté de la catégorie de remboursement au niveau du médicament.

## Noms de spécialités

**Metformine:** Glucophage®, Metformax® et génériques

### Sulfamidés hypoglycémiants

Glibenclamide: Daonil®, Euglucon®  
Gliclazide: Uni-Diamicon® et génériques  
Glimépiride: Amarylle® et génériques  
Glipizide: Glibenese®, Minidiab®  
Gliquidone: Glurenorm®

### Glinides

Répaglinide: Novonorm® et génériques

**Glitazones:** Pioglitazone: Actos®

### Incrétinomimétiques

Exénatide: Byetta®

Liraglutide: Victoza®

### Inhibiteurs de la DPP-4

Linagliptine: Trajenta®

Saxagliptine: Onglyza®

Sitagliptine: Januvia®

Vildagliptine: Galvus®

**Acarbose:** Glucobay®

### Associations

Metformine + glibenclamide: Glucovance®

Metformine + vildagliptine: Eucreas®

## Informations récentes avril 2013

Les « Informations Récentes » de mai 2013 sont déjà disponibles dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et seront publiées dans les Folia de juin 2013.

▼: médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- Le **vémurafénib (Zelboraf®▼)**; chapitre 13.7.) est un inhibiteur de la protéine kinase. Il est proposé, par voie orale, dans le traitement de certains mélanomes métastasés ou non résecables chez les patients porteurs de la mutation BRAF V600 (environ 50% des mélanomes). Le vémurafénib présente de nombreux effets indésirables parfois graves tels que arthralgies, éruptions cutanées sévères avec photosensibilité, réactions d'hypersensibilité, troubles oculaires, troubles hépatiques, allongement de l'intervalle QT et augmentation du risque de carcinome cutané. Le vémurafénib est un substrat du CYP3A4 et un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp), avec possibilité d'interactions (voir tableaux Ib et Id dans l'Introduction du Répertoire). Dans une étude, un effet bénéfique sur la survie a été observé avec le vémurafénib, mais cet effet était limité à moins de deux mois, et doit être mis en balance avec le risque important d'effets indésirables. L'utilisation de vémurafénib ne se justifie actuellement que dans le cadre d'essais cliniques dans des centres spécialisés. [*La Revue prescrire* 2012; 32:414-6 ; *Aust Prescr* 2012;35:128-35]
- La **dihydroergotamine sous forme injectable (Dihyergot® ampoules i.m. – s.c. ;** chapitre 10.9.1.2.) est retirée du marché. La dihydroergotamine sous forme injectable était proposée dans le traitement des crises migraineuses, et ce malgré l'absence de preuves rigoureuses de son efficacité. Seule la dihydroergotamine sous forme nasale a fait l'objet d'études cliniques dans le traitement de la migraine, et cette forme est toujours disponible. En ce qui concerne le traitement de la migraine, voir la Fiche de transparence « Antimigraineux ».
- La spécialité **Merced®** à base de **miocamycine** (chapitre 11.1.2.3.), un antibiotique qui a les propriétés des néomacrolides, est retirée du marché.