

**Diabète de type 2 : Stratégie thérapeutique**  
**-EC Maladies métaboliques et nutrition**

<b>Semaine</b> : n°9 (du 12/02/18 au 16/02/18) <b>Date</b> : 14/02/18	<b>Heure</b> : de 11h00 à 12h00	<b>Professeur</b> : Pr. Luc
<b>Binôme</b> : n°58	<b>Correcteur</b> : n°61	
<b>Remarques du professeur</b> : On va parler exclusivement du diabète de type 2.		

**PLAN DU COURS**

**I) Introduction**

A) Complications majeures

B) Rôle de l'HbA1c (hémoglobine glyquée)

C) Rôle des gènes et de l'environnement dans l'apparition du diabète

**II) Les moyens**

A) La diététique

B) Les médicaments antidiabétiques

**III) Efficacité comparée des différents antidiabétiques**

**IV) Efficacité sur les complications du diabète**

**V) Conclusion**

## I) Introduction

Le diabète de type 2 est une maladie d'incidence extrêmement importante, le nombre de patients atteints du diabète de type 2 est en constante augmentation dans le monde.

Le nombre de diabétiques :

- Monde : 370 millions
- Union Européenne : 33 millions
- Etats-Unis : 25,8 millions

Les objectifs sont de réduire les complications du **DT2** (diabète de type 2) qui peuvent être létales.

### A) Complications majeures

- **Micro-angiopathie** : (touchent les petits vaisseaux, les capillaires), principale maladie liée au diabète de type 2 : c'est l'atteinte des vaisseaux au niveau de la rétine et au vue de la fréquence d'apparition: la moitié des aveugles en France sont des diabétiques. Les petits vaisseaux de la rétine qui sont atteints, entraînent des micro-anévrismes (vaisseaux qui se dilatent) et si il y a rupture de ce dernier on a une hémorragie dans l'humeur vitrée qui entraîne la perte de la vision.
- **Atteinte des capillaires du rein** : au fur et à mesure du temps le diabète de type 2 peut entraîner une **insuffisance rénale chronique**. Au moins la moitié des hémodialysés en France ont des diabétiques et présentent une insuffisance rénale grave.  
La survie d'un patient diabétique traité par hémodialyse est d'environ 2 ans.
- **La cataracte** : complication un peu plus bénigne car une intervention chirurgicale permet de régler le problème.
- **La macro-angiopathie** : touche les grosses artères (artères coronaires surtout) et atteinte des artères à destinée cérébrale.  
**Elle domine les complications**. 50 fois plus de décès liés à la macro-angiopathie qu'à la micro-angiopathie.

### B) Rôle de l'HbA1c (hémoglobine glyquée)

On n'utilise plus la glycémie dans le diagnostic du traitement car il n'y a aucune relation épidémiologique entre la glycémie et les complications mais il y a un lien entre le taux de l'HbA1c et le risque futur de survenue des complications. C'est pour cela qu'on utilise ce paramètre.

Plus la concentration en glucose dans le milieu ambiant plasmatique et dans le cytoplasme des hématies est importante au plus il y aura une fixation définitive et irréversible du glucose sur l'hémoglobine.

**Donc plus l'HbA1c est élevée plus la glycémie moyenne globale du sujet est élevée.**

Donc on a un lien évident entre la teneur en HbA1c et le risque de complications.

Diagnostic classique du diabète :

-La normale de l'HbA1c c'est entre **4,5 et 5,5 %**

-Au dessus de 6,5% on est diabétique, en dessous on ne l'est pas.

-**Entre 5,5 et 6,5%** : On observe une anomalie de la glycémie sans être diabétique.

A partir du seuil de 6,5% : Il y a une augmentation très importante des complications.

Chez le diabétique de type 2, le pancréas est normal, l'insuline est sécrétée sous l'effet de l'augmentation de la glycémie. On a une résistance à l'insuline qui se crée surtout lorsqu'il y a une augmentation du tissu adipeux. L'insuline est présente mais la sensibilité à l'insuline diminue chez ces sujets particulièrement au niveau des muscles et du tissu adipeux. Donc la résistance à l'insuline ne permet pas au glucose de pénétrer dans les

cellules, la conséquence est l'augmentation de la glycémie, le pancréas va augmenter sa concentration d'insuline pour faire revenir la glycémie dans la moyenne.

A un moment donné le pancréas se fatigue et donc l'insuline n'est plus secrétée en quantité suffisante pour permettre la normalisation de la glycémie et c'est à ce moment là qu'apparaît le diabète.

Le diabète de type 2 insulino-résistant apparaît après un certain nombre d'années et ça ne donne pas en général de signes cliniques (contrairement au diabète de type 1) et donc le début du diabète de type 2 est souvent assez flou.

## C) Rôle des gènes et de l'environnement dans l'apparition du diabète

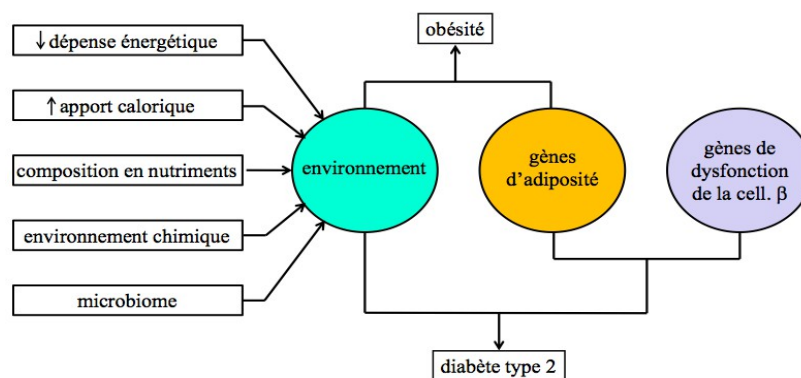
### 1) Patrimoine génétique

Ce sont les facteurs génétiques qui nous rendent susceptibles au diabète. On a découvert que fréquemment les diabétiques de type 2 présentent des antécédents familiaux chez la plupart des diabétiques des types 2.

On ne connaît pas encore très bien le patrimoine génétique qui rend les sujets susceptibles de devenir diabétique.

### 2) Environnement

Surtout lié au surpoids et à l'excès de masse grasse intra-abdominale :



*Est-ce que lorsqu'on est résistant à l'insuline mais pas encore diabétique on peut revenir en arrière ? (revenir à un niveau normal)*

La réponse est oui car il y a eu plusieurs essais mais la seule possibilité c'est de diminuer son poids (si on ne prend pas en compte la prise en charge médicamenteuse). La diététique permet la diminution du risque de devenir diabétique dans les années futures. Même si la perte de poids n'est pas très importante tout kilo perdu est bénéfique. Il faut toujours essayer d'engager les patients à perdre du poids.

## II) Les Moyens

### A) La diététique

- On utilise des aliments à index glycémique faible (réduire le pouvoir hyperglycémiant = surtout lors du petit déjeuner) même si contrairement à l'idée reçue ce n'est pas parce que l'on mange beaucoup de sucre que l'on va devenir diabétique. La relation s'établit avec le poids, on prend du poids parce qu'on mange trop de calories (et en particulier des calories lipidiques).

Le mieux est d'utiliser des produits laitiers frais, des fruits (et pour les personnes qui ne peuvent pas se passer de sucres on peut utiliser des édulcorants si nécessaire).

- Alimentation riche en fibres : céréales complètes et légumineuses
- Utilisation d'aliments contenant glucides + protéines / lipides  
*Réduction de l'index Glycémique : index qui permet d'évaluer pour un aliment donné, l'élévation de la glycémie quand on le consomme.*
- Utilisation des aliments riches en acides gras mono-insaturés
- Réduction des acides gras saturés et trans.

La diminution du poids (5-10%) permet de diminuer le risque, par conséquent il est recommandé d'effectuer une activité physique régulière.

## B) Les médicaments antidiabétiques

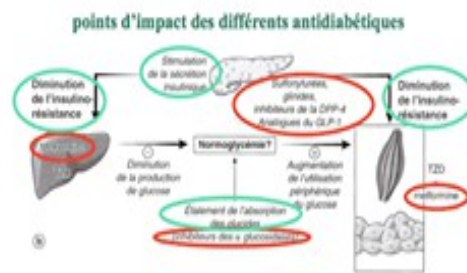
Si la diététique échoue on doit utiliser des médicaments anti-diabétiques.

Dans les années 20, on utilisait l'extraction de l'insuline, ensuite on a eu les sulfamides, la metformine, et depuis 20-30 ans on observe une augmentation considérable du nombre de médicaments pour les diabétiques (ceci est lié à la meilleure connaissance du métabolisme et des mécanismes physiologiques).

Le traitement du diabète a complètement changé avec ces nouveaux médicaments.

Les points d'impacts des différents antidiabétiques :

- **Stimulation de la sécrétion d'insuline** : sulfamides, glinides...
- **Augmentation de la sensibilité à l'insuline** (ex : metformine)
- **Diminution de la production de glucose par le foie** (chez le diabétique on a une perte de sensibilité à l'insuline mais aussi une plus forte production de glucose par le foie).



Classe thérapeutiques	Molécules
Sulfonylurées	Gibenclamide, glicazide, glimepiride, Glipizide
Biguanides	Metformine
Inhibiteurs de l'alpha glucosidase	Acarbose ; miglitol
Inhibiteurs de DPP4	linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine
Glinides	Répaglinide, Nateglinide
Agoniste dopaminergique	Bromocriptine

Les anti-diabétiques injectables sont :

- Les agonistes du GLP-1 : **exenatide ; liraglutide**

On utilise l'insuline quand les monothérapies ou les associations médicamenteuses ne marchent pas.

## 1) La Metformine

### Effets :

→ **Diminue la production hépatique de glucose**

→ **Inhibition de la lipolyse** : diminution de la concentration des AG libres plasmatiques = renforce l'action hépatique de l'insuline.

Doses Thérapeutiques : maximum **2000 mg / jour (1000 mg matin et 1000 mg le soir)**.

Avantages : On dispose d'une expérience assez complète, ancienne mais qui a permis de réaliser des essais de prévention.

Pas de prise de poids

La metformine n'entraîne jamais d'hypoglycémies ++

### Effets secondaires :

**Troubles digestifs** : fréquents au début du traitement (diarrhées, envie pressante d'aller à la selle).

Pour l'éviter il faut prendre le médicament entre les repas et on donne des doses progressives (on commence à 500 mg matin et soir et puis si ça marche bien on augmente à 1000 mg si nécessaire).

Il vaut mieux commencer le traitement lorsque le patient est chez lui : pour ne pas être importuné par ces EI.

20% des sujets restent intolérants à la Metformine : ils auront toujours des troubles digestifs.

**Acidose lactique** : rarissime mais souvent mortelle, Il faut réduire la dose si DFG < 45mL/min et c'est une contre-indication absolue quand DFG < 30 mL/min.

## 2) Sulfamides Hypoglycémiants

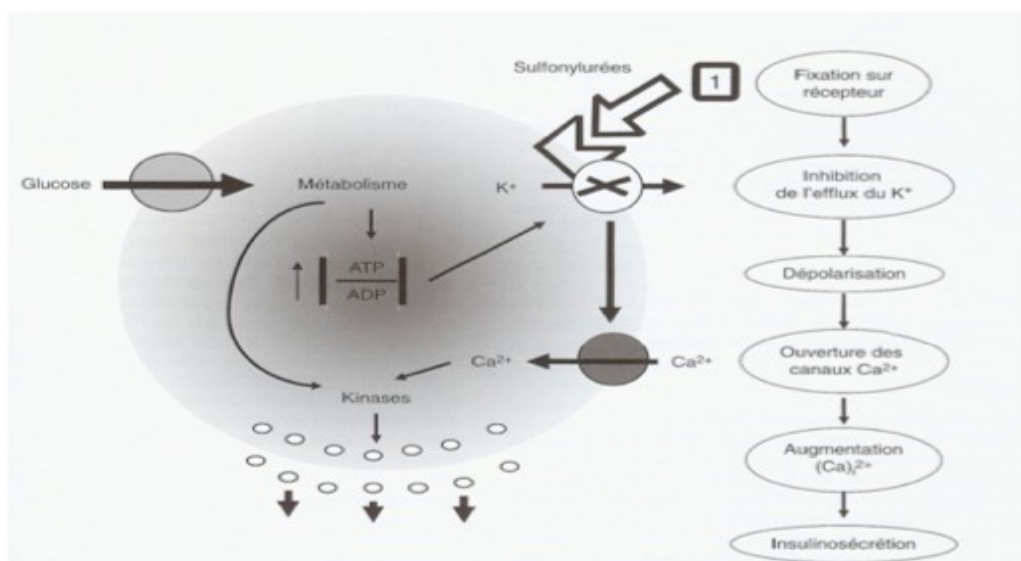
### Sulfonylurées

Effets : **augmentation de la sécrétion de l'insuline**. Ils agissent sur les récepteurs **des cellules Beta** des îlots de Langerhans et ferment **les canaux K-ATP** ce qui va avoir pour effet **d'augmenter la sécrétion d'insuline**.

Pouvoir hypoglycémiant du plus fort au plus faible :

- **glibenclamine - glimépiride - glipizide - glicazide**

### Mode d'action :



Avantages : expérience complète, on les connaît bien

Inconvénients : hypoglycémie et prise de poids

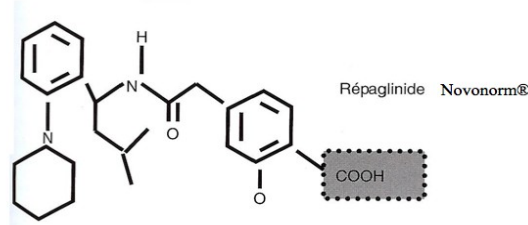
### 3) Glinides

Ressemblent aux sulfamides.

Ex : Répaglinide (Novonorm)

→ utilisation pour **réduire la glycémie post-prandiale**

→ substitution d'un sulfonyle par un groupement illogique



#### Avantages :

Pouvoir hypoglycémiant plus faible que les sulfonyleurées et action plus courte

#### Inconvénients :

- hypoglycémie
- prise de poids
- cout plus élevé
- nécessite prises multiples

### 4) Inhibiteurs des alpha-glucosidases :

Structure apparentée aux saccharides :

**Acarbose** (pseudotétracosaccharide) [**Glucor®**]

**Miglitol** (monosaccharide) [**Diastabol®**]

#### Effets :

Ils agissent dans la **lumière intestinale**. Ils vont inhiber les alpha glucosidases qui se trouvent au niveau de la bordure en brosse de l'**entérocyte**. Par conséquent les alpha-glucosidases ne vont pas dégrader le glucose et on aura une glycémie moins élevée après un repas.

#### Avantages :

- Pas d'hypoglycémie
- Pas d'effet systémique

#### Inconvénients

- Efficacité modeste sur HbA1c
  - Troubles digestifs (fermentation des hydrates de carbone non digérés)
  - Nécessité de prises multiples (1 comprimé avant chaque repas).
- = relativement peu utilisés

**Insulinosécrétagogues** : qui agissent par la voie des incrétones.

On stimule par le bol alimentaire les hormones intestinales qui amplifient la sécrétion d'insuline gluco-dépendante.

Le but est de mimer les incrétones pour augmenter la sécrétion d'insuline gluco-dépendante :

- **GLP-1**

- **GIP**

La dégradation est assurée par DDP4 qui est très active.

## 2 types de médicaments liés à ce mode d'action

### 5) Les Gliptines ou inhibiteurs compétitifs de DDP4

Sitagliptine  
Vildagliptine  
Saxagliptine  
Linagliptine

#### Avantages :

- Pas d'hypoglycémies car ils apparaissent uniquement quand il y a eu du glucose.
- Tolérance en générale excellente

#### Inconvénients :

- Efficacité modeste su HbA1c
  - Urticaire ? Pancréatite (infirmée par une étude clinique contre placebo sur 2 ans).
- Coût élevé

### 6) Agonistes de GLP-1 :

Au lieu d'inhiber la dégradation de GLP-1 on va injecter une molécule qui mime son action

On va injecter des analogues mais **qui ne sont pas dégradables par le DDP4** et donc beaucoup plus efficaces.

2 types d'analogues du GLP-1 : incrétinomimétiques :

- **Exénatide : [Byetta®]** : 52% d'homologie avec le GLP1 : AA Nterm glycine au lieu de l'alanine.

Inconvénient : 2 injections / jour (une le matin et une le soir)

Nouvelle forme = 1 injection hebdomadaire mais parfois moins bien tolérée.

- **Liraglutide : [Victoza®]**

(chaîne de 16 C sur le résidu Lys 26), fixation sur l'albumine plasmatique et diminution de l'effet du DPP4

Augmentation de la demi vie de 24 heures (La demi vie du GLP-1 étant très courte)

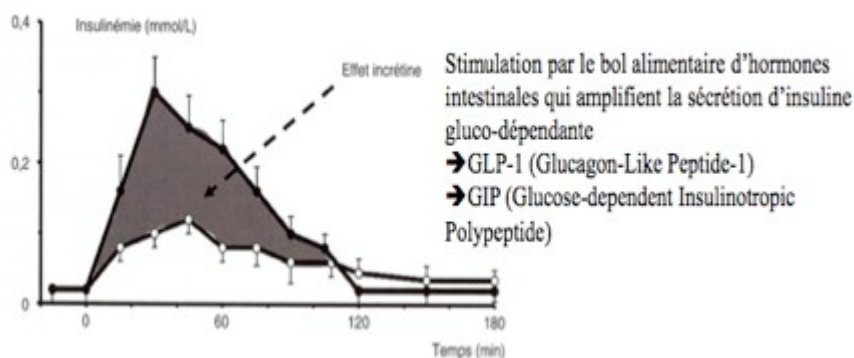
Avantages : augmente la sécrétion d'insuline de façon gluco-dépendant :

→ pas d'hypoglycémies

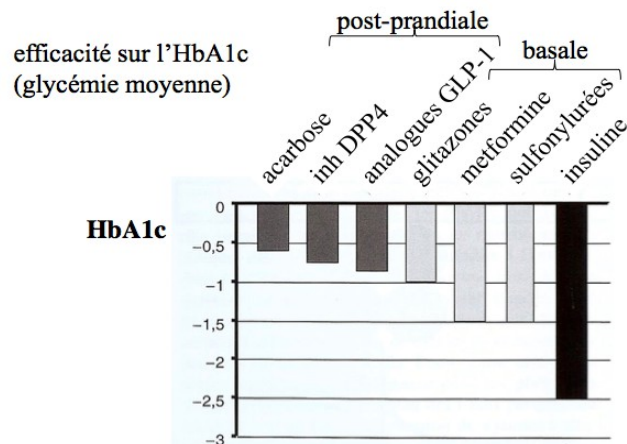
→ réduction du poids (plutôt neutre ou quelques patients voient une diminution de leur poids).

#### Inconvénients :

- Effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements)
- Injectables (sous-cutané)
  - Pancréatite aiguë
  -



### III) Efficacité comparée des différents antidiabétiques :



Toujours dans le cadre du diabète de type 2 :

les inhibiteurs d'alpha glucosidase : diminution de 0,5%

Inhibiteur de DPP4 et analogues de GLP-1 environ 0,8% de diminution

Les glitazones ne sont plus commercialisées en France

Metformine : diminution d'1,5 %

les sulfonyles : diminution d'1,5%

L'insuline : c'est plus diminution de 2,5%

Même si l'insuline donne de meilleurs résultats on ne l'utilise que en dernière intention.

### IV) Efficacité sur les complications du diabète

L'objectif c'est de baisser les complications micro et macro-angiopathiques.

*Est ce que ces médicaments ont montré une quelconque action ?*

Sur la micro-angiopathie, étude sur des milliers de diabétiques : on fait un tirage au sort, certains patients sont traités de façon standard et d'autres par un traitement renforcé :

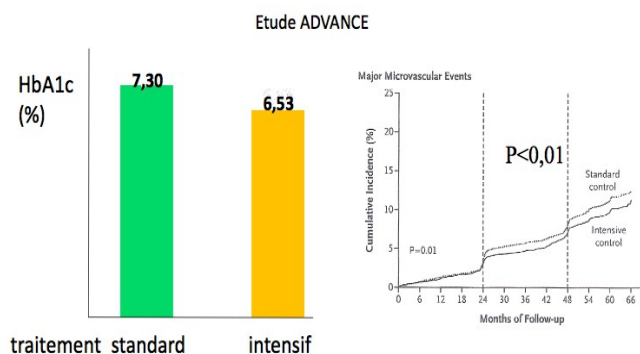
**Meilleurs résultats pour l'HbA1c pour les traitement intensifs.**

Sur les complications micro-angiopathiques : moins de complications micro-vasculaires par rapport au traitement standard.

Efficacité assez importante sur le risque de développer une **rétinopathie diabétique**.

Par contre, sur les macro-angiopathie, aucun effet, donc pour l'instant certaine déception.

Efficace sur la microangiopathie





Enormément d'essais en cours : sur les analogues de GLP-1 et sur les inhibiteurs de DPP4 pour voir si ils diminuent le risque cardio-vasculaire, (on attend les résultats).

**Donc quand on traite un sujet diabétique, on le traite essentiellement pour la micro-angiopathie**

On traite également sa dyslipidémie et on normalise sa tension artérielle (2 facteurs majeurs de risques),

Mais la recherche continue pour voir si il y a une diminution des risques cardiovasculaires avec les nouveaux médicaments mis sur le marché.

On n'a pas de certitudes sur la macro-angiopathie.

Objectifs :

**Tout est basé sur l'HbA1c (la glycémie n'a aucune utilité) !!**

**Objectif global : HbA1c < 6,5%**

Variations en fonctions de **différents paramètres** (motivation du patient, durée du diabète, espérance de vie le risque d'hypoglycémie mais aussi l'âge du patient et les complications...)

Equilibre du diabète

-**6,5%** : sujets jeunes / diabète récent / sans complications

-**7%** age moyen, diabète pas trop ancien / complications cardiovasculaires minimales

-**8%** sujets âgés / diabète ancien / complications cardiovasculaires avancées (pour éviter les hypoglycémies).

Les recommandations HAS concernant la stratégie thérapeutique ne sont pas acceptées par la plupart des spécialistes et sont un peu aberrantes donc personne ne les utilise.

Ce qui est sûr :

– **médicament de première intention c'est la Metformine** (jusqu'à la dose maximale tolérée et si absence de contre-indication).

– **-association de médicaments si objectif non atteint** : utilisation variable selon les spécialistes

-médicaments neutres sur le poids et ne donnant pas d'hypoglycémies : inhibiteurs de DPP4 et agonistes GLP1  
Mais il y a aussi des sulfonylurées, glinides qui eux entraînent une prise de poids, et pour lesquels une hypoglycémie est possible.

**Combinaison triple possible = metformine-GLP1-sulfonylurées**

si HbA1c > 8% => Insulinothérapie

Surveillance du diabétique :

- Une fois tous les 3 à 4 mois pour HbA1c
- La glycémie est inutile
- Automesure glycémique inutile (les seules études ont montré que seule avantage était une meilleure observance).

Maîtrise des autres facteurs de risques :

**Normalisation du LDL-C : < 1,30 g/L voire < 1,00 g/L**

**Hypertriglycéridémie + HDL-C bas**

**contrôle de PA (> 130/85 mmHg)**

Le diabétique a souvent des ordonnances assez conséquentes car il y a un risque cardio-vasculaire important et donc on doit prendre en charge les autres facteurs de risques comme la tension artérielle (association hypolipémiants et médicaments anti Hypertenseurs).

Ne pas hésiter à donner une statine à un diabétique si nécessaire, et on sait que les fibrates sont efficaces chez les patients qui présentent une hypertriglycéridémie.

**45% des diabétiques qui ne sont pas à l'objectif thérapeutique avec HbA1c > 7% sont en monothérapie en**

Il faut renforcer le conseil :

- Rendez vous annuel chez l'ophtalmologue (annuel)
- Avez-vous une microalbuminurie (annuelle)
- La tension artérielle est elle normale ? (< 130/80 mmHg)
- le LDL-C est-il à l'objectif ?

**V) Conclusion :**

Le diabète s'aggrave avec le temps. On est plus efficace quand la prise en charge est précoce.

Il y a éventuellement des médicaments pour éviter l'évolution vers le diabète (mais pas d'AMM pour cette indication).

Traitement par modification du mode de vie qui améliore :

- la **progression** de la **néphropathie**
- le **syndrome d'apnée** du sommeil
- la **qualité de vie** (**augmentation** de la **mobilité**)

En ce qui concerne les **traitements médicamenteux** :

- ils **réduisent** le **risque** de **micro-angiopathie**
- **ne modifient pas** le **risque** de **macro-angiopathie** (**cause majeure** de **mortalité**) ; Il faut donc un **contrôle strict** du **LDL-C** et de la **pression artérielle**.