

# Antidiabétiques oraux et analogues du GLP-1

Hannele Yki-Järvinen

Cet article est une reproduction de la version en ligne des «EBM-Guidelines – Evidenzbasierte Medizin für Klinik und Praxis». <https://www.ebm-guidelines.ch>

## L'essentiel en bref

Les antidiabétiques oraux ne représentent qu'un aspect du traitement médicamenteux du diabète sucré de type 2 (contrôle de la glycémie, modulation des lipides sanguins, de la pression artérielle et de la coagulation).

Le traitement médicamenteux oral devrait être débuté précocement. En l'absence de contre-indications, un traitement médicamenteux est recommandé si la valeur d'HbA<sub>1c</sub> est supérieure à 48–53 mmol/mol (6,5–7,0%) malgré des mesures non médicamenteuses.

Si un abaissement de la valeur d'HbA<sub>1c</sub> en-dessous de 53 mmol/mol (7,0%) ne parvient pas à être obtenu avec un médicament, il convient d'administrer en plus un autre antidiabétique, sauf en présence de contre-indications. Un traitement par insuline doit être initié au plus tard lorsque l'HbA<sub>1c</sub> reste supérieure à 7,0% (53 mmol/mol) malgré un traitement par antidiabétiques oraux ou par un analogue du GLP-1 injectable. Un analogue du GLP-1 peut également être combiné avec un traitement par insuline basale.

Les lignes directrices nationales allemandes relatives à la prise en charge du diabète sucré de type 2 recommandent de déterminer la valeur cible d'HbA<sub>1c</sub> (généralement comprise entre 48 et 58 mmol/mol [6,5–7,5%]) en fonction des facteurs suivants: préférence du patient après explication; âge et comorbidités; mise en balance des bénéfices (prévention des complications tardives du diabète) et des risques (risque d'hypoglycémie, prise de poids) des substances.

## Metformine

En l'absence de contre-indications, la metformine représente le médicament de premier choix. Elle peut également être combinée avec tous les autres antidiabétiques. Un traitement à long terme est associé à une baisse de la morbidité cardiovasculaire.

La metformine abaisse la glycémie via une inhibition de la production hépatique de

glucose. La metformine n'entraîne pas d'hypoglycémie.

Pour obtenir un effet, la dose doit être suffisamment élevée (jusqu'à 2–2,5 g/jour). Le traitement est par ex. débuté à une dose de 500 mg/jour, puis la dose hebdomadaire est augmentée de 500 mg/semaine jusqu'à atteindre une dose maximale de 2–2,5 g/jour.

Les effets indésirables les plus désagréables de la metformine sont les troubles abdominaux, qui conduisent à une interruption du traitement chez env. 10% des patients. Ces effets indésirables peuvent être atténués en augmentant progressivement la dose.

Afin de minimiser le risque d'acidose lactique, la metformine ne doit pas être administrée dans les situations suivantes:

- insuffisance hépatique;
- insuffisance rénale: concentration plasmatique de créatinine supérieure à 150 µmol/l (1,7 mg/dl) ou débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <45 ml/min (en cas de protéinurie persistante, des examens supplémentaires doivent être réalisés);
- abus d'alcool;
- insuffisance cardiaque manifeste ou autres affections entraînant une hypoxie tissulaire.

L'âge avancé ne constitue pas une contre-indication, mais les valeurs de créatinine devraient être normales avant et durant le traitement.

En cas d'infections sévères, d'interventions chirurgicales électives et de traumatismes, le traitement par metformine doit être interrompu. Avant l'administration de produits de contraste intraveineux, il convient de s'assurer que la fonction rénale est normale.

## Stimulation de la sécrétion d'insuline

### Sulfonylurées

Les sulfonylurées abaissent la glycémie via une stimulation de la sécrétion d'insuline; en cas d'utilisation à long terme, elles inhibent (probablement: preuves limitées provenant d'études!) les altérations microvasculaires, mais sans doute pas macrovasculaires.

La dose initiale peut être faible, mais elle devrait être rapidement augmentée jusqu'à la dose maximale ou jusqu'à l'atteinte de la valeur cible d'HbA<sub>1c</sub> (dose journalière glimépiride 6 mg, glibenclamide 10–15 mg, glipizide 40 mg; à ces doses, une diminution de la valeur

d'HbA<sub>1c</sub> d'1,5–2,0% peut être attendue). En cas de valeur d'HbA<sub>1c</sub> supérieure à 86 mmol/mol (10%), un contrôle satisfaisant de la glycémie ne peut plus être obtenu par monothérapie orale.

Les effets indésirables sont rares. Une hypoglycémie prolongée peut néanmoins survenir, avant tout chez les patients âgés. Le glimépiride est normalement administré 1 x par jour, le glibenclamide 2 x par jour et le glipizide 3 x par jour. Le glipizide a une durée d'action plus courte que le glibenclamide. En cas de survenue d'hypoglycémies, les sulfonylurées de longue durée d'action (glibenclamide, glimépiride) doivent être interrompues.

Durant un traitement par sulfonylurées, le poids corporel augmente parallèlement à la correction des valeurs de glycémie, car la glycosurie diminue (env. 1,5 kg/réduction d'1% de l'HbA<sub>1c</sub>).

L'insuffisance rénale sévère représente une contre-indication au traitement par sulfonylurées.

Des interactions avec de nombreux médicaments sont possibles.

### Autres substances qui stimulent la sécrétion d'insuline

Le natéglinide et le répaglinide sont des dérivés de la D-phénylalanine de courte durée d'action, qui augmentent la sécrétion d'insuline et devraient être pris avant les repas. Leur effet sur les altérations vasculaires induites par le diabète n'a pour l'instant pas été évalué. Il n'existe pas de preuves issues d'études indiquant un avantage de ces principes actifs par rapport aux sulfonylurées, qui sont plus anciennes.

Un effet comparable à celui du glibenclamide (10 mg) peut être obtenu avec 3 x 120 mg de natéglinide ou 3 x 4 mg de répaglinide (zone Allemagne-Autriche-Suisse [DACH]: dose journalière maximale de 16 mg).

## Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) et analogues du GLP-1

### Gliptines

Parmi les gliptines, on compte la *sitagliptine*, la *vildagliptine*, la *saxagliptine*, la *linagliptine* et l'*alogliptine*. Ces principes actifs inhibent la dégradation de l'hormone GLP-1 («glucacon-like-peptide»), qui stimule la sécrétion

d'insuline et inhibe la production de glucagon. Le GLP-1 est sécrété par les cellules L de l'intestin grêle lorsque la glycémie augmente. Contrairement aux sulfonyles, les inhibiteurs de la DPP-4 administrés en monothérapie ne provoquent pas d'hypoglycémie et leur effet sur le poids corporel est neutre. Ils présentent néanmoins l'inconvénient d'avoir un effet limité sur l'hyperglycémie (réduction de l'HbA<sub>1c</sub> de 0,6% pour une valeur initiale de 8,0% [64 mmol/mol]).

Combinaison possible avec tous les autres antidiabétiques. En cas de traitement par linagliptine, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en présence d'une insuffisance rénale.

Aucun effet indésirable pertinent n'a pour l'heure été décrit en lien avec la prise de gliptines.

Dans les études cliniques ayant évalué les gliptines réalisées jusqu'à présent, aucun bénéfice sur les lésions microvasculaires ou macrovasculaires associées au diabète sucré n'a été démontré.

#### Analogues du GLP-1

L'exénatide, le liraglutide, le lixisénatide et le dulaglutide sont des analogues du GLP-1, qui sont administrés par voie sous-cutanée 1 ou 2 × par jour ou 1 × par semaine, dépendant de la substance.

Le mécanisme d'action est similaire à celui des gliptines, mais une meilleure potentialisation de l'action du GLP-1 est obtenue avec la solution injectable. Il en résulte une diminution plus prononcée de l'HbA<sub>1c</sub>. En outre, la vidange gastrique est ralentie. Cet effet est probablement l'une des causes d'une perte de poids possible, mais il est aussi responsable de nausées et d'envies de vomir (chez env. 40% des patients, avant tout en début de traitement). L'appétit est également diminué via un effet sur le système nerveux central.

Un traitement par analogues du GLP-1 est associé à une réduction significative du poids corporel.

Les analogues du GLP-1 peuvent être utilisés à la place de l'insuline si, malgré un traitement par antidiabétiques oraux, la concentration d'HbA<sub>1c</sub> excède 53 mmol/mol (7,0%). Ils peuvent être combinés à la fois avec une sulfonyle et avec la metformine, ou encore avec les deux médicaments ou avec l'insuline. Lorsqu'un traitement par analogues du GLP-1 est débuté

chez un patient traité par insuline, il faut prévoir que la dose d'insuline devra être réduite afin d'éviter les hypoglycémies.

– Parmi les analogues du GLP-1, le liraglutide a montré une réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires.

#### Glitazones

La pioglitazone augmente la sensibilité à l'insuline, en particulier dans le foie.

Elle diminue également la teneur en graisses du foie.

Elle pourrait exercer un effet cardiovasculaire favorable, mais des preuves solides provenant d'études ne sont pour l'instant pas disponibles. Elle peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques.

La pioglitazone est particulièrement efficace chez les patients avec un tour de taille élevé et une stéatose hépatique.

Au début du traitement, le patient ne doit pas présenter de signes ou symptômes d'une insuffisance cardiaque, car la pioglitazone peut provoquer une rétention hydrique et une insuffisance cardiaque.

Une rétention hydrique (avec œdème) s'observe chez 5% des patients. Il se produit presque toujours une diminution non significative sur le plan clinique des valeurs hémoglobine (0,5–1 g/dl).

Les glitazones sont associées à un risque accru de fractures osseuses.

Chez les patients avec insulino-résistance et antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, la pioglitazone a réduit le risque d'infarctus du myocarde dans l'étude IRIS. La question de savoir si le résultat peut être transposé aux patients avec diabète sucré est sujette à controverse.

En raison d'une mise en garde de l'EMA (risque légèrement accru de carcinomes vésicaux), la pioglitazone devrait uniquement être prescrite aux patients sans facteurs de risque correspondants et uniquement s'ils en retirent clairement des bénéfices (démontrés par des contrôles réguliers). En Allemagne, une lettre aux prescripteurs a été émise et les coûts de la pioglitazone n'y sont plus pris en charge par l'assurance maladie légale, car il est estimé que cette substance n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à d'autres options.

#### Inhibiteurs du SGLT2

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont des inhibiteurs sélectifs du SGLT2, une protéine de transport pour la réabsorption du glucose et du sodium dans le tubule proximal des reins. Ils abaissent la glycémie via une glycosurie accrue. Ils entraînent également une natriurèse et une diurèse accrues, et donc une diminution de la pression artérielle. Leur effet est moindre en cas d'insuffisance rénale.

Parmi les inhibiteurs du SGLT2 figurent l'empagliflozine, la dapagliflozine et la canagliflozine.

Pour l'empagliflozine (10 et 25 mg, efficacité similaire pour les deux), il a été montré qu'elle diminuait les événements cardiovasculaires, en particulier chez les patients insuffisants cardiaques avec diabète de type 2 et risque cardiovasculaire accru. L'empagliflozine réduit également le développement d'une insuffisance rénale et sa progression chez les diabétiques de type 2 avec DFG >30 ml/min au début du traitement.

Les inhibiteurs du SGLT2 peuvent être combinés avec d'autres antidiabétiques oraux ainsi qu'avec l'insuline en cas de diabète de type 2.

La réduction moyenne de l'HbA<sub>1c</sub> s'élève à env. 7 mmol/mol (0,7%) en cas de valeur initiale de 64 mmol/mol (8,0%).

Ils ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance rénale modérée ou d'atteinte hépatique sévère.

Les inhibiteurs du SGLT2 sont associés à une survenue accrue d'infections dans la région génitale (par ex. vulvovaginite ou balanite).

#### Guar

Inhabituel ou non commercialisé dans la zone DACH.

Le guar est un produit fibreux gélifiant. Pris avec les repas, il ralentit l'absorption des glucides par l'intestin, ce qui entraîne une légère diminution de la glycémie.

Le météorisme, un ventre gonflé et la diarrhée sont les principaux effets indésirables. Afin de les éviter, la dose devrait initialement être faible (par ex. 2,5 g/jour), puis être progressive-ment augmentée jusqu'à 15 g/jour.