Thérapeutique personnalisée du diabète de type 2 : Comment ? Pour qui ? Jusqu'où ?

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 est une pathologie complexe (car associant plusieurs anomalies du contrôle glycémique chez le même patient) et variable (car l'intensité de chaque type d'anomalie varie d'un patient à l'autre). Cette pathologie s'aggrave avec le temps, nécessitant une intensification thérapeutique. Or celle-ci ne doit pas se résumer à un empilement de molécules, et des recommandations nouvelles proposent de personnaliser les thérapeutiques, de poser comme base de traitement l'association metformine + sulfamide et qu'au-delà, chaque nouvelle molécule introduite (si l'HbA1c le nécessite) soit testée six mois, puis arrêtée en cas d'inefficacité afin d'éviter une accumulation de traitements.

→ **F. ANDREELLI, C. AMOUYAL**
Service de Diabétologie,
CHU Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Depuis la rédaction de cet article, la pioglitazone n'est plus commercialisée.

La définition des diabètes est l'hyperglycémie chronique. La glycémie (ou plutôt l'équilibre moyen déterminé par l'HbA1c) est la cible thérapeutique. Un contrôle de cette cible (idéalement HbA1c < 6,5 % ou 7 % selon les patients) est le garant d'une réduction ou d'un évitement des complications microvasculaires [1]. A l'inverse, pour l'instant, il n'y a pas de preuve que le contrôle glycémique en lui-même puisse réduire le risque de complication macrovasculaire qui semble plus dépendre de l'insulinorésistance (et de ses conséquences comme l'hyperagrégabilité plaquettaire), des anomalies lipidiques et de l'hypertension artérielle souvent associée. On voit donc que le contrôle glycémique en lui-même est capital, mais ne doit pas limiter nos efforts pour la correction des nombreuses anomalies associées à l'hyperglycémie [1]. La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire est donc essentielle. La correction de l'hyperglycémie du diabétique de type 2 est difficile car cette pathologie associe de nombreuses anomalies. Dans ce contexte et alors que les classes d'hypoglycémiants sont de plus en plus nombreuses, comment organiser la prescription de ces différentes classes sachant que la plupart des patients nécessitent l'association de plusieurs molécules hypoglycémiantes ?

Que faisons-nous avec les thérapeutiques disponibles ?

Chez les patients diabétiques de type 2 en surpoids, il est recommandé en première intention d'utiliser un biguanide dont le mode d'action est essentiellement de réduire la production hépatique de glucose (PHG). En effet, le patient diabétique de type 2 présente une production hépatique de glucose élevée à la fois à jeun et en postprandial. Cette élévation est quantitativement variable d'un sujet à l'autre. Pour améliorer le profil glycémique des patients, contrôler la PHG est en soi un objectif

thérapeutique important. La réduction de la PHG par la metformine a été interprétée comme une amélioration de la sensibilité hépatique à l'insuline. L'insulinorésistance hépatique (variable d'un patient à l'autre) est donc réduite. Le biguanide est donc un agent insulinosensibilisateur hépatique. Les principaux effets secondaires sont digestifs et le risque d'acidose lactique est très faible à condition d'éviter l'emploi de la metformine en cas d'insuffisance rénale ou d'une hypoxie.

Une autre classe augmentant la sensibilité à l'insuline à l'échelon de l'organisme entier est la classe des thiazolidinédiones (TZDs). Après l'arrêt de la commercialisation de la rosiglitazone, seule la pioglitazone reste disponible. Les TZDs augmentent la quantité d'adipocytes sous-cutanés sensibles à l'insuline et sécrétant de l'adiponectine, hormone sécrétée par les adipocytes et dont la sécrétion est réduite lors de l'insulinorésistance. L'adiponectine a des effets métaboliques favorables en réduisant la quantité des lipides ectopiques et en augmentant la sensibilité à l'insuline des tissus. En restaurant une sécrétion d'adiponectine, les TZDs provoquent une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une amélioration des profils glycémique et lipidique. La classe des TZDs est donc une classe d'insulinosensibilisateurs. La prise de poids inhérente et d'autres effets indésirables possibles comme la rétention hydro-sodée (susceptible de provoquer une insuffisance cardiaque), les fractures, l'œdème maculaire en limitent l'emploi.

Au stade de diabète clinique, tous les patients diabétiques de type 2 ont une carence relative de leur insulinosécrétion. En effet, en cas d'insulinorésistance, l'insulinosécrétion s'adapte à la hausse afin de compenser la réduction de l'action de l'insuline. Des études suggèrent qu'au cours du suivi des patients, l'insulinorésistance reste assez stable alors que la fonction insulinosécrétoire diminue progressivement et inexorablement. Cela suggère que l'intensification thérapeutique du diabète de type 2 dépend plus de la dégradation de la fonction β que de l'insulinorésistance et explique pourquoi bon nombre de patients nécessitent un traitement par insulinothérapie. Les sulfamides hypoglycémiants sont utilisés pour augmenter l'insulinosécrétion, mais leur efficacité dépend de la persistance d'un nombre minimal de cellules β. La moindre efficacité des sulfamides hypoglycémiants avec le temps ne s'explique pas par un effet délétère de ces molécules mais par une perte de la fonctionnalité et du nombre des cellules β par des mécanismes encore mal déterminés et inhérents au diabète de type 2.

Augmenter l'insulinosécrétion endogène est un objectif thérapeutique important car l'insuline endogène délivrée dans la veine porte est captée en premier lieu par le foie avant de rejoindre la circulation générale (contrairement à l'insulinothérapie exogène qui atteint d'abord la périphérie). Ce qui permet un contrôle optimal de la PHG avant que l'insuline endogène n'atteigne les tissus périphériques comme le muscle squelettique et le tissu adipeux. Les sulfamides hypoglycémiants sont à utiliser à doses progressivement croissantes et leur effet insulinosécréteur maximal dépend plus de la persistance ou non d'un nombre suffisant de cellules β que de différences entre les molécules. En revanche, les sulfamides hypoglycémiants diffèrent de part leur durée d'action au profit actuellement des molécules en une prise orale unique dans la journée afin d'augmenter l'observance des patients. L'effet secondaire le plus fréquent est la survenue d'hypoglycémie à distance des repas par persistance d'une stimulation de l'insulinosécrétion non adaptée aux besoins.

La classe des glinides, apparentée quoique différente de celle des sulfamides, fait exception à cette règle avec le répaglinide (Novonorm), car sa durée d'action est courte (2 à 3 heures), et il doit être administré avant chaque repas, permettant un contrôle de la glycémie postprandiale immédiate tout en réduisant le risque d'hypoglycémie à distance des repas.

Les inhibiteurs des α-glucosidases réduisent l'absorption digestive des glucides dans l'intestin. Le principal effet secondaire de cette classe est digestif puisque les glucides non absorbés sont fermentés dans le côlon.

La manipulation du système incrétine est une avancée thérapeutique récente comportant deux volets : augmenter la durée de vie du GLP-1 endogène (par l'emploi d'un inhibiteur de DPP-IV par voie orale) ou utiliser un analogue de GLP-1 injectable. Ces deux familles de molécules s'emploient en association avec les antidiabétiques oraux. Comme le dosage du GLP-1 est très difficile en pratique, il est actuellement impossible de prédire quel profil de patient peut tirer le plus de bénéfices de l'une ou l'autre de cette classe. Les inhibiteurs de DPP-IV comme les analogues de GLP-1 n'ont pas d'AMM en monothérapie (sauf la sitagliptine ou Januvia) et sont à employer en association avec d'autres antidiabétiques oraux.

Depuis leur commercialisation, il est reconnu que les inhibiteurs de DPP-IV ont comme effets indésirables potentiels des infections et des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angio-œdème, *rash*, urticaire et lésions cutanées exfoliatives, y compris syndrome de Stevens-Johnson). Pour les analogues, l'exénatide pose le problème de vomissements ayant entraîné plusieurs dizaines de cas d'insuffisance rénale fonctionnelle, et le liraglutide pose le problème non résolu (études en cours) de son innocuité thyroïdienne (hypercalcitoninémie, voire cancer médullaire de la thyroïde dont l'imputabilité du

liraglutide est en cours d'analyse). Ces deux analogues comme les inhibiteurs de DPP-IV ont en commun un risque de pancréatite et leur innocuité à long terme est inconnue. Le coût de ces molécules est non négligeable. Des données chez les rongeurs diabétiques ont montré que les analogues de GLP-1 ont un effet de restauration de la masse cellulaire β pancréatique. Cet effet explique en partie l'engouement d'emploi de cette classe dans la population diabétique de type 2. Néanmoins, la réalité de cet effet chez l'Homme est remise en question par l'observation qu'à l'arrêt du traitement par analogue *versus* traitement par insuline glargine, l'HbA1c augmente à nouveau dans les deux groupes et de manière similaire, suggérant que l'analogue n'a pas remanié suffisamment le pancréas endocrine (ce qui se serait traduit par une moindre remontée de l'HbA1c à l'arrêt du traitement) [2]. L'absence d'effet nocif sur le poids (voire une perte de poids modeste) est un avantage certain des inhibiteurs de DPP-IV ou des analogues de GLP-1.

L'insulinothérapie s'appuie sur un panel large de molécules : analogues rapides (durée d'action 3 heures) et semi-lents (durée d'action 12 heures environ) de l'insuline humaine, insulines lentes (durée d'action comprise entre 18 et 24 heures).

Adapter la thérapeutique aux besoins des patients

Les recommandations actuelles sont basées sur une seule cible : obtenir un taux d'HbA1c < 6,5 ou 7 % (en évitant le plus possible des effets indésirables comme les hypoglycémies sévères, source de morbi-mortalité) [1]. Le raisonnement de la prise en charge est basé sur le contrôle de l'HbA1c par l'ajout progressif d'un représentant de chaque classe thérapeutique disponible permettant l'association de plusieurs antidiabétiques oraux entre eux aux effets complémentaires, l'insulinothérapie étant employée en association ou non aux traitements oraux. L'adaptation posologique doit tenir compte du terrain, des complications déjà connues (comme une coronaropathie qui impose de réduire la fréquence de survenue des hypoglycémies sévères ou encore une néphropathie sévère), des traitements déjà présents, de la présence d'une obésité sévère. Les recommandations sont également basées à la fois sur des considérations économiques (puisque la fréquence du diabète de type 2 s'accroît ainsi que le nombre de patients à traiter) et sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Ainsi, on peut noter que parmi les molécules les plus récentes, les inhibiteurs de DPP-IV [3-4] ont une ASMR notée V (absence de progrès thérapeutique) pour un coût non négligeable par rapport aux molécules existantes. Quant aux analogues de GLP-1, leur ASMR est IV (soit progrès thérapeutique mineur) [5-6].

Lorsqu'on analyse les profils glycémiques des patients diabétiques de type 2 en réalisant des autocontrôles glycémiques avant et après chaque repas pendant quelques jours, on s'aperçoit à la fois de la variabilité importante des excursions glycémiques d'un patient à l'autre, mais également de la récidive quotidienne de certaines anomalies du contrôle glycémique pour un patient donné. Cela est d'autant plus vrai que le diabète est récent, l'hyperglycémie

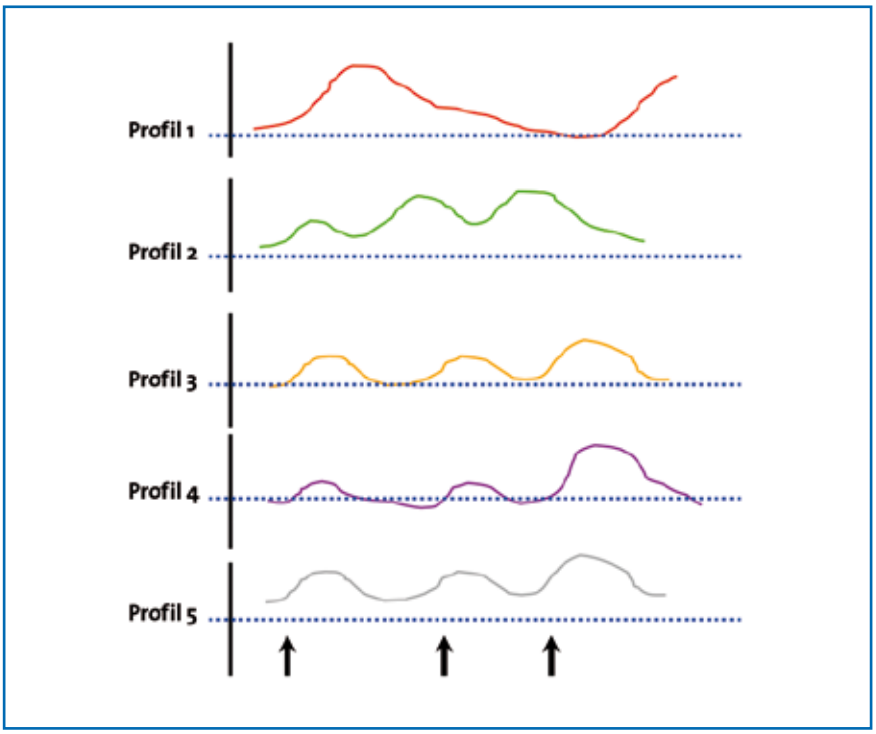

Fig. 1 : Différents profils glycémiques chez des patients diabétiques de type 2. Ligne en pointillés : cible thérapeutique. Flèches : repas. **Profil 1 :** glycémie à jeun > 1,26 g/L et réduction des glycémies tout au long de la journée grâce à l'activité physique, puis augmentation des glycémies après le dîner et durant la nuit jusqu'au matin au réveil. **Profil 2 :** glycémie à jeun > 1,26 g/L et élévation de plus en plus importante des glycémies tout au long de la journée avec des aires sous la courbe des glycémies postprandiales restant élevées plusieurs heures durant et impactant sur les glycémies préprandiales suivantes. **Profil 3 :** glycémies postprandiales élevées contrastant avec des glycémies préprandiales et le matin à jeun contrôlées. **Profil 4 :** glycémies postprandiales très élevées après un repas principal (le plus souvent le soir en cas d'absence de petit-déjeuner et d'un en-cas pris au déjeuner). **Profil 5 :** glycémies à jeun, préprandiales et postprandiales au-dessus de la cible.

permanente en plateau témoignant déjà d'un diabète avancé. Le mode de vie va influencer sur l'équilibre glycémique, que ce soit le rythme et la qualité des repas ou l'activité physique. Tenant compte de tous ces paramètres, de nombreux profils glycémiques peuvent être observés dont quelques exemples sont visualisés sur la ***figure 1***.

Ces quelques profils témoignent-ils d'une même pathologie à un stade différent (plus ou moins grave) ou à des caractéristiques propres de chaque patient, certains étant plus insulinorésistants que d'autres (en particulier au niveau du foie) et/ou ayant une carence de l'insulinosécrétion endogène plus ou moins sévère ou rapidement installée, ou encore à des sous-groupes de patients diabétiques de type 2 ? Quoi qu'il en soit, la prise en charge thérapeutique de ces différents patients ne peut être identique.

Partons du principe que les profils décrits sur la ***figure 1*** sont ceux de patients traités par metformine et dont l'HbA1c est au-delà des recommandations. Que proposer à ces patients au-delà de la metformine en ayant une meilleure connaissance des effets indésirables des nouvelles classes thérapeutiques disponibles ? Si l'on regarde les recommandations de la HAS 2006 [1] ainsi que celles de l'ADA/EASD 2009 [7], force est de constater que l'échec de la monothérapie doit conduire… à une bithérapie qui elle-même peut conduire à une trithérapie orale avant d'introduire des injectables !

Certes, mais que choisir dans le panel des molécules existantes ? Les recommandations laissent le choix à condition de respecter les AMM. Un peu court ! On risque d'empiler les molécules les unes à la suite des autres sans jamais oser arrêter celles qui n'ont jamais eu (ou qui perdent) leur efficacité. Aussi les risques d'effets indésirables graves doivent-ils être mis en balance avec des bénéfices réels en termes d'efficacité sur l'HbA1c. Après la metformine, l'étape suivante est théoriquement un sulfamide hypoglycémiant. Il est dangereux de proposer un sulfamide d'action prolongée au profil 1 puisqu'il y a un risque d'hypoglycémie en fin de journée en rapport avec l'activité physique et il n'y a pas d'indication à un sulfamide d'action courte. Parce que les glycémies augmentent plutôt la soirée et la nuit, le mieux est d'associer à la metformine soit un inhibiteur de DPP-IV, soit une injection d'insuline NPH le soir. Pour le profil 4, on pourra associer à la metformine un sulfamide d'action courte avant le repas principal ou un inhibiteur des α-glucosidases avant chaque repas, ou une injection d'un analogue d'insuline rapide à ce repas. Et ainsi de suite. Ce type de raisonnement, tenu quotidiennement dans notre pratique, est en soi un choix thérapeutique personnalisé au profil glycémique du patient.

Propositions nouvelles

Concernant les molécules plus récentes, les recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) sont intéressantes et tiennent compte des effets indésirables possibles et des bénéfices réels obtenus [8]. Ainsi, les TZDs seraient plutôt à employer chez les patients présentant une stéatose hépatique (NASH) significative du fait d'essais cliniques démontrant un effet bénéfique (mais variable) de cette classe sur la NASH. Les analogues de GLP-1 seraient plutôt à utiliser chez les patients dont l'IMC est > 35 kg/m^2, en trithérapie, chez lesquels l'insulinothérapie pourrait aggraver le poids. Les auteurs recommandent de ne pas dépasser la dose de 1,2 mg par jour pour le liraglutide et d'évaluer les résultats six mois après l'initiation du traitement. Le traitement sera interrompu si l'HbA1c n'a pas diminué de 1 % ou si le poids n'a pas diminué de 3 % en six mois. Les inhibiteurs de DPP-IV seraient plutôt à réserver en échec de monothérapie lorsqu'on veut éviter tout risque d'hypoglycémie (par exemple en association avec la metformine et en remplacement d'un sulfamide) ou en association avec un sulfamide si la metformine est contre-indiquée ou mal supportée. En cas d'échec de l'association metformine + sulfamide, les inhibiteurs de DPP-IV peuvent être employés si l'insulinothérapie est refusée ou pouvant occasionner un risque important d'hypoglycémie, ou pouvant aggraver la situation pondérale du patient. Les inhibiteurs de DPP-IV ne seront continués que si l'HbA1c diminue de 0,5 % au moins en six mois. Dans le cas contraire, ils seront arrêtés. L'insulinothérapie initiale du diabétique de type 2 devrait être la NPH, le plus souvent au coucher.

Ces recommandations permettent d'envisager rapidement l'analyse bénéfices/risques pour chaque modification thérapeutique (analyse des effets au bout de six mois) en proposant non plus l'empilement des thérapeutiques, mais plutôt l'arrêt des traitements en cas d'inefficacité.

Conclusion

On voit donc qu'il est tout à fait possible de personnaliser le traitement du diabète de type 2 dans le cadre d'un arsenal thérapeutique riche. Il ne faut pas hésiter à réévaluer les thérapeutiques introduites au fur et à mesure de l'évaluation de l'HbA1c sur des périodes courtes (six mois). Au-delà du socle représenté par l'association biguanide + sulfamide, il ne faut pas non plus hésiter à arrêter les traitements ajoutés s'ils sont inefficaces au profit d'autres traitements plutôt que de poursuivre leur empilement. Enfin, il faut avoir présent à l'esprit que l'activité physique et les modifications des habitudes alimentaires restent d'actualité pour éviter ou ralentir l'escalade thérapeutique.

Bibliographie

1. Recommandations pour le traitement du diabète de type 2. Disponible sur Internet : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_459270/traitement-medicamenteux-du-diabete-de-type-2
2. Shyangdan DS *et al*. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*, 2010 ; 10 : 20.
3. Avis HAS sur Galvus. Disponible sur Internet : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/synthese_davis_galvus_-_ct-5731.pdf
4. Avis HAS sur les inhibiteurs DPP-IV. Disponible sur Internet : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_849350/januvia-xelevia-sitagliptine-inhibiteur-de-la-dipeptidylpeptidase-4)
5. Avis HAS sur le liraglutide. Disponible sur Internet : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_945971/victoza-liraglutide-analogue-du-glp-1
6. Avis HAS sur le byetta. Disponible sur Internet : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/byetta_ct_4012.pdf
7. Nathan DM *et al*. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2009 ; 32 : 193-203.
8. Adler AI *et al*. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes : summary of NICE guidance. *BMJ*, 2009 ; 338 : b1668.

Conflits d'intérêts : Fabrizio Andreelli déclare avoir été consultant pour les laboratoires Lilly, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, GSK (GlaxoSmithKline), Merck Serono et BMS (Bristol-Myers Squibb).