

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) (223b)

Professeur Serge HALIMI
Avril 2003 (Mise à jour Février 2005)

Pré-requis :

- Physiologie de la régulation de la glycémie
- Actions de l'insuline
- Dyslipidémies
- Mécanismes des complications de micro et de macro-angiopathie
- P2 Nutrition et Corpus

Résumé :

Le diabète de type 2 représente 90% de l'ensemble des formes de diabète. Sa prévalence est comprise entre 1 et 14 % de l'ensemble de la population selon les pays, après 50 ans entre 5 et 15 % de la population est concernée, l'ensemble des pays riches et des pays en voie de développement sont concernés (Chine Inde) on assiste à une épidémie mondiale de diabète.

Les complications justifient la prise en compte de sa gravité comme une priorité en santé publique : 1ère cause de cécité acquise, d'insuffisance rénale terminale, de neuropathie et d'amputation de membre non-traumatique, et 25 à 35% des AVC coronaropathies. Ces complications sont liées à l'hyperglycémie chronique comme et à la coexistence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (RCV): HTA et dyslipidémies mixtes dans 50 à 90% des cas. Le RCV s'installe tôt dans l'histoire de la maladie. Si le traitement énergique de l'HTA et des anomalies lipidiques prime dans la prévention CV primaire ou secondaire de ces patients, seule une prise en charge globale du diabète, au premier rang de laquelle une optimisation du contrôle glycémique, leur permet de prévenir ou de réduire le risque de microangiopathie (rétine, rein, nerf) qui constitue la principale cause de handicap majeure chez ces patients.

Mots-clés :

Diabète de type 2, diabète insulino-dépendant, DNID.

Glossaire :

- GAJ : Glycémie à jeun
- GPP : Glycémie post-prandiales
- IGT : Intolérance au glucose
- IMC : Indice de Masse Corporelle (exprimé en kg/m²) = BMI.
- HbA1c : Hémoglobine glyquée ou glycosylée+-
- HTA : Hypertension artérielle
- RCV : risque cardiovasculaire
- FDRCV : Facteurs de risque cardiovasculaire
- TG : Triglycérides
- LDL: Low Density Lipoproteins
- HDL : High Density Lipoproteins
- ADO : Anti Diabétiques Oraux
- TZD : Thiazolidine-diones
- IAG : Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Exercices :

1. Introduction



Le diabète de type 2 représente la forme la plus répandue de diabète, sa fréquence croît dans les pays développés mais aussi dans les pays en voie de développement. Il constitue un problème majeure de santé publique, il représente la première cause d'insuffisance rénale dans tous les pays occidentaux, d'un quart à un tiers des causes d'infarctus du myocarde chez l'homme et chez la femme, la première cause d'artériopathie des membres inférieurs, une des grandes causes d'accidents vasculaires cérébraux, enfin parmi les rétinopathies secondaires au diabète (restant la première cause de cécité acquise), la majorité concernent des diabétiques de type 2.

Il convient de prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2 : glycémie, lipides, pression artérielle, car plus de la moitié d'entre-eux présentent ces troubles associés d'emblée ou progressivement. Parmi-eux les néphropathes sont ceux qui présentent le plus haut risque cardiovasculaire. On reconnaît aujourd'hui l'importance d'un contrôle optimum de la TA pour protéger le rein comme la rétine et bien entendu le RCV.

En France, le diabète de type 2 concerne environ 2,2 millions d'individus, 10 % de la population au delà de 60 ans et plus de 15 % après 70 ans.

2. Définition

Le diabète de type 2 qui touche les deux sexes avec une discrète majorité masculine, concerne surtout des individus âgés de plus de 50 ans, il est toutefois en progression chez les sujets entre 30 et 50 ans et même en train d'apparaître comme une complication fréquente de l'obésité de l'enfant, surtout au U.S.A.

On estime que 80 % de l'ensemble des diabétiques sont des diabètes de type 2, 80 % d'entre eux étant en surpoids ou obèses.

Le terme diabète non insulino-dépendant a été abandonné pour diabète de type 2, car si au moment du diagnostic et pendant au moins une décennie l'insulino-thérapie n'est pas nécessaire au traitement, celle-ci au contraire, est souvent indispensable ou très utile (diabète insulino-requérant ou insulino-nécessitant) après plusieurs années d'évolution, du fait d'une insulino-pénie progressive et inéluctable.

Cette forme de diabète, par sa fréquence, est responsable de la très grande majorité des complications liées à l'ensemble des diabètes. Ainsi, ce diabète longtemps qualifié de « petit diabète », est en réalité un redoutable et « silencieux » pourvoyeur de complications.

3. Epidémiologie

2 à 5 % en Europe, 6 à 8 % au U.S.A (jusqu'à 16 % dans des populations d'origine mexicaine), 30 à 40 % dans de petits groupes ethniques à très haut risque.

En France : de 3 à 4 % (soit 2 à 2,5 millions d'habitants).

4. Physiopathologie

Elle est complexe et associée :

- Un trouble de l'**insulino-sécrétion** :

- qualitativement, diminution du pic de réponse précoce aux aliments, en particulier au glucose,
- quantitativement, diminution des capacités insulino-sécrétoires qui se majorent progressivement dans le temps pour aboutir de façon plus ou moins tardive à une insulinopénie profonde.
- Des troubles de **la sensibilité à l'insuline ou insulino-résistance** : diminution des effets de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles (tissus musculaires, tissus adipeux, foie). Pour ce dernier le trouble est caractérisé par une hyperproduction de glucose par le foie, expliquant l'hyperglycémie à jeun et une partie des hyperglycémies interprandiales. L'insulino-résistance est donc caractérisable au niveau des tissus périphériques, en particulier, du transport du glucose dans le muscle, dans le tissu adipeux et de la production hépatique de glucose. Cette insulino-résistance est aggravée par l'hyperglycémie et l'excès d'acide gras libre circulants ou de triglycérides stockés en excès dans le muscle. L'excès de la production hépatique de glucose est aussi majoré par les taux élevés d'acides gras circulants
- Ces deux troubles sont présents d'une façon plus ou moins marqués mais toujours associés chez l'ensemble des diabétiques de type 2, toutefois, les troubles de l'insulino-sécrétion semblent être les premiers à apparaître dans le temps.
- De plus : la carence en insuline, en regard des niveaux glycémiques, est liée à des troubles de la cellule bêta de l'îlot de Langerhans, qui sont aggravés par l'hyperglycémie elle-même « **glucotoxicité** », et par les taux élevés d'acides gras circulants « **lipotoxicité** ». On constate de façon non constante des dépôts de substances amyloïdes dans les îlots de Langerhans. On considère que la diminution de la masse des cellules bêta est de l'ordre de 50 %, au moment du diagnostic de diabète (UKPDS diapos).

5. Hérité

Elle est fortement présente dans cette affection, l'absence d'hérité chez un patient suspecté de diabète de type 2, devant faire discuter une autre cause de diabète. Il existe ainsi une concordance supérieure à 90 % chez les jumeaux monozygotes, on trouve des familles ou des groupes ethniques très affectés par cette forme de diabète, enfin, certaines formes rares (MODY), sont dues à des mutations monogéniques et n'entrent pas dans le cadre du diabète de type 2. Toutefois, la plupart des diabètes de type 2 sont vraisemblablement secondaires à des troubles polygéniques.

L'environnement joue un rôle important expliquant la forte augmentation de prévalence de cette affection.

L'excès pondéral, l'excès d'apport calorique et principalement d'origine lipidique, la sédentarité jouent des rôles déterminants dans l'émergence de cette affection.

De plus, parmi les obèses, ceux dans la répartition des graisses est centrale ou androïde sont ceux qui deviennent diabétiques de type 2 (voir chapitre obésité).

6. Clinique

Le diagnostic de diabète de type 2 est très souvent retardé, de 10 à 25 % de patients présentant déjà des complications au moment du diagnostic. La symptomatologie est modérée voire absente chez nombre de patients, le syndrome polyuro-polydypsique sans

amaigrissement étant l'apanage des formes les plus hyperglycémiques. Lors de poussées hyperglycémiques, les symptômes évocateurs sont présents :

- prurit vulvaire, balanite,
- flou visuel,
- douleurs dans les membres inférieurs surtout au repos ou au coucher,
- infections cutanées ou muqueuses, bactériennes ou mycosiques, infections urinaires à répétition ou néphropathie.
- Nombre de patients sont aujourd'hui découverts sur un dépistage systématique, dans un contexte d'obésité, de hauts risques cardio-vasculaires,
- ou de complications de micro (insuffisance rénale, rétinopathie, neuropathie) ou macroangiopathie (infarctus du myocarde surtout).

Une maladie infectieuse intercurrente, une **corticothérapie**, un **traumatisme**, infection intercurrente, une chirurgie, sont volontiers à l'origine du diagnostic : l'accroissement de l'insulino-résistance en regard d'une insulino-pénie relative débouchant sur une majoration de l'hyperglycémie. L'existence d'une hypertension artérielle et/ou d'une dyslipidémie mixte (IIb ou IV) chez un sujet d'âge moyen, surtout en surpoids et de répartition androïde, doit faire rechercher un diabète de type 2.

7. Biologie

Le diagnostic de diabète est aujourd'hui porté à partir 1,26 g/l (7mmol/l) de glycémie à jeun (vérifiée à 2 reprises), ou d'une glycémie à 2 g/l à n'importe quel moment de la journée (même après un repas). Une glycémie entre 1,10 et 1,25 g/l doit être vérifiée, si elle est confirmée, on parlera d'intolérance au glucose pouvant évoluer vers un diabète de type 2. Il est alors légitime, de mettre en place des mesures de prévention pour réduire l'évolution vers le diabète de type 2 (activité physique, modification qualitative et quantitative de l'alimentation).

Les mesures des glycémies capillaires ou de l'Hémoglobine glycosylée ou glyquée (HbA1C) ne sont pas considérées aujourd'hui comme des moyens de dépistage du diabète. Ce sont en revanche d'excellents moyens de surveillance du diabète, glycémie capillaire pour motiver le patient et l'aider à gérer sa maladie et HbA1C : examen trimestriel permettant de connaître rétrospectivement l'équilibre glycémique moyen et de préciser si les objectifs sont atteints (objectif idéal $\leq 6,5\%$).

La glycosurie : elle est souvent un moyen de dépistage (médecine du travail) de diabète. Toutefois, le seuil rénal du glucose étant $\geq 1,8$ g/l, la glycosurie, surtout à jeun, est très en retard sur le diagnostic (5 à 10 ans).

L'HGPO : elle n'a pas sa place dans le diagnostic du diabète de type 2, lorsque la glycémie à jeun est $\geq 1,26$ g/l contrôlée.

Cétonurie : elle est pratiquement toujours absente dans cette forme de diabète, même en cas d'insulino-pénie importante. Toutefois, sa présence signe une carence insulinique très profonde, elle doit donc être recherchée chez tout diabétique de type 2 en cas de fortes poussées hyperglycémiques, de perte de poids rapide, ou de symptomatologie clinique tapageuse.

8. Histoire naturelle

8.1. Phase d'insulino-indépendance

- **Le diagnostic précoce d'une hyperglycémie à jeun (ITG)** soit entre 1.1 et 1.25 g/litre ne doit pas être considéré comme une situation banale. Il est fréquent de mettre en évidence dès alors une HTA, une hyperlipidémie mixte, associés à d'autres composantes du syndrome métabolique : tour de taille élevé, obésité androïde, une microalbuminurie, une stéatose hépatique avec anomalies enzymatiques hépatiques. Dès ce stade le risque cardiovasculaire est important (équivalent à celui du diabète de type 2 chez la femme) et doit être traité par des mesures préventives afin de réduire la progression des lésions vasculaires (infracliniques) et l'évolution vers le diabète de type 2 : ainsi des études menées récemment (DPP : Diabetes Prevention Program et d'autres travaux nord-américains ou européens) ont montré que l'activité physique régulière et l'hygiène alimentaire sont en mesure de réduire l'évolution vers le diabète de type 2 et que la mise sous metformine (sans intervention hygiéno-diététique) le réduit aussi mais dans une moindre mesure (noter qu'aujourd'hui l'AMM n'est pas obtenue pour l'utilisation de la metformine au stade de l'ITG). C'est donc dès ce stade que le médecin doit sensibiliser ces sujets et assurer une prise en charge efficace.
 - **Message 1 : le risque cardiovasculaire s'installe très tôt**
 - **Message 2 : prévenir l'évolution vers le diabète de type 2**

- **Dès le diagnostic de diabète de type 2 établi (glycémie à jeun ≥ 1.26 g/litre)** il est indispensable de sensibiliser le patients et de ne pas considérer cette situation comme un « petit diabète » d'autant plus que le sujet est plus jeune (<60 ans). La stratégie est discutée au chapitre diagnostic. Il faut en effet se convaincre que toutes les données actuelles montrent que :
 - **La réduction de tous les FDRCV est nécessaire et efficace dès ce stade**
 - **Corriger l'hyperglycémie et l'HTA est très efficace pour prévenir l'apparition ou ralentir l'évolution des atteintes rénale et rétinienne.**
 - **Si la détérioration de l'insulinosécrétion semble inéluctable (UKPDS), le traitement énergique des glycémies (GAJ et GPP) protège contre la détérioration de la fonction bêta-cellulaire pancréatique et ralentit l'escalade des antidiabétique oraux ou le passage à l'insuline (lutte contre glucotoxicité, stress oxydant et lipotoxicité).**
 - **Les antidiabétiques oraux (4 familles) relèvent de mécanismes d'action différents et complémentaire, il est souvent utile de les associer (2 voire 3) pour un effet logique et optimum**
 - **Le RCV du diabétique étant multifactoriel, chaque FDRCV est à traiter. L'observance du traitement médicamenteux est alors plus délicate mais expliquer au patient qu'il est démontré que tous les FDRCV doivent être traités pour leurs effets synergiques est un gage d'adhérence au traitement.**

8.2. Evolution vers l'insulino-requérance

Après 10 à 20 années d'évolution, un nombre élevé de patients diabétiques de type 2, même bien soignés, peut évoluer vers une résistance au traitement anti-diabétique oral (ADO) et aux mesures hygiéno-diététiques avec □ discrète tendance à la perte de poids, souvent très lente,

accroissement progressif et inéluctable des marqueurs de contrôle glycémique (HbA1c constamment > 8,5 %, souvent 10 à 14%). Cette situation reflète une carence insulinaire et ne doit pas faire retarder l'instauration d'une insulinothérapie selon des modalités variables (voir chapitre traitement). On doit garder à l'esprit :

ATTENTION : Tout échec du contrôle glycémique sous ADO à fortes doses n'est pas synonyme d'insulinopénie ou d'évolution vers un type 2 insulino-requérant, mais peut correspondre à :

- **Une maladie grave intercurrente** (infectieuse, néoplasique) avec amaigrissement, asthénie et détérioration glycémique, voire cétose modérée
- **Un échec de la prise en charge** d'un authentique type 2, mauvaise observance de l'hygiéno-diététique et/ou des ADO : dans ce cas on ne constate pas de perte de poids et amélioration métabolique rapide sans changement des ADO mais sous observance assurée ;
- **Un diagnostic de type 1 lent** (LADA : Latent Autoimmune Diabetes of the Adult). Il concerne des sujets au delà de 40 ans, soit un âge faisant penser au diabète de type 2. Il se présente en général comme un sujet mince ou en surpoids très modéré, sans antécédent familial de diabète de type 2, échappant rapidement aux effets des anticorps oraux (en 1 à 5 années). Le rôle de l'auto-immunité est étayé par la présence des anticorps Ac anti GAD (□ 60 % des cas). Cette entité concerne environ 10 % des diabètes de la maturité de ce fait classés à tort comme type 2 sans surpoids. Leur traitement repose précocement sur l'insulinothérapie. L'évolution peut en effet se faire brutalement vers l'insulinopénie marquée avec cétose.

9. Complications métaboliques

9.1. Coma hyper-osmolaire

Il s'agit de sujets très âgés, diabétiques de type 2 qui à l'occasion d'une situation favorisant la déshydratation (infection, grande chaleur, faible accès aux apports hydriques) majorent leur glycémie de façon très sévère, sans signe de cétose ou d'acidose, le diagnostic n'est pas fait, l'hyperglycémie dépasse généralement 25 mmol/l (5 g/l), les troubles de conscience s'installent, la mortalité est très élevée (20 à 40 %). Cette situation est majorée par l'administration de diurétiques, les troubles de la soif, à l'inverse elle est prévenue par la mise à l'insuline plus précoce des diabétiques insulino-requérants en particulier âgés.

9.2. L'acidocétose

Elle est rare chez le diabétique de type 2, elle doit faire discuter le cadre nosologique (type 1 lent LADA ou pseudo type 2), elle est le plus souvent consécutive à un facteur précipitant : stress majeur, traumatisme, infarctus du myocarde, corticothérapie, infection grave. Elle relève d'une prise en charge similaire à celle d'un diabétique de type 1 et repose bien entendu sur l'insulinothérapie et l'hydratation.

9.3. L'acidose lactique

Il s'agit d'une complication exceptionnelle mais redoutable. Elle requiert l'existence d'une situation d'hypoxie tissulaire grave (insuffisance cardiaque, hépatique, voire rénale) et

d'autres facteurs dont la prise de Biguanide. Ceci contre indique l'administration de cette famille d'anti-diabétiques oraux, en cas d'insuffisance cardiaque ou hépatique importante et d'insuffisance rénale.

10. Le traitement

10.1. Les objectifs

Un très grand nombre de diabétiques de type 2 associent hyperglycémie, hypertension artérielle, dyslipidémies en général mixtes (cholestérol modérément élevé, HDL bas, triglycérides hauts). Ce sont donc des patients à haut risque cardiovasculaire. Le traitement vise donc à corriger l'hyperglycémie et à maîtriser de façon très exigeante l'ensemble des autres facteurs de risque.

Il a récemment été recommandé (ANAES) d'atteindre une hémoglobine glyquée à 6,5 % le plus souvent possible, à maintenir ou renforcer le traitement entre 6,5 et 8 % d' HbA1c selon le contexte. Au delà de 8 %, le traitement devra toujours être rediscuté. Certes, les objectifs doivent être adaptés au contexte, en particulier: âge, espérance de vie du sujet et risque hypoglycémique propre à un individu.

10.2. Les outils du traitement

10.2.1. Règles hygiéno-diététiques

80 % des patients sont obèses, ou en surpoids important, la perte de poids améliore la sensibilité à l'insuline. On considère que réduire de 5 à 10 % le poids corporel (3,5 à 7 kg pour une personne de 70 kg) permet d'atteindre le maximum d'amélioration des paramètres métaboliques que l'on peut attendre d'une perte de poids. Celle-ci doit s'accompagner de modifications de la qualité des nutriments et en particulier réduire les apports lipidiques à 30 à 35 % de la ration, ces lipides seront pour 1/3 monoinsaturés, 1/3 polyinsaturés, 1/3 saturés. Entre 50 et 55 % de la ration se fera sous forme glucidique (amidon à index glycémique faible, fibres, légumineuses, peu de sucres rapides), le reste sous forme de protéines. Les aliments à fort index glycémique sont à éviter, en particulier en dehors de repas. L'alimentation sera répartie en trois prises alimentaires principales. L'alcool représente un apport calorique important et une cause fréquente de déséquilibre glycémique : le sevrage ou une forte limitation des apports est indispensable

10.2.2. Exercice physique

La sédentarité est un facteur important par réduction de la consommation et du stockage de glucose par le muscle, inactivité accentuant l'insulino-résistance du tissu musculaire. La réintroduction d'une activité physique progressivement (après ECG d'effort chez les patients plus âgés ou à haut risque, ou souhaitant reprendre une activité intensive), si possible > 1h trois fois par semaine, même modérée (dont marche, jardinage, vélo d'appartement) constitue un élément clé du succès. De plus, en période d'amaigrissement même modéré, l'activité physique permet d'épargner la masse maigre au profit d'une perte de masse grasse.

10.2.3. Les anti-diabétiques oraux

Ils ne sont utilisés qu'après échec ou effet insuffisant des mesures hygiéno-diététiques (HbA1c > 6,5 %).

On distingue quatre familles d'anti-diabétiques oraux :

10.2.3.1. Les insulinosécréteurs

Sulfamides, hypoglycémiantes ou sulfonurés et plus récemment Glinides.

- Ils agissent exclusivement sur les cellules bêta du pancréas endocrine, en stimulant l'insulino-sécrétion, rétablissant au moins partiellement le pic d'insulino-sécrétion précoce, la deuxième phase d'insulino-sécrétion, en potentialisant les effets des nutriments sur la sécrétion d'insuline et des autres hormones participant à l'insulino-sécrétion.
- Ils n'ont aucun effet sur l'insulino-sensibilité sinon indirectement en réduisant la gluco-toxicité.

Spécialités :

- Gliclazide : Diamicon® 80 et Diamicon LP30® (retard)
- Glimépiride : Amarel® 1 à 4 mg (monoprise)
- Glipizide : Glibénèse® 5 mg
- Glibenclamide : Daonil® 5 mg, Hemi-Daonil® 2.5 mg et Daonil® faible 1.25mg
- Répaglinide : Novonorm® 1mg, 2 mg ou 4 mg

Effets secondaires :

- Leurs complications principales : **hypoglycémie iatrogène** :
 - par inadéquation entre l'insulino-sécrétion et le niveau glycémique ou les apports glucidiques, ce risque serait moindre avec les Glinides. Leur durée d'action est variable,
 - de quelques heures pour les Glinides (Répaglinide)
 - et un peu plus pour certains Sulfamides hypoglycémiantes (Glipizide, Gliclazide, Glimépiride),
 - jusqu'à plus de 60 heures avec d'autres sulfamides hypoglycémiantes (Glibenclamide) en particulier chez le sujet âgé (réduction physiologique de la filtration glomérulaire), et qui plus est, en cas d'insuffisance rénale.
 - Ces hypoglycémies peuvent aussi être consécutives à l'augmentation de la fraction libre (non liée aux protéines) en cas d'introduction récente d'autres médicaments se liant aux protéines plasmatiques (AVK, certains AINS); réduction des apports glucidiques voire un repas sauté est souvent la cause des événements hypoglycémiques.
- **Rares ou exceptionnelles : prurit cholestase.**

Les hypoglycémies secondaires aux sulfamides hypoglycémiantes sont graves, durables, récurrentes, rechute après une correction de l'hypoglycémie (Cf durée d'action) et chez la plupart des patients âgés ou fragiles elles imposent l'**hospitalisation**.

L'indication de ces insulinosécréteurs est le diabète de type 2 dont l'indice de masse corporelle est inférieur à 28 ou IMC > 28 mais si contre-indication ou intolérance des biguanides.

D'autres complications des Sulfamides sont rares ou exceptionnelles : prurit, cholestase.

10.2.3.2. Les biguanides

La Metformine : est aujourd'hui le seul représentant de cette famille, elle n'a aucune action sur l'insulinosécrétion. Son action principale est de réduire l'excès de production hépatique de glucose du diabétique de type 2. On assimile son action à une réduction de « l'insulinorésistance hépatique ». Des travaux plaident pour une action sur la sensibilité à l'insuline du muscle. Enfin, la metformine semble exercer un effet sur le poids des patients diabétiques : effet anorexigène ou autre mécanisme. Il s'ensuit que cette molécule est très logiquement le premier ADO à introduire chez le patient diabétique de type 2 obèse ou en surpoids (IMC > 28 kg/m²) en l'absence de contre-indication ou intolérance. En effet elle réduit l'hyperglycémie sans exposer à l'hypoglycémie en favorisant la perte de poids (hypoglycémie impossible en monothérapie même chez des patients au début du diagnostic selon les nouveaux critères : 1.26g/l). L'effet pondéral favorable se confirme lorsque la metformine est associée aux insulino-sécréteurs, au TZD ou à l'insuline.

L'étude UKPDS qui comprenait un « bras » « DT2 obèses » a permis de démontrer que le traitement en première intention par la metformine (résultats en ITT) réduit de façon très significative : les complications de microangiopathie et de macroangiopathie.

Posologie : les doses efficaces semblent se situer entre 1700 et 3000 mg/jour. Toutefois elles devront être atteinte très lentement, paliers de plusieurs semaines afin de réduire les effets secondaires digestifs surtout : surtout diarrhées et douleurs gastriques. La prise se fera en cours ou en fin de repas. Il persiste toutefois des patients qui demeurent totalement intolérants à la metformine malgré une progression lente des doses. L'effet ne s'exerce pas immédiatement après la prise médicamenteuse (pas d'horaire privilégié selon les horaires des anomalies de la glycémie).

Spécialités :

- Glucophage® 500, 850, 1000.
- Stagid®

Effets secondaires :

- Troubles digestifs : nausées, gastralgies, diarrhées. Plus marqué si pathologie sous jacente et/ou association au IAG (Glucor®, Diastabol®)
- Risque d'acidose lactique : il serait plus théorique que réel et il est rare. Il n'est pas lié exclusivement à la molécule : mais la prudence est indiquée chez l'insuffisant rénal, l'insuffisance cardiaque, hépatique et tout état hypoxique (excès de production d'acide lactique et/ou capacité d'épuration limitée).
- La metformine doit être interrompue 48h avant une chirurgie ou un examen avec produit de contraste iodé.
- Les taux d'acide lactique sont normalement augmentés sous metformine (<3mmol/l).
- En monothérapie le risque d'hypoglycémie est nul.

On admet en général, que ces deux familles d'ADO sont celles qui possèdent l'effet hypoglycémiant le plus marqué : -1.5 à -2% d' HbA1C.

10.2.3.3. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG)

Ils agissent exclusivement dans le tube digestif (pas ou peu de passage systémique). L'action consiste à bloquer partiellement la digestion des sucres complexes : polysaccharides et amidons et d'amortir ainsi les pics post-prandiaux. La digestion est repoussée plus loin sur le tractus digestif y compris sur la première partie du colon (action des enzymes de la flore microbienne) d'où une production accrue de méthane et les effets secondaires : ballonnement,

flatulence et abondance de gaz intestinaux. Ce phénomène dépend des individus, de la posologie et de la vitesse de progression des doses, de l'association à des régimes riches en fibres. On comprend que les doses initiales devront être faibles puis augmentées très lentement.

La puissance hypoglycémisante moyenne de ces molécules est plus modeste que celle des deux familles précédentes (0.3 à 0.5% de baisse d' HbA1c). L'effet hypoglycémiant s'exerce principalement sur les GPP.

Spécialités :

- Acarbose : Glucor®
- Miglitol : Diastabol®

Effets secondaires :

- Troubles digestifs parfois très invalidants (voir ci-dessus)
- En particulier en association avec la metformine et
- Chez certains patients plus prédisposés.

10.2.3.4. Les thiazolidine-diones (TZD)

Les TZD sont de découverte plus récente, elles agissent en liant un récepteur nucléaire et en qualité d'agoniste des PPAR γ (lié naturellement par des acides gras) induisent des modifications de l'expression de molécules régulant la maturation des adipocytes et du métabolisme adipocytaire. Il s'ensuit une action sur la sensibilité à l'insuline des adipocytes puis sur l'insulinorésistance du muscle (par la baisse des taux d'AGL circulants) et par ailleurs agirait en réduisant la quantité de tissu adipeux abdominal, les lipides circulants (baisse des TG et hausse du HDL cholestérol), modestement la pression artérielle. Certains travaux avancent un effet de protection de la cellule bêta de l'îlot de Langerhans (anti apoptose ?). De tels effets annoncés ont conduit à la mise en place de protocoles visant à étudier à long terme : l'effet de prévention d'apparition du diabète de type 2 chez les sujets à risque d'une part et sur le risque cardiovasculaire des sujets diabétiques de type 2 d'autre part.

En monothérapie (non autorisée en Europe), de par son mode d'action, le risque hypoglycémique est nul. La puissance hypoglycémisante se situerait autour de -1% d' HbA1c. On constate volontiers une tendance à la prise de poids (limitée à + 2 à + 4kg) limitée par la prise concomitante de metformine. Cette association est donc particulièrement pertinente (IMC >28) si la metformine seule ne permet pas d'atteindre les objectifs glycémiques. L'association aux insulino-sécréteurs est logique en cas d'impossibilité d'utiliser l'association aux biguanides (contre indication ou intolérance de la metformine). Les effets secondaires sont à l'origine de la contre indication, en Europe, de leur association à l'insuline. En Europe, l'AMM n'autorise pas la monothérapie ni l'association à l'insulinothérapie.

Spécialités :

- Rosiglitazone : Avandia.®
- Pioglitazone : Actos®

Effets secondaires :

- Rétention hydro-sodée avec risque de décompensation d'une insuffisance cardiaque sous-jacente (contre indication dès le stade 1 de l'insuffisance cardiaque) ;
- Anémie par transformation grasseuse de la moelle osseuse : rare (surveiller la NFS) ;

- Cytolyse hépatique : rare (contrairement au risque élevé avec la Troglitazone depuis retirée du marché US et UK) ; il nécessite toutefois une surveillance des TGO et TGP et interdisent l'usage des TZD si les taux sont > à 3 les valeurs normales.

10.2.3.5. L'insulinothérapie

L'insuline peut être entreprise à divers stades de la maladie.

- Evolution insulino-pénique (diabète type 2 insulino nécessitant) : on se reportera au chapitre plus haut. Les modalités varient selon le degré de la carence insulino-pénique. En France le retard de la mise en route de l'insuline est important (passage à l'insuline comme une menace !).
- Lorsque l'insuline est instaurée dès la preuve d'un échec secondaires des antidiabétiques oraux, HbA1c >8% chez un patient sous ADO maximum bien conduit, il est assez aisé et simple d'introduire une insuline semi-lente le soir (coucher ou avant le souper) afin de réduire par production hépatique nocturne de glucose et de normaliser la glycémie à jeun. Il est fréquent de constater alors une relance de l'efficacité des ADO par réduction de la glucotoxicité.
- Ainsi les associations : Insuline + metformine ou Insuline + Insulinosécréteurs voire Insuline + metformine +insulinosécréteurs sont des choix logiques d'autant plus longtemps efficaces qu'instaurés précocement. La constante tendance à la prise de poids à la mise sous insuline (réduction de la glycosurie et lipogénèse) est réduite par l'association à de la metformine.
- Avec le temps il est classique d'enregistrer une remontée des HbA1c et le passage à 2 ou 3 injections d'insuline/jour s'impose selon des schémas et logiques d'ajustement du traitement similaires à ceux du diabète de type 1. A ce moment il reste parfois utile de maintenir la metformine mais pas les insulinosécréteurs.
- Insulinothérapie transitoire :
 - Soit lors d'un épisode hyperglycémique : infection, traumatisme, etc..
 - Soit pour prévenir une poussée glycémique ou si les ADO sont contre indiqués : chirurgie, examen radiologique avec produit de contraste iodé
 - Soit pour « casser » la glucotoxicité et relancer la sécrétion d'insuline
 - Toutes ces situations démontrent l'absence d'inertie pancréatique au sevrage insulino-pénique et même les effets protecteur et de réactivation de l'insulinosécrétion résiduelle. Il convient d'en informer et d'en convaincre les patients.

10.2.3.6. Les autres Molécules

Plusieurs nouvelles molécules sont en préparation :

- Natéglinide : Starlix®
- Mitiglinide
- Autres familles de molécules
- Officiellement on ne reconnaît pas d'autres ADO (AFSSAPS) :
 - **Le Benfluorex : Mediator®**, n'est pas reconnu comme ayant une action hypoglycémisante significative malgré des effets métaboliques en cours d'investigation ;
 - **Le Xenical : Orlistat®**, inhibiteur des lipases intestinales, peut constituer un adjuvant intéressant au traitement pondéral des diabétiques obèses et

indirectement de leur glycémie. Il ne s'agit que d'un traitement adjuvant nécessitant une diététique appropriée et il ne s'agit pas d'un ADO (aucun remboursement SS actuellement).