

TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : NOUVEAUX ASPECTS.

Dr Hélène Mosnier-Pudar

*Service des Maladies Endocriniennes et Métaboliques
(Hôpital Cochin – Paris)*

Le traitement du diabète de type 2 repose aujourd'hui, en France, sur les recommandations de la HAS de 2006. Nous n'aborderons ici que la partie concernant le contrôle glycémique.

Depuis 2006, les résultats très attendus de grandes études ont été communiqués et publiés en grande partie ainsi que de nouvelles classes thérapeutiques sont maintenant sur le marché.

Les recommandations diététiques, en particulier la restriction des graisses alimentaires, pour permettre une perte de poids, et la réintroduction de l'exercice physique restent les premières recommandations à mettre en pratique au moment du diagnostic du diabète de type 2.

L'hémoglobine glyquée Alc (HbAlc) reste l'indicateur à suivre pour évaluer le contrôle glycémique.

Lorsque l'HbAlc dépasse 6 %, l'ajout d'un antidiabétique oral, la metformine, sauf contre-indication ou intolérance, est à faire. Son efficacité sur les glycémies, en particulier à jeun et inter-prandiales, son effet neutre ou favorable sur le poids, son absence de tout risque hypoglycémique en monothérapie et dans plusieurs forme de bithérapies, son très faible coût, la font désigner comme « la molécule » de choix en première intention, à conserver ensuite dans toutes les associations avec les autres antidiabétiques oraux (ADO), l'insulinothérapie voire les analogues du GLP1.

Seule sa tolérance digestive peut faire obstacle et la limite de son usage en deçà d'un certain niveau de filtration glomérulaire, d'ailleurs assez peu consensuel. L'objectif ensuite est que la plupart des patientes ne dépassent pas 7 %.

Les résultats de l'étude UKPDS nous confirment l'importance d'un contrôle glycémique précoce. Le suivi de cette cohorte, pendant 10 ans, de patients (UKPDS Post Trial), a permis de démontrer la persistance d'un effet protecteur du contrôle plus intensif initial. En effet, alors que pendant cette période, tous les patients furent équilibrés de façon identique (entre 7.5 et 8 % d'HbA1c), ceux ayant, au départ, appartenu au groupe intensifié, ont conservé un bénéfice pour l'ensemble des complications de microangiopathie et voient aussi se réduire significativement leur risque cardiovasculaire. On parle ainsi de « mémoire glycémique » le bénéfice maintenu dans le temps, lié au bon contrôle glycémique précoce.

Le niveau du contrôle glycémique a, aussi, été discuté au vu des résultats des études récentes, comme ACCORD ou VADT. Elles montrent en effet un sur-risque cardiovasculaire chez les DT2 bénéficiant d'un contrôle glycémique très strict. Leur analyse et interprétation attentives, nous permettent de dire que, chez des sujets âgés, fragiles (en prévention secondaire ou à très haut risque CV), dont l'ancienneté de diabète dépasse 10 à 15 années, très mal contrôlés jusque là (HbA1c > 8.5 ou 9 %), faire baisser très vite et très bas les glycémies peut, pour quelques, accroître leur morbi-mortalité. Le lien avec les hypoglycémies n'est pas totalement établi. La multiplicité des traitements utilisés (4-5 ADO + insuline souvent) pour atteindre rapidement, en 6 mois, ces niveaux d'HbA1c, est à la fois générateur d'un sur-risque CV (modeste cependant) et plus encore hors des pratiques et du bon sens des experts comme des praticiens de terrain. Ces études ne remettent pas en cause les objectifs, fixés par la recommandation française qui s'appliquent aux diabétiques pris en charge précocement.

La place des glitazones a été beaucoup discutée, les effets secondaires (oedèmes, prise de poids, décompensation d'une insuffisance cardiaque préexistante) et les résultats d'une méta-analyse, très controversée, laissant supposer, pour la rosiglitazone, une accentuation du risque cardiovasculaire, a affecté leur place dans les arbres décisionnels.

Pourtant leur mode d'action très spécifique sur la lipotoxicité, l'insulino-résistance musculaire et hépatique, la durabilité des effets sur la glycémie, la réduction de la stéatose hépatique enfin des effets favorables sur la microalbuminurie, en font une classe utile.

Enfin, les nouvelles classes thérapeutiques. Il s'agit des inhibiteurs des DPP4 (gliptines) et des analogues du GLP1. Les deux agissent en augmentant le taux circulant de l'hormone GLP1. Le rôle physiologique de ce peptide digestif, et l'existence d'un axe entéro-insulaire étaient connus de longue date. Cette hormone stimule la sécrétion d'insuline, freine celle du glucagon, de façon glycémie dépendante (donc sans risque hypoglycémique) ralentit la vidange gastrique et exerce un effet satiétogène. Sa sécrétion est déficitaire chez les diabétiques de type 2. Mais sa demi-vie courte (1-2 min) en limite l'usage thérapeutique. Deux voies ont été développées, bloquer les enzymes qui détruisent rapidement le GLP1 (DPP4), les inhibiteurs des DPP4 (gliptines) actives par voie orale (Sitagliptine, Januvia®, Vildagliptine, Galvus®, d'autres sont en développement) soit disposer d'analogues du GLP1 résistant à ces enzymes (Exenatide : Byetta®, et bientôt le Liraglutide). Le pouvoir hypoglycémiant des gliptines est en moyenne 0.8-1 % de baisse d'HbA1c, soit équivalent aux SU ou aux glitazones, avec un risque minime d'hypoglycémie et pas de prise de poids. A ce jour, avec un recul de 2 années, peu d'effets indésirables sérieux ont été enregistrés (hormis de très exceptionnels angio-œdèmes) malgré la crainte légitime des effets du blocage, certes spécifique, d'enzymes (DPP4) aux multiples autres fonctions. Ils sont indiqués en bithérapie avec la metformine, en alternative à l'association metformine + SU ou + glitazones. Les analogues du GLP1 exercent en principe un effet incrétine en moyenne plus puissant que les gliptines de -1 à 1.5 % d'abaissement de l'HbA1c, accompagné d'une perte de poids le plus souvent. Leur mode d'administration exclusivement injectable, leur tolérance digestive (nausée, vomissement) sont des obstacles à leur usage. Mais ils sont indiqués chez des DT2 en échec de bithérapie avec des effets parfois spectaculaires mais peu prévisibles. Les formes retard, une injection par jour ou par semaine, ouvrent un plus large champ à leur usage. Ainsi, la stratégie thérapeutique, au-delà de la monothérapie par la metformine, devient plus complexe. Elle devra prendre en compte le phénotype, la physiopathologie de chaque patient, la réponse aux traitements précédemment utilisés. Une chose est certaine, selon les données récentes, la moitié des patients dont l'HbA1c est supérieure à 7 % sont encore en monothérapie. C'est donc principalement contre le retard au renforcement thérapeutique que devront s'atteler nos efforts.