

CONDUITE À TENIR/MANAGEMENT UPDATE

DIABÈTE SUCRÉ : ACTUALITÉS DE LA PRISE EN CHARGE ET OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES

Chawki ATALLAH, Mireille AMM-AZAR

Atallah C, Amm-Azar M. Diabète sucré : Actualités de la prise en charge et objectifs thérapeutiques. *J Med Liban* 2006 ; 54 (4) : 205-214.

ABSTRACT • Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by carbohydrate metabolic derangement and the onset, over years, of micro- and macro-vascular pathologies in association with high cardiovascular mortality.

The management of diabetics evolved over the years due to a better understanding of the pathophysiology and onset mechanisms of complications of diabetes. It is a multidisciplinary task revolving round the patient and should address, in addition to diabetes mellitus, other cardiovascular risk factors. Therapeutic objectives have improved and set stricter glycemic criteria ; it is proven nowadays that a good glycemic control protects against the onset or progression of diabetic complications. This article reviews in details the principles of an efficient management and the latest therapeutic recommendations.

Le diabète sucré est un syndrome métabolique caractérisé essentiellement par une hyperglycémie résultant d'un déficit absolu ou relatif de l'insulino-sécrétion et/ou d'anomalies d'action de l'insuline.

L'hyperglycémie chronique s'accompagne de lésions et de dysfonctionnement de plusieurs organes, notamment : les yeux, les reins, le cœur et les vaisseaux [1].

Cette définition du diabète résume en quelques mots l'ampleur du problème et détermine les grands traits et les objectifs de l'intervention thérapeutique qui vise à :

- a) Corriger les perturbations métaboliques (hyperglycémie) et éliminer de ce fait les symptômes de la maladie.
- b) Prévenir les complications aiguës (comas diabétiques).
- c) Prévenir le développement et la progression des complications microvasculaires.
- d) Prévenir les complications macrovasculaires.

S'il est tout à fait clair qu'une normalisation de la glycémie élimine les symptômes (tels que polyurie, polydipsie, polyphagie, troubles de la vision, vaginite, perte de poids, etc.), l'impact du bon équilibre sur les complications micro- et macrovasculaires l'était moins ce qui n'empêchait cependant pas les diabétologues d'insister sur la nécessité d'obtenir un bon contrôle (ce que, de toute façon, dictait le bon sens !). La fameuse étude portant sur les effets d'un traitement intensif du diabète sur la sur-

venue et la progression des complications chroniques – *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) – est venue conforter les diabétologues et a renforcé leurs attitudes thérapeutiques en démontrant que le risque d'apparition ou de progression des complications microvasculaires est réduit chez les diabétiques de type 1 ayant en moyenne, du fait d'un traitement intensif, une hémoglobine glycosylée (HbA1C) à 7% [2]. C'est ainsi que le risque de la rétinopathie baisse de 54-76%, celui de la néphropathie de 39-54% et celui de la neuropathie de 60% avec le traitement intensif du diabète [2].

Les bénéfices d'un pareil contrôle chez les diabétiques de type 2 étaient moins bien définis mais il était raisonnable de présumer que les mêmes bénéfices pouvaient être escomptés. Fort heureusement, une étude anglaise (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS) portant sur plus de 5000 diabétiques de type 2 est venue confirmer l'hypothèse en démontrant que le bon équilibre du diabète s'accompagne d'une diminution significative des complications microvasculaires avec une tendance à la diminution du risque des complications macrovasculaires [3]. Ainsi pour chaque diminution de l'HbA1C de 1% il y a diminution des complications microvasculaires de 37%, du risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral de 12%, du risque de survenue d'un infarctus du myocarde de 14%, de l'insuffisance cardiaque de 16%, de la mortalité globale de 14% et de la mortalité liée au diabète de 21%.

Il est par conséquent indispensable d'insister sur le bon contrôle du diabète, quel que soit son type, et de tout mettre en œuvre pour l'atteindre ; pour ce faire il est nécessaire de définir les objectifs et les stratégies thérapeutiques et de les englober dans une prise en charge adéquate à court, moyen et long terme.

PRISE EN CHARGE MODALITÉS ET OBJECTIFS

La prise en charge d'un patient diabétique est un travail laborieux et de longue haleine du fait qu'il s'intéresse à plusieurs perturbations métaboliques et à pratiquement chaque organe du corps [4]. Cette prise en charge doit être multidisciplinaire où le patient lui-même joue un rôle central, aidé d'une équipe expérimentée comportant un médecin spécialiste (de préférence), un spécialiste en diététique, des infirmières et des médecins spécialistes dans d'autres disciplines à qui on aura recours pour des problèmes spécifiques (ophtalmologues, gynécologues, néphrologues, chirurgiens vasculaires, etc.).

Il est primordial d'expliquer au patient sa maladie, ses conséquences et ses complications, la nécessité d'un bon équilibre et de lui assurer une éducation diabétique complète comportant les modifications du style de vie (alcool, tabac), l'importance de l'exercice physique, les règles diététiques, l'autosurveillance de la glycémie, l'examen quotidien des pieds, les gestes à accomplir face à une situation aiguë (hypoglycémie, déséquilibre glycémique, etc.).

Les objectifs thérapeutiques seront fixés avec le malade en lui expliquant le but et en insistant sur la prévention des complications aiguës (comas hyper- et hypoglycémiques) et des complications chroniques.

Il est bien évident que ces objectifs doivent être adaptés à chaque patient et qu'ils ne sont pas obligatoirement identiques : il est tout à fait compréhensible que les objectifs chez un diabétique de type 2 âgé de 80 ans sont essentiellement l'élimination des symptômes de l'hyperglycémie et la prévention des complications aiguës alors que pour un patient de 40 ans la prévention des complications chroniques revêt une importance particulière.

Le malade diabétique sera suivi régulièrement et à chaque visite médicale un examen physique complet sera effectué en insistant sur : la prise du poids et de la tension artérielle • l'examen cardio-vasculaire complet (recherche des pouls) • l'examen neurologique • l'examen des pieds et • un fond d'œil.

Les examens de laboratoire (hémoglobine glycosylée, profil lipidique, créatinine, examen des urines, recherche de micro-albuminurie, etc.) seront notés et discutés.

A la fin de chaque visite médicale les objectifs seront revus et peuvent être modifiés en fonction de nouvelles constatations, et les ajustements thérapeutiques seront entrepris.

Les bases de la prise en charge sont résumées dans le tableau I [4-6].

PLANS THÉRAPEUTIQUES

DIABÈTE DE TYPE 1

Après avoir défini avec le patient les objectifs thérapeutiques il devient nécessaire d'établir les moyens d'y parvenir ; ils se résument à trois :

1. Régime diabétique

Il doit être adapté à chaque patient à raison de 30 à 35 kcal/kg de poids par jour, en respectant la répartition calorique entre les trois catégories alimentaires (50-55% de glucides, 30-35% de lipides, 10-15% de protéides). Ce régime, surtout chez les jeunes, devra être malléable et permettre les échanges entre les différentes catégories d'aliments pour diminuer les contraintes et rendre l'alimentation assez diversifiée. Des « snacks » supplémentaires feront parfois partie des régimes institués. Ainsi un homme de poids moyen (70 kg) ayant une activité physique moyenne a besoin d'environ 2100-2500 kcal/jour. Ce régime sera bien entendu adapté chez les patients requérant une activité physique plus intense.

2. L'exercice physique

Ses buts et ses bénéfices sont multiples pour le bien-être du patient et pour le maintien d'un état physique sain (Tableau II) [7].

L'activité physique chez le diabétique de type 1 implique certaines précautions et mesures pratiques pour éviter les malaises hypoglycémiques (Tableau III) [7].

3. L'insulinothérapie

L'insuline demeure le traitement essentiel dans ce type de diabète. Il existe plusieurs variétés d'insuline, dont la vaste majorité est à l'heure actuelle très purifiée (insulines humaines biosynthétiques) et qui ne se distinguent que par leur durée d'action (action rapide, intermédiaire ou prolongée). Il existe également des mélanges préfabriqués (insuline intermédiaire et rapide).

L'insulinothérapie sera adaptée à chaque patient en fonction de son style de vie, de ses activités, de son âge et des objectifs glycémiques fixés.

Les recherches actuelles s'orientent vers la mise au point de nouvelles voies d'administration : pompe à insuline, insuline orale (problème de digestion enzymatique de l'insuline), insuline nasale et intrapulmonaire

TABLEAU I
RÈGLES DE LA PRISE EN CHARGE
DES PATIENTS DIABÉTIQUES

- GLYCÉMIE (objectifs thérapeutiques)
 - Préprandiale : < 110 mg/dl
 - Au coucher : < 140 mg/dl
 - Hémoglobine A1c < 6,5% (normale 4% à 6%)
- LIPIDES (risque acceptable)
 - Cholestérol total < 200 mg/dl
 - LDL cholestérol < 100 mg/dl
 - Triglycérides < 150 mg/dl.
 - HDL cholestérol > 40 mg/dl
- PRESSION ARTÉRIELLE (objectifs thérapeutiques)
 - Systolique < 130 mmHg
 - Diastolique < 80 mmHg
- ALBUMINE URINAIRE < 30 mg/24 H
- TRAITEMENT DIÉTÉTIQUE, antidiabétiques oraux et insuline à utiliser dans le but d'atteindre les objectifs glycémiques tout en minimisant les risques d'hypoglycémie ; assurer au patient une éducation diététique, lui apprendre l'autosurveillance de la glycémie.
- VISITES RÉGULIÈRES CHEZ LE MÉDECIN TRAITANT (au moins 4 fois par an pour les diabétiques traités par insuline et 2 fois par an pour les autres patients) : évaluer les traitements et la prise en charge, examen physique, examens de laboratoire
- Mesure de la PRESSION ARTÉRIELLE et EXAMEN DES PIEDS à chaque visite
- Dosage de l'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE tous les 3 mois
- Dosage du CHOLESTÉROL, des TRIGLYCÉRIDES, du HDL CHOLESTÉROL et examen des URINES périodiquement
- FOND D'ŒIL ANNUEL

TABLEAU II
BUTS DE L'EXERCICE PHYSIQUE

1. Assurer au diabétique les mêmes bénéfices et le bien-être que tire un non-diabétique de l'exercice régulier
 2. Maintenir ou améliorer le statut cardio-vasculaire pour prévenir ou minimiser les complications cardio-vasculaires du diabète
 3. Améliorer la souplesse qui est altérée quand le collagène musculaire devient glycosylé
 4. Améliorer la force musculaire qui peut se détériorer avec l'installation d'une neuropathie
 5. Permettre au diabétique de type 1 de participer à des exercices sains et d'en profiter pleinement
 6. Aider à atteindre un meilleur équilibre glycémique et à la perte de poids chez le diabétique de type 2.
-

(problème d'absorption et de biodisponibilité) [8] ; ces nouvelles voies aideront à rendre le traitement plus accepté par les patients.

Les analogues de l'insuline (insulines modifiées par permutation ou changement d'acides aminés) sont actuellement disponibles au Liban, il s'agit de l'insuline *Lispro* (*Humalog*[®]), analogue rapide, qui a l'avantage de pouvoir être injectée juste avant les repas (du fait d'un délai d'action plus court que l'insuline rapide ordinaire), de supprimer la production hépatique de glucose plus que l'insuline ordinaire et de donner moins d'hypoglycémie (du fait d'une durée d'action moins longue que l'insuline rapide ordinaire) [9].

L'insuline *Aspart* (*Novorapid*[®]) présente des propriétés pharmacologiques similaires à l'insuline *Lispro*.

L'insuline *Glulisine* est un nouvel analogue rapide non encore disponible au Liban dont l'efficacité et la bonne tolérance ont été retrouvées aussi bien chez les adultes que chez les enfants et les adolescents [10].

L'insuline *Glargine* (*Lantus*[®]) est un analogue de l'insuline de longue durée d'action (> 24 H), sans pic, qui couvre les besoins de base (analogue basal) avec un faible risque d'hypoglycémie ; elle est associée à l'insuline rapide en préprandial.

L'insuline *Detemir* (*Levemir*[®]), nouvel analogue basal, est disponible au Liban à l'heure actuelle.

Quant aux protocoles de l'insulinothérapie, ils sont multiples et varient de deux injections d'insuline à durée d'action intermédiaire (schéma classique) jusqu'aux injections multiples (avec des associations d'insulines de différentes durée d'action) ; ainsi une insuline basale sera prescrite couvrant les besoins de base des 24 heures associée à des injections d'analogues rapides couvrant les périodes prandiales et postprandiales. Ce protocole est actuellement préconisé en vertu des résultats de la DCCT car il permet d'obtenir un meilleur équilibre et de réduire par conséquent la survenue des complications dégénératives. Les différents modèles thérapeutiques seront discutés avec le patient et choisis en fonction de

TABLEAU III
RÈGLES POUR UN EXERCICE PHYSIQUE SAIN
ET SANS RISQUES
POUR LES DIABÉTIQUES DE TYPE 1

- Achever un bon contrôle métabolique avant l'exercice
 - Augmenter l'apport de carbohydrates pour répondre aux besoins énergétiques de l'exercice. En général, 15 g de carbohydrates doivent être consommés une heure avant ou après une activité modérée
 - Un exercice prolongé peut nécessiter la diminution des doses d'insuline
 - Eviter de faire l'injection d'insuline au niveau du muscle qui subira l'effort physique
 - Assurer une bonne hydratation
 - Porter en permanence une carte d'identification diabétique et une source de carbohydrates
-

ses préférences, son style de vie, ses besoins, etc.

La disponibilité de la pompe à insuline externe permet chez certains sujets diabétiques (patients ayant un diabète instable, femmes enceintes, etc.) d'obtenir une amélioration de l'équilibre diabétique, mais cela nécessite une grande motivation de la part du patient et engendre des coûts supplémentaires. La pompe implantable n'est toujours pas disponible pour la pratique courante.

On ne peut parler du traitement du diabète de type 1 sans mentionner la transplantation pancréatique (isolée ou associée à la transplantation rénale) et la greffe des îlots ; toutes les recherches sont orientées actuellement vers l'amélioration de la survie des greffes (site de transplantation, modulation de la réponse immunitaire, atténuation de la réponse inflammatoire, etc.). Dans ce contexte l'encapsulation des îlots avec le polyéthylène glycol est une technique prometteuse pour une meilleure survie de la greffe et pour une diminution des protocoles immunosuppresseurs. En effet les conséquences positives métaboliques et anatomiques (surtout rénales) d'une greffe réussie sont bien établies [11-12].

Si la DCCT a tracé les grands objectifs du traitement (obtenir une hémoglobine glycosylée aux alentours de 7% grâce à une insulinothérapie intensifiée), cela se fera malheureusement aux prix d'épisodes hypoglycémiques plus fréquents ; ce protocole intensifié est à éviter chez les jeunes diabétiques âgés de moins de 13 ans.

Il est nécessaire d'assurer en plus une prise en charge psychologique aux diabétiques de type 1 qui sont le plus souvent jeunes et qui passent parfois par des périodes de déni de la maladie et risquent d'arrêter le traitement. La puberté avec ses « perturbations » physiques et psychologiques constitue également une période fragile où la prise en charge psychologique devra se resserrer.

Il sera utile d'insister sur les adaptations des doses d'insuline en fonction des contrôles quotidiens de la glycémie capillaire et en cours de maladies intercurrentes (recherche des corps cétoniques urinaires témoins d'un déséquilibre diabétique).

D'autres nouveaux traitements ont fait leur preuve dans le diabète de type 1. Citons à ce propos le pramlintide (un analogue synthétique de l'amyline humaine) qui est efficace sur l'hyperglycémie postprandiale chez les diabétiques de type 1 [13]. Par ailleurs un protocole intéressant associant la rosiglitazone à l'insuline semble améliorer l'équilibre glycémique chez les diabétiques de type 1 obèses (BMI > 30) [14].

DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 est une situation pathologique associant une insulino-résistance (92%) à un déficit progressif de l'insulino-sécrétion. Même en l'absence d'une hyperglycémie franche, l'hyperglycémie est retrouvée et s'associe à un ensemble d'anomalies augmentant le risque cardio-vasculaire (dyslipidémie, augmentation des marqueurs de l'inflammation, état prothrombotique et dysfonctionnement endothélial) [15]. Le diabète sucré est un équivalent de risque cardio-vasculaire ; un sujet diabétique sans pathologie cardio-vasculaire a le même risque de faire un infarctus du myocarde qu'un sujet non diabétique ayant déjà présenté un infarctus du myocarde [16].

Le traitement du diabète de type 2 devra par conséquent s'attaquer à la maladie diabétique elle-même pour réduire les complications chroniques et à la correction des autres facteurs de risque cardio-vasculaires, première cause de mortalité chez ces patients.

80% des diabétiques de type 2 sont obèses ; ceci implique que le régime diabétique constitue la pierre angulaire du traitement. Le régime devra permettre une perte de poids modérée (régime hypocalorique) qui aura un impact positif sur l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie [17].

Une diète hypocalorique, même en dehors de toute réduction pondérale, améliore l'insulino-résistance (fréquente dans ce type de diabète) et l'hyperglycémie. (Tableau IV) [7].

L'exercice physique

Il est également d'une grande importance dans ce type de diabète car il permet de réduire l'insulino-résistance et de soutenir la perte pondérale. En effet, l'exercice physique améliore la captation du glucose insulino-dépendante et non insulino-dépendante par les muscles en augmentant l'activité « AMP-activated-PK » dans les cellules musculaires. Cette activité étant réduite dans la cellule musculaire du sujet diabétique par augmentation de son contenu lipidique [18]. Il a par ailleurs un effet bénéfique sur les autres facteurs de risque cardio-vasculaires. (Tableau V) [7, 19-20]. De plus, l'activité physique associée à un régime alimentaire adapté réduit l'apparition du diabète de type 2 chez les sujets à risque de 58% [21].

Les médicaments antidiabétiques

Il existe plusieurs groupes d'antidiabétiques oraux dont les mécanismes d'action sont différents mais complémentaires et permettent de ce fait leur association

TABLEAU IV
STRATÉGIES NUTRITIONNELLES
POUR UN MEILLEUR CONTRÔLE DU DIABÈTE TYPE 2

- PERTE DE POIDS modérée de 4,5 à 9 kg.
- Un RÉGIME HYPOCALORIQUE améliore le contrôle métabolique même en dehors d'une perte pondérale importante.
- Meilleur CHOIX ALIMENTAIRE avec une réduction des graisses car le régime riche en graisse augmente l'insulino-résistance.
- RÉPARTIR L'ALIMENTATION sur toute la journée (5 à 6 petits repas à la place de 2 ou 3 repas majeurs)
- Augmenter l'ACTIVITÉ PHYSIQUE.
- Contrôle fréquent de la GLYCÉMIE pour les ajustements thérapeutiques.

dans le but d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Il faut avant tout éviter la prescription abusive et non indiquée des antidiabétiques oraux (par exemple d'emblée dès la découverte du diabète) ; en effet la diète et l'exercice physique demeurent les premières lignes de traitement mais ne donnent malheureusement un bon équilibre à long terme que chez 10% des patients [22].

Les agents hypoglycémisants ne seront prescrits qu'après échec des premiers moyens thérapeutiques (diète et exercice).

Ces médicaments seront classés en fonction de leur action en agents qui augmentent la sécrétion d'insuline, agents qui diminuent la résistance à l'insuline et agents qui diminuent ou retardent l'absorption intestinale du glucose.

A. Les agents qui augmentent la sécrétion d'insuline

1. Les sulfamides

Les sulfamides hypoglycémisants augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques ; leurs effets extra-pancréatiques sont controversés [23].

Il existe plusieurs produits dans ce groupe de médicaments (Tableau VI).

Le Glimépiride est un sulfamide de nouvelle généra-

TABLEAU V
EXERCICE PHYSIQUE
CHEZ LE DIABÉTIQUE DE TYPE 2

- Commencer par des exercices légers (marche, bicyclette fixe), augmenter l'effort progressivement
- Pour améliorer l'action de l'insuline et le contrôle glycémique, l'activité physique doit se dérouler au moins 4 jours par semaine ou une fois tous les 2 jours
- L'activité physique ne doit pas s'accompagner de dyspnée
- L'échauffement et la période de récupération (post exercice) sont importants pour la souplesse
- Les exercices aérobiques ne doivent pas prendre une place importante
- La musculation peut améliorer l'utilisation périphérique du glucose

tion qui se distingue des autres sulfamides par son mécanisme d'action (il stimule l'insulino-sécrétion par d'autres voies que les sulfamides usuels et influence beaucoup moins la pompe ATP-K dépendante de la cellule β pancréatique), il possède des effets extra-pancréatiques certains entraînant une meilleure action de l'insuline (stimulation de la synthèse du glycogène musculaire) et se donne en prise unique (contrôle de la glycémie sur 24 H) [24-25].

Les effets secondaires des sulfamides hypoglycémisants sont essentiellement : hypoglycémie, souvent sévère et prolongée par stimulation de la sécrétion endogène d'insuline, prise de poids, réaction allergique, cholestase, etc. Une grande controverse persiste quant à la possibilité d'une majoration du risque cardio-vasculaire avec les sulfamides, ce risque demeure hypothétique mais il semble que les sulfamides de 1^{re} et de 2^e génération, du fait de leur interaction avec la pompe ATP-K dépendante présente dans la cellule β pancréatique mais également au niveau de la cellule myocardique peuvent altérer les mécanismes de cardio protection et de réparation myocardique au décours d'un accident coronarien ischémique ; le Glimepiride du fait de sa faible interaction avec cette même pompe aurait moins d'effets néfastes cardio-vasculaires [26].

Les sulfamides sont généralement pris avant les repas. Les contre-indications sont les suivantes : l'insuffisance rénale ou hépatique, la grossesse et les comas hyperglycémiques.

2. Les glinides

Ce sont les dérivés de la D-phenyl-alanine dont le nateglinide et le repaglinide. Ces produits stimulent l'insulino-sécrétion par action directe sur la cellule β du pancréas (restauration de la phase précoce). Cette stimulation est rapide, dépend du milieu glycémique ambiant, est rapidement réversible quand la glycémie diminue d'où risque très faible d'hypoglycémie. Ces produits sont pris juste avant le repas ; ils entraînent une amélioration globale de l'équilibre glycémique [24, 27].

B. Les agents qui diminuent l'insulino-résistance

1. Les biguanides

Les biguanides, représentés essentiellement par la metformine agissent en diminuant l'insulino-résistance

hépatique, n'augmentent pas l'insulino-sécrétion mais réduisent la néoglucogénèse, améliorent l'action de l'insuline et diminuent l'absorption intestinale du glucose [22, 28-29] (Schéma 1). Ils n'entraînent pas une prise de poids (retrouvée avec l'insuline et les sulfamides). Ils sont pris après un repas (sur estomac plein) pour minimiser les effets secondaires qui sont essentiellement digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) retrouvés surtout au début du traitement. Ils reconnaissent les mêmes contre-indications que les sulfamides. Dans l'étude UKPDS, la metformine a été prouvée diminuer la mortalité cardio-vasculaire chez les diabétiques obèses [30].

2. Les thiazolidinediones

Le troglitazone est le chef de file mais il a été retiré du marché à cause de plusieurs cas mortels imputés à son hépatotoxicité. Deux autres produits de cette famille sont actuellement utilisés : la rosiglitazone et la pioglitazone ; l'effet thérapeutique majeur de ces médicaments est une réduction de l'insulino-résistance (périphérique) par leur action sur le PPAR- (récepteur nucléaire, impliqué dans le métabolisme intermédiaire) et une amélioration de la fonction des cellules β pancréatiques reflétée par une diminution du rapport proinsuline/insuline, élevé dans le diabète de type 2 avec par la suite une réduction de la production hépatique du glucose et une amélioration de l'action périphérique de l'insuline. De plus, ces agents réduisent le taux des lipides plasmatiques, leur oxydation, et l'hypertension artérielle [31-32]. Les glitazones réduisent les marqueurs de l'inflammation et améliorent la fonction endothéliale [33]. La pioglitazone aurait un meilleur effet sur le profil lipidique [15].

La glycémie à jeûn diminue de 49 à 95 mg/dl, et l'hémoglobine glycosylée diminue de 1,3 à 1,4% [5].

Ajoutons l'effet bénéfique sur l'apoptose des cellules langherhansiennes objectivé in vitro et in vivo (étude PRO-ACTIVE).

Les effets secondaires sont essentiellement hépatiques d'où la nécessité d'un contrôle étroit des paramètres hépatiques ; une rétention hydro-sodée, parfois sévère, est fréquente ce qui peut décompenser une insuffisance cardiaque et rend l'association de ces produits à l'insuline assez hasardeuse.

TABLEAU VI
SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS : TABLEAU COMPARATIF

MÉDICAMENT	Dose quotidienne (mg)	Nombre de prises	Durée d'action (heures)	Métabolite actif	Excrétion rénale (%)
TOLBUTAMIDE	500 - 3000	2 - 3	6 - 10	+	100
ACETOHEXAMIDE	250 - 1500	2	12 - 18	++	100
TOLAZAMIDE	100 - 1000	1 - 2	16 - 24	+	100
CHLORPROPAMIDE	100 - 500	1	24 - 72	+	100
GLYBURIDE (glibenclamide)	2,5 - 20	1 - 2	16 - 24	±	50
GLIPIZIDE	2,5 - 40	1 - 2	12 - 16	-	85
GLIMEPIRIDE	1 - 8	1	24	+	60
GLICLAZDE	80 - 320	1 - 2	10 - 20	-	60-70

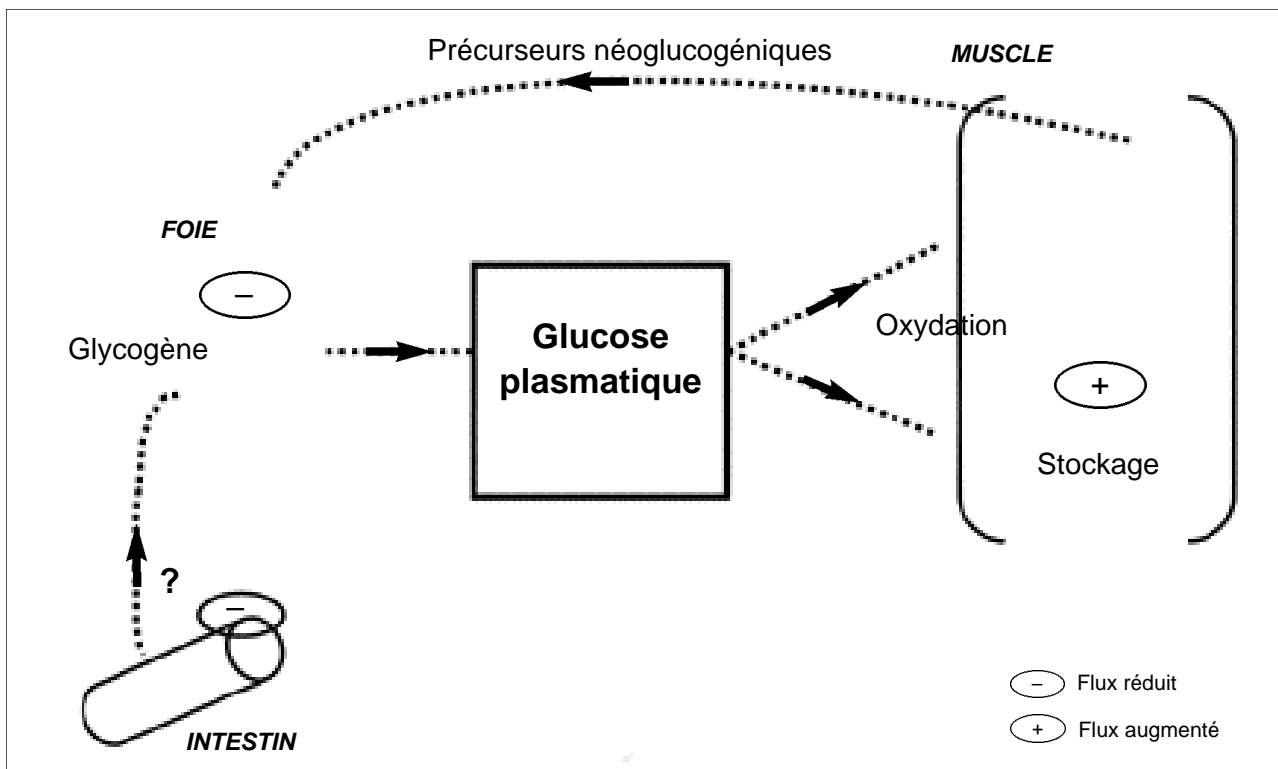


SCHÉMA 1. Mécanismes d'action de la metformin.

Il y a également avec ces produits une prise de poids avec augmentation de la masse graisseuse sous-cutanée mais non abdominale.

C. Les agents qui agissent sur l'absorption intestinale des sucres : les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

L'alpha-glucosidase est l'enzyme responsable de la digestion des sucres dans l'intestin grêle. Le chef de file de ces agents est l'acarbose ; en effet ces médicaments diminuent l'absorption intestinale des carbohydrates et réduisent de ce fait l'hyperglycémie postprandiale. La glycémie moyenne diminue de 20 à 30 mg/dl et l'hémoglobine glycosylée diminue de 0,6 à 0,8 % [5, 22, 34]. L'effet secondaire majeur est une flatulence assez gênante au départ d'où la nécessité de prescrire ce médicament à doses progressives.

L'insulinothérapie dans le diabète de type 2 est réservée aux cas où les médicaments oraux ne suffisent plus à maintenir un équilibre glycémique adéquat (on parle alors de diabète insulino-nécessitant). L'insuline peut être associée, dans un premier temps, aux médicaments oraux (par exemple, des antidiabétiques oraux (sulfamides) dans la journée et une injection d'insuline intermédiaire ou analogue basal au coucher) ; le recours à l'insulinothérapie conventionnelle est l'étape suivante ; l'association de l'insuline au troglitazone améliore la glycémie à jeûn et l'hémoglobine glycosylée avec une réduction des doses d'insuline (témoin de l'amélioration de l'action de l'insuline) [35].

L'association de la metformine et de l'insuline est

bénéfique car elle donne un meilleur équilibre glycémique avec une réduction des doses d'insuline et moins de prise de poids [36].

De nouvelles armes thérapeutiques sont actuellement en cours de développement ou d'expérimentation et s'adressent aux différents volets physiopathologiques impliqués dans la genèse de l'hyperglycémie : les antagonistes du glucagon (réduisent la néoglucogenèse et la glycogénolyse), les analogues des incrétines : le *Glucagon-Like peptide 1* (GLP-1) et le *Glucose dependent insulinotropic peptide* (GIP), hormones digestives qui potentialisent l'insulino-sécrétion induite par le glucose, les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV responsable de la dégradation des incrétines, les inhibiteurs de l'enzyme glycogène phosphorylase hépatique (impliquée dans la glycogénolyse) [37].

Le GLP-1 est une entéro-hormone qui stimule l'insulino-sécrétion gluco-induite, inhibe la sécrétion du glucagon, retarde la vidange gastrique et réduit l'appétit [38]. Le liraglutide est un analogue de longue durée d'action du GLP-1 (en injection sous-cutanée) dont l'efficacité a été démontrée dans l'étude de Masbad et al., menée chez des sujets diabétiques de type 2 sur une période de 12 semaines ; ce produit a entraîné une nette amélioration de la glycémie avec une diminution du rapport proinsuline/insuline (témoignant d'une meilleure fonction des cellules β pancréatiques) avec très peu d'accidents hypoglycémiques (car la sécrétion d'insuline avec ce produit est gluco-dépendante), il n'y a pas eu de

prise de poids significative ; les effets secondaires sont essentiellement gastriques (car retard de la vidange) [39].

Ahren et al. [6] ont étudié le LAF 237 (inhibiteur de la Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) qui se donne par voie orale) chez les diabétiques de type 2 sur une période de 52 semaines : avec ce produit, le taux plasmatique de GLP-1 et de GIP était plus élevé que chez les sujets contrôles avec une réduction du taux de glucagon avec, comme résultats, un meilleur équilibre métabolique et une excellente tolérance [40].

L'amylin est une hormone cosécétrée avec l'insuline par les cellules β du pancréas ; elle règle la glycémie postprandiale en ralentissant la vidange gastrique et en réduisant la sécrétion du glucagon et la prise alimentaire. Des analogues de l'amylin ont été développés dont le pramlintide (disponible aux États-Unis) et sont utilisés en sous-cutané, avant les repas dans le diabète de type 1 et 2 pour obtenir un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale ; en effet, Edelman et al. ont montré dans un étude menée chez des diabétiques de type 1 que le pramlintide, en association avec l'insuline rapide avant les repas, a permis la réduction sensible des doses d'insuline et une diminution des taux d'hémoglobine glyquée avec une perte de poids [41].

Le « rêve » d'une insuline orale ne semble pas être à l'heure actuelle aussi utopique qu'il ne l'était autrefois, en effet l'hexyl-insuline mono-conjugée orale (insuline modifiée pour résister à la dégradation enzymatique digestive) a l'avantage, comme l'insuline endogène, de donner une plus grande concentration d'insuline dans la veine porte (ce qui a pour conséquence une diminution substantielle de la production hépatique de glucose) et moins d'hyperinsulinisme périphérique donc, moins d'insulino-résistance [42-43].

Cette insuline résiste à la dégradation digestive, l'absorption et la stabilité sont très bonnes, l'action hypoglycémisante est dose-dépendante et assez longue du fait d'une plus grande affinité aux récepteurs [44-45].

De nouveaux agents agissant simultanément sur le PPAR- α et sur le PPAR- γ sont en cours de développement et s'opposeront en même temps à l'hyperglycémie (en diminuant l'insulino-résistance) et à la dyslipidémie très souvent associée à la maladie diabétique.

La prescription de médicaments antidiabétiques doit prendre en considération les critères personnels de chaque patient (présence d'obésité, d'insulino-résistance, d'hyperglycémie postprandiale essentiellement, et les médicaments prescrits doivent corriger idéalement le ou les facteur(s) physiopathologique(s) incriminé(s). Par exemple un médicament réduisant l'insulino-résistance sera prescrit quand une diminution de la sensibilité à l'insuline est suspectée et un insulino-sécrétagogue sera prescrit quand un déficit en insuline est suspecté (patient maigre ou perdant du poids).

L'association d'un ou de plusieurs de ces médicaments est possible et séduisante du fait des mécanismes d'action différents et complémentaires permettant ainsi

une meilleure efficacité thérapeutique. L'association de la metformine au troglitazone diminue la glycémie à jeûn et postprandiale plus que chacun des deux médicaments administré isolément [46].

Un schéma thérapeutique est proposé (Schéma 2) [22].

Les contre-indications doivent être respectées rigoureusement car elles peuvent être génératrices d'effets secondaires graves (coma hypoglycémique, etc.)

Le traitement du diabète de type 2 ne doit pas se limiter à contrôler l'hyperglycémie mais doit s'adresser également et de façon assez agressive aux autres facteurs de risque cardio-vasculaires retrouvés fréquemment dans cette variété de diabète (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie, etc.), le contrôle de ces différents facteurs de risque est aussi important que l'équilibre glycémique pour la réduction de la mortalité cardio-vasculaire ; par ailleurs, le traitement antidiabétique devra éviter tout ce qui peut aggraver ces facteurs de risque (par exemple, une prise de poids, un hyperinsulinisme, etc.) [47-48].

Les statines ont été prouvées réduire la mortalité cardio-vasculaire en prévention primaire et secondaire chez les diabétiques [49].

CONCLUSION

La prise en charge des patients diabétiques est une entreprise de longue haleine qui nécessite beaucoup de patience, de compréhension, de bon sens et une parfaite connaissance du problème et où le patient joue un rôle pivot, secondé par une équipe multidisciplinaire, l'objectif final étant une vie qui se rapproche autant que possible de la « normale » avec le moins possible de complications aiguës ou chroniques ; l'amélioration des moyens demeure cependant le grand défi...

RÉFÉRENCES

1. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1183-97.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-85.
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 405-12.
4. Roman SH, Harris MI. Management of diabetes mellitus from a public health perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997 ; 26 : 443-74.
5. Bloomgarden Z. Treatment of type 2 diabetes : the American Association of Clinical Endocrinologist meeting. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 1644-9.
6. Ahrén B, Gomis R, Standl E, Milles D, Scheizer A.

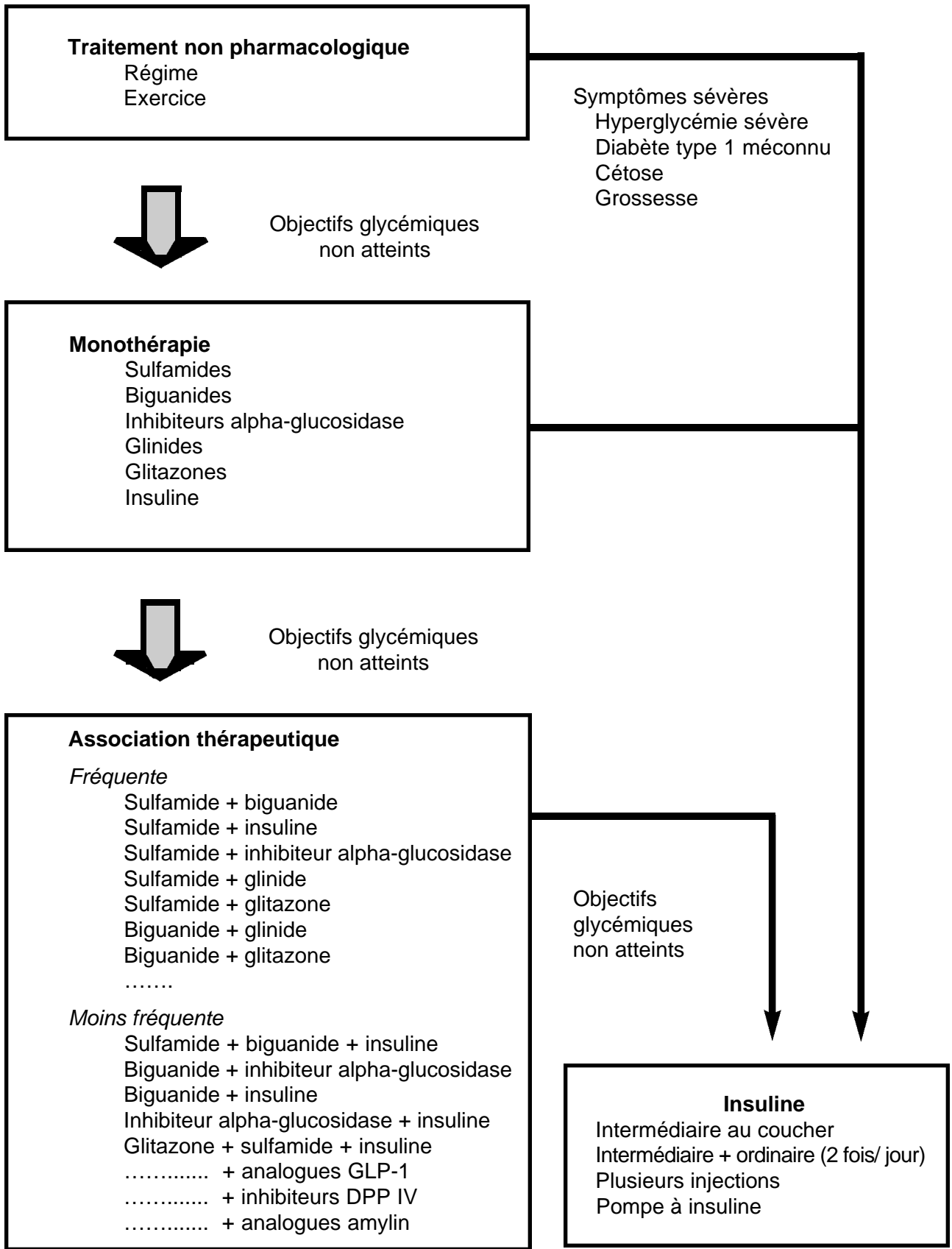


SCHÉMA 2. Algorithme thérapeutique du diabète type 2

- Twelve-and-52 week efficacy of the Dipeptidyl Peptidase inhibitor LAF 237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 2874- 80.
7. Franz M. Lifestyle modifications for diabetes management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997 ; 26 : 499-510.
 8. Burge MR, Schade D. Insulins. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997 ; 26 : 575-97.
 9. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin Lispro. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 176-83.
 10. Danne T, Becker RHA, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin Glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 2100-5.
 11. Kendall DM, Robertson RB. Pancreas and islet transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997 ; 26 : 611-30.
 12. Fioretto P, Steefes MW, Sutherland DER et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 69-75.
 13. Ceriello A, Piconi L, Quagliaro L et al. Effects of pramlintide on postprandial glucose excursions and measures of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Mar ; 28 (3) : 632-7.
 14. Strowig SM, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Jul ; 28 (7) : 1562-7.
 15. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, Tan MH, Khan MA, Perez AT, Jacober SJ ; GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005 Jul ; 28 (7) : 1547-54.
 16. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 Jul 23 ; 339 (4) : 229-34.
 17. American Diabetes Association : Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998 ; 21(Suppl 1) : S32- S35.
 18. Tamura Y, Tanaka Y, Sato F et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 (6) : 3191-6.
 19. Marcovic TP, Jenkins AB, Campbell LV et al. The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 687-94.
 20. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P et al. Make your diabetic patients walk : long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Jun ; 28 (6) : 1295-302.
 21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM ; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 Feb 7 ; 346 (6) : 393-403.
 22. American Diabetes Association. Consensus statement : The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1995 ; 18 : 1510-18.
 23. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997 ; 26 : 511-22.
 24. Rosenstock J, Samols E, Muchmore D et al : Glimperide, a new once daily sulfonylurea. *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 1194-9.
 25. Haupt A, Kauch C, Dahl D et al. Effect of glimepiride on insulin stimulated synthesis in cultured human skeletal muscle cells. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2129-32.
 26. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 531-7.
 27. Saloranta L, Guitard C, Pecher E et al. Nateglinide improves early insulin secretion and controls postprandial glucose excursions in a prediabetic population. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2141- 6.
 28. Baily CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 574-9.
 29. Bell PM, Hadder DR. Metformin. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997 ; 26 : 523-37.
 30. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 ; 352 : 854-65.
 31. Henry RR. Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997 ; 26 : 553-73.
 32. Ronald LP, Steven EK, Daniel P. Effects of troglitazone on β cell function, insulin sensitivity, and glycemic control in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 819-23.
 33. Boyle PJ. What are the effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists on adiponectin, tumor necrosis factor- α , and other cytokines in insulin resistance ? *Clin Cardiol* 2004 Jul ; 27 (7 Suppl 4) : IV11-16. Review.
 34. Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997 ; 26 : 539-51.
 35. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V et al. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 861-6.
 36. Wulffele M, Kooy A, Lehert P et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2133-40.
 37. Wagner J. Early clinical development of pharmaceuticals for type 2 diabetes mellitus : from preclinical models to human investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 5362-6.
 38. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagons-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1137-43.
 39. Masbad S, Schmite O, Ransjam J, Jackobson G, Matthews D. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN 2211). *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1335-44.
 40. Ahrén B, Landin-Olsson M, Janssin P-A, Svenson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 2078-84.
 41. Edelman S, Garg S, Frias J et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; 29 (10) : 2189-95.

42. Pizza RA, Mandarino LA, Genest J, Baker BA, Gerich JE. Production of insulin resistance by hyperinsulinemia in man. *Diabetologia* 1985 ; 28 : 70-5.
43. Duckworth WC, Sandeck CD, Henry RR : Why intra peritoneal delivery of insulin with implantable pumps in NIDDM ? *Diabetes* 1992 ; 41 : 657-61.
44. Wajcberg E, Miyakazi Y, Triplitt C, Cerosimo E, De Fronzo RA. Dose response effect of a single administration of oral Hexyl-insulin monoconjugate 2 in healthy non diabetic subjects. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 2868-73.
45. Kipnes M, Dandona P, Tripathy D, Steel JG , Kosutig G. Control of postprandial plasma glucose by an oral insulin product (HIM 2) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 421-6.
46. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 867-72.
47. Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997 ; 103 : 152-6.
48. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2005 ; 28 (Supp 1) : S4-S36
49. Ogrin C, Perkelvald A, Winer N. Heart protection study : a focus on diabetic patients. *Curr Diab Rep* 2004 Jun ; 4 (3) : 185-6.