

# Le traitement du diabète de type 2

Pr Nouri Octobre 2020

## Plan

1. Introduction
2. Bases physiopathologiques du traitement du DT2
3. Les Médicaments stimulants la sécrétion de l'insuline
  - a. Les sulfonylurés
  - b. Les glinides :
  - c. Les inhibiteurs de la DPP4
  - d. Les analogues du GLP1
4. Insulinosensibilisateurs
  - a. Les biguanides
  - b. Les thiazolidinédiones
5. Les inhibiteurs des alfa glucosidases
6. Analogue de l'amyline :
7. Les inhibiteurs des SGLT2
8. Arbre décisionnel de prise en charge du DT2
9. Références

## 1. Introduction

Le traitement d'un diabète comporte la diététique, l'activité physique et les médicaments hypoglycémisants. Il vise à atteindre un équilibre glycémique aussi proche que possible de la normale avec une HbA1c < 6,5% (selon les recommandations de l'IDF) ou <7% (selon les recommandations de l'ADA) et ce, afin de prévenir ou à défaut de retarder l'apparition des complications dégénératives.

## 2. Physiopathologie du traitement du diabète de type 2 (DT2)

La physiopathologie du diabète de type 2 associe deux mécanismes : des anomalies de l'insulinosécrétion et des anomalies de l'action périphérique de l'insuline ou insulino-résistance.

L'action conjuguée de ces deux mécanismes conduit à une hyperglycémie chronique :

**L'hyperglycémie à jeun** : résulte d'une augmentation de la production hépatique du glucose (PHG) par une augmentation de la néoglucogénèse hépatique. Cette PHG accrue est directement liée à l'insulinocarence.

**L'hyperglycémie postprandiale** : est la conséquence d'une diminution de la captation du glucose par les muscles du fait de l'insulino-résistance et à un degré moindre d'une réponse insulino-que insuffisante.

Les différents traitements du DT2 vont ainsi agir à différents niveaux :

- Amélioration de la sécrétion d'insuline par des sécrétagogues : sulfamides hypoglycémisants, glinides, analogues du GLP1, inhibiteurs du DPP4
- Réduction de l'insulino-résistance par les biguanides et les dérivés des glitazones
- Limiter l'absorption intestinale des sucres : les inhibiteurs des alphaglycosidases.

## 3. Les Médicaments stimulants la sécrétion de l'insuline

### a. Les sulfonylurés ou sulfamides hypoglycémisants (SH) :

Ce sont des molécules découvertes au cours de la 2ème guerre mondiale par Janbon et Loubatières, où des propriétés hypoglycémisantes du RP 2254, sulfamide antibactérien, ont été constatées.

Les sulfonylurées tirent leur dénomination du fait qu'elles possèdent toutes un groupement moléculaire commun : le « groupe sulfonylurée ». C'est ce groupement qui confère à ces substances une plus grande partie de leur effet hypoglycémiant.

Mode d'action :

Les SH stimulent la libération par le pancréas de l'insuline. Ils sont inefficaces en cas d'épuisement important de l'insulinosécrétion. Cette action se fait après fixation du SH à un récepteur spécifique (SUR1) situé sur la membrane cytoplasmique des cellules bêta.

La liaison du SH à son récepteur entraîne une cascade de réactions biochimiques :

La fermeture du canal potassique (K<sup>+</sup>) ATP-dépendant bloquant ainsi la sortie du K<sup>+</sup> qui va s'accumuler dans le milieu cellulaire ; dépolarisation de la membrane cellulaire sous l'effet de l'accumulation intracellulaire du K<sup>+</sup>. Création d'un courant électrique de surface induisant l'ouverture des canaux calciques qui sont voltage-dépendants avec afflux de calcium dans la cellule stimulant ainsi la migration des granules sécrétoires d'insuline vers la membrane et leur sortie de la cellule par exocytose.

Pharmacocinétique : La résorption digestive des SH est rapide et complète avec une forte liaison aux protéines plasmatiques. Ils passent la barrière fœto-placentaire.

Les produits commercialisés en Algérie sont: Glimépiride (Amarel<sup>®</sup> cp1, 2,3,4 mg, posologie de 1-6 mg/j), glibenclamide (Daonil<sup>®</sup>, cp 2,5 et 5 mg, posologie de 2,5 - 15 mg/j) cependant abandonné dans le monde car très haut risque d'hypoglycémie, gliclazide (Diamicron<sup>®</sup> cp 80 mg, 30 mg LM).

Les effets secondaires :

Hypoglycémies : C'est l'effet secondaire le plus grave qui peut être mortel, favorisé par :

- L'insuffisance hépatique : le SH n'est pas dégradé en métabolites inactifs.
- L'insuffisance rénale qui augmente la demi-vie des SH
- Les erreurs diététiques : jeûne, insuffisance ou irrégularité alimentaire
- La prise concomitante d'alcool ou de médicaments potentialisant l'action des SH.
- Un exercice physique inhabituel
- Le non-respect des règles d'utilisation : SH trop puissant, augmentation de la posologie trop rapide.
- L'âge avancé : les sujets âgés cumulent de nombreux facteurs de risque comme la malnutrition et les polymédications.

Autres effets secondaires :

- Réactions allergiques : prurit, éruptions cutanées variées.
- Hématologiques : leucopénie, thrombopénie, anémie
- Hépatiques : élévation des transaminases et parfois ictère
- Digestifs : trouble gastro-intestinal moins fréquent qu'avec les biguanides.

Les interactions médicamenteuses :

- Les sulfamides antibactériens conservent une activité hypoglycémiant (ex : Bactrim<sup>®</sup>)
- Potentialisation de l'action hypoglycémiant des sulfamides par modification de leurs métabolismes (inhibition enzymatique) : miconazole (Daktarin<sup>®</sup>), fluconazole (Triflucan<sup>®</sup>)
- Diminution de leur élimination urinaire : médicaments susceptibles d'entraîner une insuffisance rénale aigue
- Amélioration de la tolérance au glucose et majoration de l'effet hypoglycémiant des sulfamides : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

- Modification de la disponibilité des sulfamides par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques (augmentation de l'effet hypoglycémiant) : phénylbutazone, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Contre-indications :

- Allergie aux sulfamides.
- Insuffisance hépatocellulaire et alcoolisme S insuffisance rénale avancée
- Diabète de type 1 et Diabète de type 2 insulinorequérant S Grossesse et allaitement
- L'association à certains antifongiques azolés (augmentation du taux plasmatique) : miconazole

Les règles de prescription

Commencer par de faibles doses et augmenter la posologie par paliers d'une à deux semaines. Il est inutile d'associer deux SH entre eux. On doit informer les malades des effets secondaires possibles et surtout des moyens de prévenir l'hypoglycémie. Le traitement par les SH doit être surveillé régulièrement par un hémogramme, un bilan hépatique (transaminases) et un bilan rénal (créatinémie).

#### **b. Les glinides**

Le répaglinide (Novonorm®), représente le chef de file de cette classe ; il existe en trois dosages 0,5 - 1 et 2mg, la dose maximale est de 16 mg.

Mode d'action : Il est identique à celui des sulfonylurées, ils ont un pouvoir hypoglycémiant plus faible et une action plus courte et donc réservés comme médicaments de la glycémie postprandiale.

Pharmacocinétique :

- L'absorption par le tractus gastro-intestinal est rapide, la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout d'une 1 heure.
- La biodisponibilité est proche de 60%. La demi-vie est courte (1 heure).
- La liaison aux protéines plasmatiques est forte.
- Aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant.
- L'élimination se fait principalement par excrétion dans la bile.

Effets secondaires et contre-indications : Ils sont comparables à ceux des SH cependant les hypoglycémies sont moins fréquentes que les autres SH car l'action est plus courte et moins intense et il n'y a pas de contre-indication en cas d'insuffisance rénale.

Règles de prescription

La posologie usuelle est de 0,5 à 4 mg trois fois par jour. La dose initiale est de 0,5mg avant chaque repas. Les associations thérapeutiques glinides - sulfonylurées n'ont aucun intérêt.

#### **c. Les inhibiteurs de la DPP4**

L'effet incrétine démontre que la réponse insulinaire est nettement plus importante lorsque le glucose est administré par voie orale comparativement à la voie intraveineuse. Cet effet fut attribué à la stimulation par le bol alimentaire d'hormones intestinales désignées sous le nom d'incrétines dont principalement le GLP-1 (glucagon like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

Cette hormone est libérée au niveau du tube digestif dans les minutes qui suivent l'ingestion d'un repas. Le GLP-1 est considéré comme une hormone insulinothrompe glucodépendante qui ne stimule l'insulinosécration qu'en présence de glucose intestinal. Les effets physiologiques attendus du GLP-1 sont nombreux :

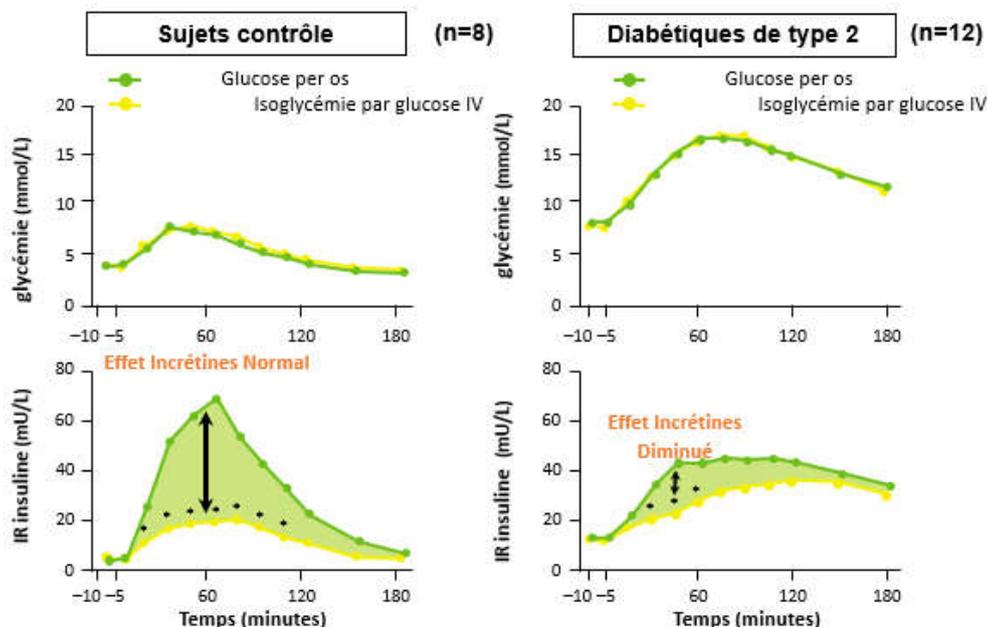
Stimulation de la sécrétion de l'insuline de façon dépendante de la glycémie (pas d'effet si la glycémie est basse)

- Réduction des taux circulants de glucagon
- Diminution des prises alimentaires
- Ralentissement de la vidange gastrique
- Préservation des cellules  $\beta$  pancréatiques
- Augmentation de la synthèse de l'insuline

Les incrétinomimétiques sont des analogues du GLP-1, non dégradables par la DPP4.

Les incrétinomodulateurs sont des inhibiteurs de l'activité de la DPP-4 qui se traduit par une augmentation prolongée des taux de GLP-1 sachant que l'effet incrétine est physiopathologiquement bas chez le DT2.

### Chez le diabétique de type 2, "l'effet incrétine est diminué"



Ces inhibiteurs compétitifs de l'enzyme dégradant physiologiquement le GLP-1 offrent l'avantage de la voie orale. La sitagliptine, la vildagliptine, l'allogliptine et la saxagliptine sont disponibles seules ou en association à la metformine

#### **d. Les analogues du GLP1**

Chef de fil, l'exénatide (Byetta®), premier analogue commercial du GLP-1. Il s'agit de la forme synthétique d'un peptide isolé de la salive d'un lézard venimeux d'Amérique, un agoniste du récepteur du GLP-1 qui présente une homologie de structure de 52 % avec le GLP-1 et résistant à l'action de la DPP-4.

Le 2<sup>ème</sup> analogue du GLP1 est le liraglutide (Victoza®). Il s'agit d'un analogue vrai du GLP-1 substitué sur le résidu 34 et greffé d'un acide gras en C16, facilitant sa liaison à l'albumine et le protégeant de l'action de la DPP-4. Sa demi-vie est ainsi de 13 heures, durée d'action plus de 24H permettant son administration une fois par jour. Ses propriétés pharmacodynamiques sont identiques à celles de l'exénatide.

Actuellement il a été mis au point des formes hebdomadaires en injectable tel que le Semaglutide (Ozempic®) ou même des GLP1 en forme orale tel que la forme orale du Semaglutide (Rybelsus®)

### **4. Insulinosensibilisateurs**

#### **a. Les biguanides :**

Utilisés depuis 1956, les biguanides ne sont représentés à l'heure actuelle que par un seul produit : la metformine. Les biguanides sont les médicaments de l'insulinorésistance : ce ne sont pas des hypoglycémiantes mais des antihyperglycémiantes, sans action sur la glycémie chez les sujets normaux. Ce sont des antidiabétiques vrais et ne donnent pas d'hypoglycémies s'ils sont utilisés seuls.

Mode d'action : La metformine, réduit la glycémie basale et postprandiale en :

- Diminuant la PHG (inhibition de la néoglucogénèse et de la glycolyse)
- Favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose principalement au niveau musculaire (augmente la sensibilité à l'insuline)
- Retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine possède également d'autres effets :

- Inhibe l'absorption intestinale de certains acides aminés, de la vitamine B12, de l'acide folique et du cholestérol.
- Inhibe la lipolyse. Elle diminue de ce fait, la concentration plasmatique des acides gras libres plasmatiques et par ce biais elle renforce l'action de l'insuline au niveau du foie et des tissus.
- Elle stimule la glycogène synthétase et augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT).

Pharmacocinétique :

La metformine est absorbée au niveau de l'intestin. Elle est hydrosoluble et ne nécessite pas de liaison avec une protéine pour son transport donc pas de risque d'interférences médicamenteuses.

Elle n'est pas métabolisée et elle est éliminée sous forme active à 80 % par les reins et 20% par la bile.

Sa demi-vie plasmatique est courte de 2 à 5h avec un pic plasmatique atteint en 1 à 3h.

Les biguanides ne traversent pas la barrière placentaire.

### **Les effets secondaires**

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit.
- Perte du goût, goût métallique
- Diminution de l'absorption de la vitamine B12
- Réaction cutanée : très rare, à type d'érythème, prurit, urticaire
- L'acidose lactique : C'est la complication majeure du traitement par les biguanides mais qui est très rare avec la metformine. Cette complication est mortelle dans 50 % des cas. Sa cause principale est le non-respect des contre-indications, rarement un surdosage.
- Les lactates, produits par la métabolisation anaérobie du glucose au niveau musculaire, sont soit éliminés par le rein, soit captés au niveau du foie pour participer à la néoglucogenèse. La metformine, en freinant la néoglucogenèse à partir des lactates, peut conduire à une production excessive de lactates et à un défaut de métabolisation qui peut entraîner une acidose lactique favorisée par une insuffisance rénale et/ou un état hypoxique.

### **Les contre-indications :**

- La cétose.
- La grossesse bien que les biguanides ne traversent pas la barrière placentaire et qu'aucun effet tératogène n'ait été rapporté.
- Insuffisance hépatique, alcoolisme.
- Toutes les situations d'hypoxie tissulaire : Insuffisance cardiaque, respiratoire, infarctus du myocarde récent...
- Insuffisances rénale, clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (déshydratation, infection grave, état de choc, injection de produit de contraste iodé.)
- En cas de chirurgie avec anesthésie générale ou de radiographie avec produit de contraste iodé, il est impératif d'arrêter le traitement par les biguanides 48 à 72h avant.

Règles de prescription :

Glucophage : cp 500, 850 et 1000 mg, Stagid 700 mg

Commencer par de faibles doses. Les troubles digestifs fréquents au début du traitement régressent en quelques jours surtout si on a pris la précaution de prescrire le biguanide au milieu ou en fin de repas et si la posologie a été progressive. Le STAGID serait mieux toléré sur le plan digestif.

#### **b. Les thiazolidinediones (TZD) :**

Les TZD ou glitazones sont des Insulinosensibilisateurs ; la pioglitazone et la rosiglitazone ont été aussi retirés des marchés dans une grande majorité de pays dans le monde

Mécanismes d'action :

Les TZD sont des médicaments de l'insulinorésistance. Ils agissent en se liant à un récepteur nucléaire, le PPAR  $\gamma$  (Peroxyzome Proliferator Activated Receptors) retrouvé surtout au niveau des cellules adipeuses.

Ils favorisent l'apoptose des gros adipocytes et leur remplacement par des petits adipocytes libérant moins de cytokines et moins d'acides gras libres qui interviennent dans les phénomènes d'insulinorésistance au niveau des tissus périphériques (muscles) et du foie. Les glitazones sont donc des stimulateurs de l'utilisation périphérique du glucose plus que des freinateurs de la PHG contrairement à la metformine (qui agit plus comme un inhibiteur de la PHG que comme un stimulateur de l'utilisation périphérique). Les glitazones et la metformine ont donc des effets complémentaires qui se potentialisent. Elles peuvent être associées chez le même patient pour exercer des effets additifs sur l'insulinosensibilité.

Effets sur les lipides : réduction de 20 à 40 % des acides gras libres plasmatiques avec abaissement des triglycérides. L'action sur le cholestérol est variable.

**Effets secondaires :**

- Les hypoglycémies : le risque d'hypoglycémie est presque nul en monothérapie ou en association avec la metformine. Par contre ce risque est majoré lorsque la TZD est associée aux SH ou à l'insuline, d'où la nécessité d'une réduction de la posologie.
- Aucun accident sévère d'hépatotoxicité n'a été rapporté avec la rosiglitazone et la pioglitazone. Néanmoins, l'insuffisance hépatocellulaire reste une contre-indication et la surveillance des transaminases au début du traitement est une nécessité.
- La prise de poids est modérée de 2 à 4 kg et s'observe les premiers mois de traitement.
- Des œdèmes sont observés chez 5 % des malades traités par rétention hydrosodée qui peut dans certains cas entraîner une décompensation d'une insuffisance cardiaque préexistante.
- Un effet carcinogène lié à la richesse des cellules pariétales coliques en récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$  a été rapporté chez l'animal non confirmé chez l'homme, par précaution les TZD ne sont pas prescrits chez les patients ayant une polypose colique.

**Les interactions médicamenteuses :**

- Les TZD diminuent l'efficacité de la cyclosporine et des oestroprogestifs
- Malgré leur forte liaison aux protéines, ils n'interfèrent pas avec les antivitamines K et les sulfamides hypoglycémifiants.

- L'association à des anti-inflammatoires non-stéroïdiens majore la rétention hydrique.

### **Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à un des excipients
- Insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque (NYHA stades 1 à 4)
- Insuffisance hépatique S Acidocétose diabétique pour la pioglitazone

### **5. Les inhibiteurs des alfa glucosidases :**

Les alphasglucosidases sont des enzymes présentes à la surface de la bordure en brosse des entérocytes et dont le rôle est d'hydrolyser les sucres complexes comme l'amidon, les dextrines et les saccharoses en monosaccharides assimilables. Les inhibiteurs des alphasglucosidases bloquent l'action de ces enzymes par inhibition compétitive, ralentissant ainsi la digestion et l'absorption des polysaccharides.

L'acarbose (GLUCOR®, glucobay®) cp 50 et 100mg

Pharmacocinétique de l'acarbose : Il est dégradé au niveau intestinal par les enzymes bactériennes et les enzymes de la muqueuse digestive en un métabolite. L'acarbose et son métabolite sont très peu absorbés (biodisponibilité de 1%). Il est peu fixé aux protéines plasmatiques.

La demi-vie d'élimination est de 6-8 h.

Les métabolites intestinaux inactifs sont excrétés par voie urinaire (35% de la dose administrée) et dans les fèces (51% de la dose administrée).

En raison de sa faible absorption et de son métabolisme digestif, les paramètres pharmacocinétiques de l'acarbose ne sont pas modifiés chez l'insuffisant rénal modéré et chez l'insuffisant hépatique.

L'utilisation de ce produit est limitée par la grande fréquence des effets secondaires digestifs observés chez 20 à 60 % des sujets à type de flatulence, de météorisme et de diarrhée, liés à des phénomènes de fermentation colique. La posologie doit débuter par de faibles doses (3 X 50mg) puis augmentée progressivement à 3 fois 200 mg selon la tolérance digestive.

### **6. Analogue de l'amyline :**

Le pramlintide (Symlin®) est un analogue synthétique de l'amyline, une hormone sécrétée par la cellule bêta humaine. Il a été homologué par la FDA en 2005 comme traitement d'appoint chez les diabétiques de type 1 ou 2 qui n'arrivent pas à obtenir une maîtrise acceptable de la glycémie malgré une insulinothérapie optimale. En général, l'amyline est sécrétée avec l'insuline en réponse aux repas, dans le but de maîtriser l'hyperglycémie postprandiale. Elle inhibe la sécrétion de glucagon, ce qui réduit la production de glucose hépatique, et ralentit la vidange gastrique, retardant ainsi l'absorption du glucose et l'élévation postprandiale de la glycémie. De plus, l'amyline jouerait un rôle dans la régulation de la prise de nourriture ; Ce traitement est injectable.

## 7. Les Inhibiteurs des SGLT2

Les inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose sont une nouvelle classe d'hypoglycémiant oraux commercialisés en 2015. Trois molécules sont déjà approuvées en Europe (dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine), on les nomme aussi les « glifozines ».

Leur mécanisme d'action original passe par une inhibition d'un co-transporteur de réabsorption du glucose et Na<sup>+</sup> dans le tube contourné proximal rénal nommé SGLT2.

Ils réduisent la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Ils entraînent donc une glycosurie qui constitue donc une perte énergétique et aboutit in fine à une perte de poids de l'ordre de 2 à 3 Kg.

Cette classe améliore l'HbA1c environ de 0,7 %. L'empagliflozine a montré une diminution de la mortalité toutes causes confondues chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

Ils s'utilisent par voie orale en une prise orale unique.

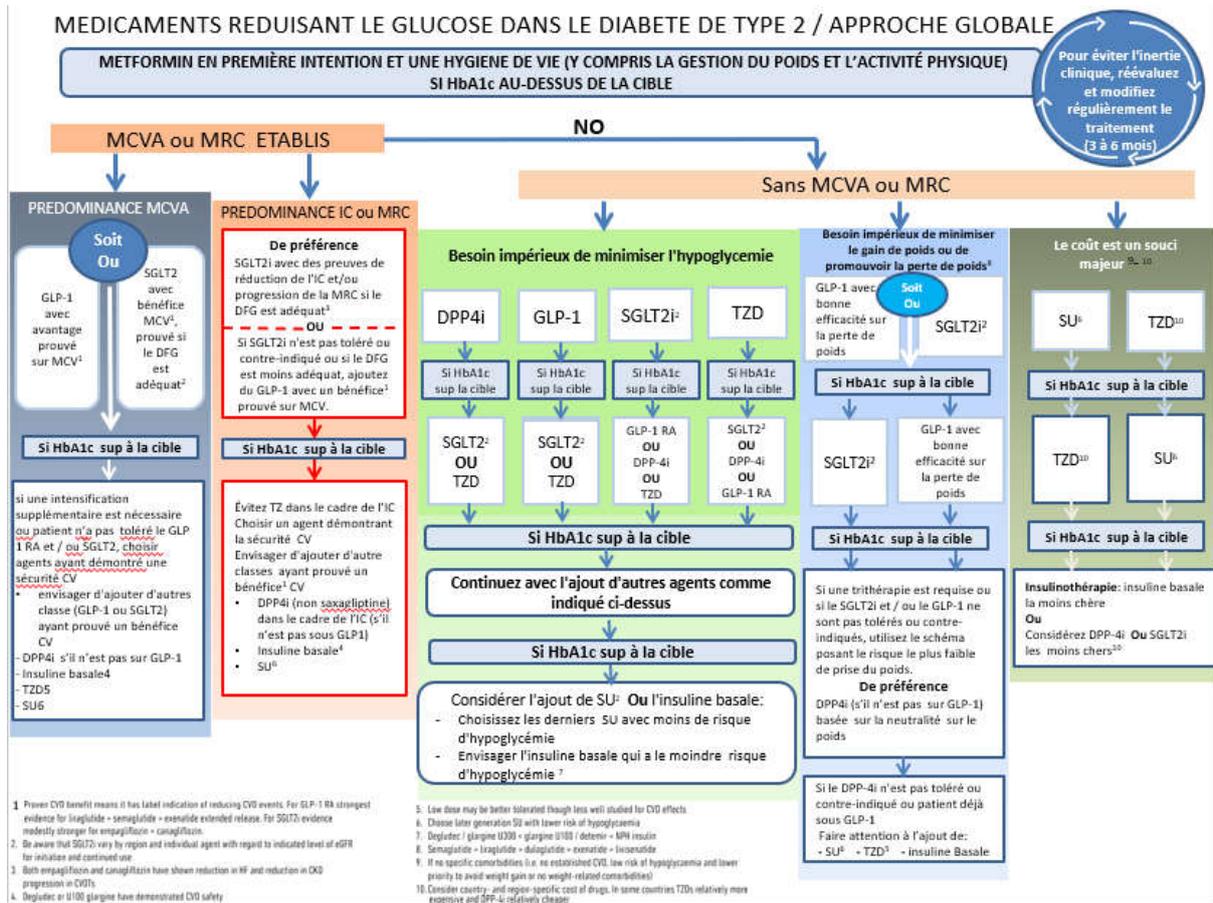
Ils sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale (DFG < 60 ml/mn) et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.

Les inhibiteurs de SGLT2 n'induisent pas d'hypoglycémie puisqu'ils ne stimulent pas directement la sécrétion d'insuline, mais potentialisent le risque d'hypoglycémie en cas d'association à un hypoglycémiant.

Ils peuvent entraîner une polyurie modérée, une baisse de pression artérielle systolique de l'ordre de 4 mmHg, une déplétion volémique, et une hypotension orthostatique. Ils occasionnent également une augmentation de risque d'infections urogénitales (infections urinaires basses, balanites et vulvovaginite).

Leur place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du diabète de type 2 reste à préciser du fait de la publication récente en 2015 d'un essai de morbimortalité montrant que l'empagliflozine réduisait, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, la morbimortalité cariovasculaire ainsi que la mortalité toutes causes confondues.

## 8. Arbre décisionnel de prise en charge du DT2



## 9. Références

L. Monnier. Diabétologie. Elsevier Masson Paris. 3<sup>ème</sup> Edition 2019

Textbook of Endocrinology Williams 14<sup>th</sup> edition 2020