

Antidiabétiques oraux

R. Roussel, É. Larger, M. Marre
(Service de diabétologie, hôpital Bichat, Paris)

GÉNÉRALITÉS

La prise en charge initiale d'un patient diabétique de type 2, ou d'une personne à risque de diabète de type 2, comprend des modifications des habitudes de vie (activité physique d'une demi-heure par jour au moins quatre fois par semaine, de type marche à pied, arrêt du tabac) et des habitudes alimentaires (conseil pour la mise en place, éventuellement avec l'aide d'une diététicienne, d'un régime normocalorique équilibré, avec environ 30 % d'apport lipidique, dont au maximum un tiers d'acides gras saturés).

Dans le cas fréquent où cette prise en charge ne suffirait pas à elle seule à atteindre l'objectif thérapeutique d'une HbA1c < 6,5 %, elle devra néanmoins être poursuivie en association avec les antidiabétiques oraux. En cas de surpoids, le premier traitement oral doit être la metformine. Ultérieurement, il est souvent nécessaire d'y associer d'autres traitements antidiabétiques oraux ou l'insuline, et l'expérience montre que l'on est souvent en retard dans cette escalade thérapeutique, dont l'objectif est une HbA1c < 6,5 %.

L'arsenal thérapeutique oral comprend des agents augmentant la sensibilité à l'insuline (metformine, thiazolidinediones), des agents stimulant la sécrétion d'insuline (sulfamides hypoglycémiantes) et une drogue limitant l'absorption intestinale des carbohydrates (acarbose). Les éléments de la décision sont : le poids du patient, son âge, les éventuelles défaillances viscérales associées (insuffisance cardiaque, rénale, hépatique), les autres traitements et la tolérance, qui est souvent médiocre pour l'acarbose et la metformine.

METFORMINE

En l'absence de contre-indication, c'est le traitement initial de choix du patient diabétique de type 2 en surpoids.

✓ **Mode d'action** - La metformine réduit la résistance à l'action de l'insuline constatée chez les diabétiques de type 2, essentiellement au niveau hépatique : elle réduit la production hépatique de glucose, qui est excessive, notamment en fin de nuit. Ainsi, la metformine limite l'hyperglycémie du réveil.

✓ **Efficacité** - L'amélioration de l'équilibre glycémique moyen est du même ordre qu'avec des sulfamides hypoglycémiantes : l'HbA1c baisse de 1 à 2 %. Cependant, la metformine présente l'avantage de favoriser la perte de poids, de ne pas entraîner à elle seule de risque d'hypoglycémie et, enfin, d'être associée, selon certains essais thérapeutiques, à une amélioration spécifique du pronostic cardiovasculaire.

✓ **Tolérance, effets secondaires** - Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents à l'initiation du traitement, qui devrait être effectuée à doses progressivement croissantes, ces troubles semblant être dose-dépendants et sujets à une tachyphylaxie. Malgré ces précautions, une gêne ou des brûlures gastriques, une diarrhée, une perte d'appétit ou des nausées peuvent persister au-delà de deux-trois semaines, conduisant à un échec thérapeutique de fait.

L'acidose lactique est un effet secondaire rarissime (1 à 3/100 000 patients-années) mais potentiellement léthal : elle peut survenir dans des circonstances d'hypoxie tissulaire, l'utilisation hépatique du lactate étant inhibée par la metformine. En pratique, les accidents sont constatés lors d'erreurs manifestes de prescription : insuffisance rénale avancée, état cardiaque

précaire, absence d'arrêt du traitement avant chirurgie ou anesthésie générale.

✓ **Consignes d'emploi** - Prescription initiale à faibles doses : 500 mg ou 850 mg par jour. Poursuivre l'escalade des doses jusqu'à 850 mg trois fois par jour. En cas d'intolérance, revenir au palier antérieur. La tolérance est meilleure lorsque la prise se fait au cours de repas.

Arrêt du traitement 48 heures avant un examen radiologique avec utilisation de produit de contraste iodé, avant toute chirurgie ou anesthésie générale programmée. Arrêt du traitement en cas de situation générale précaire : insuffisance rénale sévère (créatininémie > 150 µmol/l, clairance entre 30 et 50 ml/mn), sepsis sévère, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance cardiaque sévère, en phase aiguë d'infarctus du myocarde, insuffisance hépatocellulaire avérée, déshydratation, notamment chez le sujet âgé. L'âge per se ne constitue pas une contre-indication.

THIAZOLIDINEDIONES

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique comprenant deux molécules, la pioglitazone et la rosiglitazone. La troglitazone, premier représentant de la classe mis sur le marché aux États-Unis, a été retirée pour hépatotoxicité.

✓ **Mode d'action** - Il s'agit de molécules réduisant l'insulinorésistance du diabète de type 2. Ce sont des ligands d'un facteur nucléaire de transcription adipocytaire, PPARγ (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ*). Probablement par l'intermédiaire de modifications adipocytaires, notamment de modifications de la production de messagers d'origine adipocytaire, les adipokines, ils améliorent la sensibilité à l'insuline des muscles et du foie.

✓ **Efficacité** - En monothérapie versus placebo, l'HbA1c baisse d'environ 1 %. Cependant, l'indication de l'AMM est l'association avec la metformine ou les sulfamides à dose maximale. Il s'agit donc d'une alternative entre une bithérapie orale, dont une thiazolidinedione, et une bithérapie classique metformine + sulfamide. Il n'y a pas d'essai contrôlé testant l'équivalence ou l'éventuelle supériorité de cette nouvelle alternative. Par ailleurs, il n'y a pas d'essai clinique prolongé disponible avec des critères "durs" (morbidity, mortalité, notamment cardiovasculaire). La pioglitazone et, dans une moindre mesure, la rosiglitazone améliorent le profil lipidique en baissant les triglycérides et en augmentant le HDL-cholestérol, sans action nette sur le LDL.

✓ **Tolérance, effets secondaires** - L'utilisation des thiazolidinediones a été associée à une rétention hydrosodée, à l'apparition d'œdèmes et à la décompensation d'une insuffisance cardiaque, notamment lors de l'association à l'insuline (association hors AMM française). De rares cas de dysfonction hépatocellulaire, imputables aux représentants actuels de cette classe, ont été rapportés.

✓ **Consignes d'emploi** - Prescription initiale par un spécialiste (diabétologue, interniste) en association à la metformine ou à un sulfamide à dose maximale : pas de monothérapie, pas de trithérapie, pas d'association à l'insuline. Contre-indiqué par l'insuffisance cardiaque tout stade NYHA, par l'insuffisance hépatocellulaire (surveillance des enzymes hépatiques avant et après toute instauration). Pas d'adaptation à la fonction rénale jusqu'à des clairances très basses (5-10 ml/mn). L'âge n'est pas une contre-indication. L'obtention de la pleine efficacité requiert plus d'un mois.

ACARBOSE

L'acarbose est un inhibiteur de l'alpha-glucosidase, dont l'usage est limité par sa mauvaise tolérance digestive.

✓ **Mode d'action** - L'alpha-glucosidase est une enzyme intestinale dont l'action est nécessaire à l'absorption des sucres

complexes. Aussi, l'acarbose ralentit celle-ci et semble améliorer le profil glycémique post-prandial.

✓ **Efficacité** - En monothérapie, l'efficacité sur l'HbA1c est inférieure à celle des sulfamides ou de la metformine, avec une baisse d'environ 1 % de l'HbA1c. Cependant, elle présenterait un avantage théorique en améliorant l'hyperglycémie postprandiale (modestement, de l'ordre de 1 mmol/l).

✓ **Tolérance, effets secondaires** - Le mode d'action de l'acarbose a pour corollaire un inconfort digestif, des selles diarrhéiques et des flatulences conduisant au minimum un patient sur trois à arrêter le traitement. Une élévation rare des enzymes hépatiques est possible.

✓ **Consignes d'emploi** - Le traitement est pris au tout début de chaque repas. La compliance peut être améliorée par une titration lente. L'absorption du médicament est minime. Il n'y a pas de contre-indication.

SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Il s'agit de la classe médicamenteuse pour laquelle le recul est le plus grand. Elle est indiquée en monothérapie initiale chez les rares sujets sans surpoids ou en cas d'intolérance à la metformine, et est fréquemment associée à celle-ci.

✓ **Mode d'action** - Les sulfamides hypoglycémisants sont des insulinosécrétagogues directs, en maintenant ouverts les canaux potassiques membranaires de la cellule β .

✓ **Efficacité** - L'HbA1c baisse de 1 à 2 % en général. Il est classique de répartir la prise en plusieurs temps. Cependant, l'efficacité et la tolérance sont sensiblement identiques avec une prise matinale unique.

✓ **Tolérance, effets secondaires** - Le principal effet secondaire est la survenue d'hypoglycémies, fréquemment en fin d'après-midi, qui peuvent être sévères et prolongées. Ces hypoglycémies peuvent limiter la titration du sulfamide, qui est alors souvent en échec sur les glycémies matinales. Par ailleurs, la prise de poids est fréquente. Des troubles gastro-intestinaux sans gravité sont possibles.

✓ **Consignes d'emploi** - Les sulfamides sont généralement prescrits en doses fractionnées aux repas, la prise précédant idéalement ceux-ci d'une demi-heure. En pratique, la prise se fait souvent au cours du repas, avec une meilleure tolérance digestive. Pour limiter la prise pondérale, une remotivation diététique est indiquée. Le métabolisme est hépatique mais, en fonction des molécules, une prise en compte de la fonction rénale peut être nécessaire, notamment chez le sujet âgé, particulièrement exposé aux hypoglycémies graves. Il n'y a pas d'intérêt à passer d'un sulfamide à un autre en cas d'échec.

GLINIDES

Il s'agit d'une classe thérapeutique récente, apparentée aux sulfamides, dont la spécificité serait leur action rapide et brève, la prise avant le repas induisant un pic de sécrétion d'insuline limitant l'excursion glycémique postprandiale.

✓ **Mode d'action** - Il s'agit d'insulinosécrétagogues différant des sulfamides par leurs sites de liaison à la membrane des cellules β -pancréatiques, par leur pharmacocinétique (demi-vie brève) et par leur pharmacodynamique.

✓ **Efficacité** - Elle est égale ou inférieure à celle des sulfamides ou de la metformine en monothérapie. Il y aurait un avantage théorique sur le contrôle de la glycémie postprandiale, sans que l'on dispose de données sur la pertinence clinique de cet aspect.

✓ **Tolérance, effets secondaires** - Superposables aux sulfamides, avec une fréquence des hypoglycémies peut-être inférieure.

✓ **Consignes d'emploi** - Prise impérative avant chaque repas (15 à 30 minutes), pas de prise si jeûne. L'évaluation de l'efficacité par le malade et le médecin passe par l'HbA1c, comme pour tout antidiabétique, et, plus spécifiquement, par la mesure de la glycémie capillaire deux heures après le repas. Leur demi-vie courte présente un avantage théorique par rapport aux sulfamides chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal sévère, mais on manque de recul pour préconiser leur utilisation dans ces conditions.