

LE DOSSIER

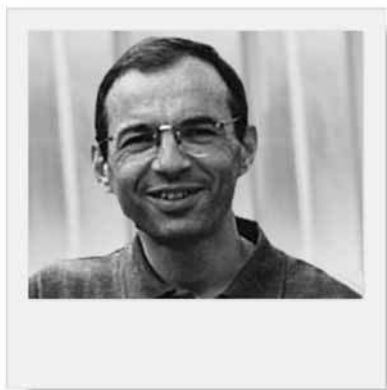
Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

Les différents angles d'attaque thérapeutique du diabète de type 2

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 comprend deux composantes physiopathologiques – une insulino-résistance et un déficit sécrétoire en insuline – dont le rôle respectif est variable chez chaque patient.

L'arsenal thérapeutique à notre disposition comprend des "armes" visant l'insulino-résistance (réduction pondérale, activité physique, metformine...) et d'autres destinées à traiter le déficit sécrétoire en insuline (glinides, sulfamides hypoglycémiantes, inhibiteurs DPP-4, agonistes GLP-1). D'une façon générale, la stratégie thérapeutique sera dictée par le profil physiopathologique du diabète de type 2 du patient.

Il est important, chez chaque patient, d'authentifier et de préciser l'importance de chacune des cibles thérapeutiques afin de conduire un traitement optimal.



→ B. VERGÈS

Service de diabétologie
et métabolisme, CHU,
DIJON.

Les dernières années ont été caractérisées par des avancées dans la compréhension de la physiopathologie du diabète de type 2 et l'arrivée de nouvelles classes thérapeutiques. L'arsenal thérapeutique dont nous disposons pour traiter le patient diabétique de type 2 nous invite à une prise en charge réfléchie où le choix d'un traitement ou d'une association thérapeutique se fera sur le profil du patient et les composants majeurs de la physiopathologie de son diabète de type 2.

Les deux piliers de la physiopathologie du diabète de type 2 sont l'**insulino-résistance** et le **déficit sécrétoire en insuline**. L'insulino-résistance est un élément majeur apparaissant précocement dans le développement du diabète de type 2, dont l'image clinique est la surcharge pondérale androïde (augmentation du périmètre abdominal). Le développement de l'insulino-résistance est favorisé par une activité physique réduite et/ou une alimentation hypercalorique sur un terrain génétiquement

prédisposé. Dans un premier temps, cet état d'insulino-résistance se traduit biologiquement par une augmentation de sécrétion de l'insuline permettant de maintenir un niveau glycémique normal. Au fil du temps, après plusieurs années, les cellules bêta-pancréatiques vont présenter des signes "de faiblesse", avec une diminution de la production relative d'insuline qui se traduit dans un premier temps par une perte du pic précoce de sécrétion d'insuline en période postprandiale et, plus tardivement, par une diminution globale de la sécrétion d'insuline. Il existe donc en théorie, chez le patient diabétique de type 2, deux cibles thérapeutiques : l'insulino-résistance et le déficit sécrétoire en insuline de la cellule bêta.

Traitements de l'insulino-résistance

La réduction pondérale au moyen d'un régime hypocalorique et d'une augmen-

tation de l'activité physique permet sensiblement de réduire l'insulino-résistance et d'améliorer la glycémie des patients diabétiques de type 2. Des travaux récents indiquent que la mise transitoire des patients diabétiques de type 2 sous régime à très basses calories permet d'améliorer rapidement la sensibilité à l'insuline et de réduire l'hyperglycémie de façon extrêmement prompte et efficace [1].

L'activité physique améliore significativement la sensibilité à l'insuline même pour des activités physiques d'intensité modérée, comme la marche par exemple. Elle représente une arme thérapeutique importante qu'il faudra en permanence promouvoir, et il sera important de motiver le patient à la pratique d'une activité physique régulière. L'autosurveillance glycémique peut, à cet égard, être un outil efficace pour entretenir la motivation du patient qui verra, par lui-même, ses glycémies s'améliorer après une activité physique.

La metformine est un traitement particulièrement efficace de la résistance à l'insuline [2]. La metformine permet de réduire significativement la glycémie des patients diabétiques de type 2 avec un effet beaucoup plus marqué chez les patients insulino-résistants avec obésité abdominale. Elle est un médicament de premier choix dans le diabète de type 2.

Les glitazones (rosiglitazone, pioglitazone) sont des traitements particulièrement efficaces de l'insulino-résistance. Il a bien été montré que les glitazones étaient particulièrement efficaces pour réduire l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 présentant des critères du syndrome métabolique [3]. Cependant, la rosiglitazone en raison d'un risque d'augmentation d'événements cardiovasculaires a été retirée du marché européen il y a 3 ans, et la pioglitazone n'est plus disponible en France depuis plusieurs mois.

Traitements du déficit insulinosécrétoire

Les classiques sulfamides hypoglycémisants ainsi que les glinides, insulinosécréteurs d'action courte agissant sur le même récepteur que celui des sulfamides hypoglycémisants, stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques. Les sulfamides hypoglycémisants ont une action plus prolongée, alors que les glinides ont une durée d'action très courte permettant de couvrir la période postprandiale. Les sulfamides hypoglycémisants comme les glinides peuvent être à l'origine d'hypoglycémies.

L'insuline peut être utilisée dans le traitement du diabète de type 2, en particulier lorsqu'il existe une carence nette d'insulinosécrétion chez les patients. Dans un premier temps, on utilisera des insulines d'action prolongée (insuline glargine ou insuline détémir), injectées le plus souvent une fois par jour, en complément d'un traitement antidiabétique oral. Ce n'est qu'à un stade plus évolué que l'on pourra avoir recours à de multiples injections d'insuline avec l'utilisation d'insuline prémix (mélange d'insuline semi-lente et rapide) ou d'un schéma d'insulinothérapie basal-bolus, comparable à celui utilisé dans le diabète de type 1. L'insulinothérapie au cours du diabète de type 2 nécessite une attention particulière avec, en particulier, auto-surveillance des glycémies capillaires afin d'adapter au mieux les doses d'insuline et d'éviter les hypoglycémies.

Au cours des dernières années, ont été mises à disposition deux nouvelles classes thérapeutiques : les inhibiteurs DPP-4 et les agonistes GLP-1, regroupés sous l'entité des "incrétines". L'effet incrétine est la sécrétion d'insuline liée à des hormones gastro-intestinales libérées lors de l'arrivée du bol alimentaire dans l'intestin. Le GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*) produit par les cellules L (iléon) représente une hormone majeure de l'effet incrétine. En période postprandiale,

le GLP-1, libéré par le tube digestif après stimulation par les glucides alimentaires, va agir au niveau du pancréas, d'une part, en augmentant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta – et cela de façon glucose-dépendante (la sécrétion d'insuline n'est stimulée qu'en cas de glycémie au-dessus de la normale) – et, d'autre part, en réduisant la sécrétion de glucagon, hormone hyperglycémisante par les cellules alpha-pancréatiques. D'une façon globale, l'augmentation de la sécrétion d'insuline et la réduction de production de glucagon, induite par le GLP-1, va réduire significativement l'hyperglycémie.

Chez les patients diabétiques de type 2, l'effet incrétine est globalement réduit, ce qui rend intéressant l'utilisation du GLP-1 en thérapeutique. Cependant, le GLP-1 endogène est rapidement détruit par une enzyme spécifique, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), lui conférant une donnée de vie très courte (moins de 2 minutes). Il a donc fallu trouver "des stratégies" afin de pouvoir restaurer un effet incrétine chez les patients diabétiques de type 2. La première option a été de produire des agonistes GLP-1 qui, après substitution de quelques acides aminés, ont été rendus résistants à l'action de la DPP-4, leur conférant ainsi une demi-vie très longue. Une autre façon d'agir a été d'inhiber directement la DPP-4, enzyme responsable de la dégradation du gène GLP-1, afin d'allonger la durée de vie du GLP-1 endogène. Ainsi, se sont développées deux nouvelles classes thérapeutiques : les agonistes GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4.

Ces deux classes thérapeutiques présentent quelques différences :

- les agonistes GLP-1 sont utilisés par injection sous-cutanée en une fois par jour (liraglutide) ou en deux fois par jour (exénatide). Leur utilisation induit un taux de GLP-1 supraphysiologique qui va avoir non seulement un effet de stimulation d'insulinosécrétion et de réduction de la production de glucagon

LE DOSSIER

Diabète : ce que le cardiologue doit savoir

par le pancréas mais aussi un effet de ralentissement de la vidange gastrique ainsi qu'un effet central de réduction de l'appétit. D'un point de vue clinique, les agonistes GLP-1 permettent non seulement une amélioration de l'équilibre glycémique mais aussi une réduction pondérale significative ;

- en revanche, les inhibiteurs DPP-4 sont administrés *per os*. Ils restaurent un taux physiologique de GLP-1 qui aura un effet significatif sur l'insulinosécrétion et la réduction de production de glucagon par le pancréas. En revanche, l'effet est neutre sur le poids.

À part, citons, dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2, l'acarbose qui est un inhibiteur de l'alpha-glucosidase intestinale, ralentissant l'absorption digestive du glucose et réduisant ainsi la glycémie postprandiale. En raison d'effets secondaires digestifs fréquents, l'acarbose est relativement peu utilisée en France.

Quelle stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 ?

La stratégie thérapeutique est essentiellement dictée par le profil physiopathologique du diabète de type 2 pour lequel nous devons conduire un traitement. En effet, comme vu précédemment, le diabète de type 2 comprend deux composantes physiopathologiques : l'insulinorésistance et déficit sécrétoire en insuline dont le rôle respectif est

variable chez chaque patient. Il est donc essentiel d'authentifier et de préciser, chez un patient donné, l'importance de chacune des cibles thérapeutiques.

La résistance à l'insuline est un élément quasi constant chez le diabétique de type 2. C'est la raison pour laquelle il est conseillé de débiter par des mesures diététiques permettant une réduction pondérale, une activité physique régulière et dès qu'un traitement médicamenteux doit être utilisé, de prescrire de la metformine [4]. Par la suite, lors du passage à une bithérapie, le choix thérapeutique est très ouvert [4]. Chez un patient très insulinorésistant ayant une obésité abdominale, on pourra être tenté d'introduire un traitement par inhibiteur DPP-4 ou agoniste GLP-1, tout en sachant que les agonistes GLP-1 sont peut-être plus intéressants ici en raison de la réduction pondérale qu'ils permettent d'obtenir. Dans une situation où il existe des critères témoignant d'un déficit d'insulinosécrétion (tendance à la perte de poids, augmentation des glycémies postprandiales beaucoup plus importantes que les glycémies à jeun), le choix d'un insulinosécréteur (glinides, sulfamide hypoglycémiant) apparaît judicieux ; une insulinothérapie pouvant par la suite être tout à fait utile chez ce type de patients.

L'initiation et l'intensification d'un traitement antidiabétique le plus précoce possible est essentielle. Cependant, le choix d'un traitement antidiabétique n'est jamais simple et il est impératif

d'évaluer en permanence son efficacité en vérifiant régulièrement les taux d'HbA1c. En cas de mauvais contrôle glycémique, il ne faudra pas hésiter à arrêter un traitement se révélant inefficace et à le remplacer par une autre molécule. Chez tout patient diabétique pour lequel les traitements essayés n'ont pas permis l'obtention d'un équilibre glycémique satisfaisant ($\text{HbA1c} < 7\%$), il ne faudra pas hésiter à prendre un avis spécialisé. Enfin, dans la prise en charge du diabète de type 2, il faut mettre le patient lui-même au centre de la prise en charge de sa maladie. À ce titre, l'éducation du patient ainsi que la création et l'entretien de sa motivation sont essentiels.

Bibliographie

1. LIM EL, HOLLINGSWORTH KG, ARIBISALA BS *et al.* Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*, 2011;54:2506-2514.
2. BOSI E. Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? *Diabetes Obes Metab*, 2009;11:3-8.
3. VERGES B, RADU L, BAILLOT-RUDONI S *et al.* Low HDL-cholesterol: a strong predictor of glycemic response to glitazone treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011;93:e44-e48.
4. INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22526604>

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.