

Pharmacothérapie du diabète de type 2

Andrea Main, BScPhm, CDE

Ce programme a été approuvé pour **2,0 UFC**
par le Conseil canadien
de l'éducation permanente en pharmacie
Dossier CCEPP n° 1043-2009-472-I-P
En vigueur jusqu'au 14 décembre 2012



Cette leçon a été préparée grâce à une subvention
à l'éducation non assujettie à restrictions de la part de

ratiopharm

Résumé de la leçon

Les maladies chroniques comme le diabète sucré pèsent lourdement sur le système de santé canadien, tant sur le plan économique que clinique. Comme la prévalence et la gravité du diabète augmentent avec l'âge, le vieillissement de la population viendra probablement accroître le fardeau de la maladie pour la société¹. Les Lignes directrices de pratique clinique 2008 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada de l'Association canadienne du diabète (ACD) soulignent l'importance d'une maîtrise optimale de la glycémie, de la tension artérielle et du bilan lipidique chez les personnes diabétiques afin de prévenir et traiter la maladie ainsi que ses complications. Le défi consiste maintenant à accomplir cette maîtrise optimale. Idéalement, différentes professions de la santé devraient prendre part à cette approche collaborative visant à guider le patient dans l'auto-prise en charge. Bien souvent, la tâche peut sembler écrasante pour le patient qui doit consulter nombre d'experts pour se renseigner sur la nutrition, l'activité physique, la surveillance de la glycémie et de la tension artérielle à domicile, ainsi que l'emploi efficace des médicaments oraux et de l'insuline. Dans cette leçon de formation continue, les pharmaciens approfondiront leurs connaissances sur le mode d'emploi des hypoglycémiantes oraux et le moment opportun pour les ajouter au schéma thérapeutique, leur permettant d'offrir des soins novateurs et d'éduquer les personnes diabétiques.

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette leçon de formation continue, vous serez en mesure d'accomplir les tâches suivantes :

- expliquer la prévalence du diabète et le fardeau de la maladie
- comprendre les Lignes directrices de pratique clinique 2008 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada de l'Association canadienne du diabète (ACD) notamment en ce qui concerne la pharmacothérapie du diabète de type 2
- expliquer pourquoi il est important d'abaisser au moment opportun les taux d'A1c jusqu'aux valeurs cibles
- distinguer les patients qui nécessitent des interventions sur le mode de vie en première intention et ceux qui doivent immédiatement se faire prescrire un traitement hypoglycémiant
- comprendre le rôle, le mode d'emploi, les avantages et les désavantages des différentes classes d'hypoglycémiantes oraux
- comprendre les nouveaux traitements en cours de mise au point

Avertissement

Nous avons préparé avec la plus grande rigueur ces séries éducatives. Néanmoins MediResource Inc., les auteurs, les réviseurs et les correcteurs déclinent toute responsabilité pour des erreurs ou des conséquences résultant de l'utilisation de l'information contenue dans ce programme. Compte tenu des changements constants dans la pratique et des différences régionales, l'interprétation de l'information contenue dans cette leçon et son application à leur propre pratique demeurent la

responsabilité des lecteurs en tant que professionnels. Tous droits réservés.

Conformément aux sections 10.2 et 10.3 des *Guidelines and Criteria for CCCEP Accreditation* du Conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie, l'auteure, les examinateurs spécialistes et MediResource Inc. déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts, ni actuel ni éventuel, à l'égard du commanditaire de cette leçon de formation continue.

Pharmacothérapie du diabète de type 2

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2010 MediResource Inc.

À propos de l'auteur

Andrea Main, BScPhm, CDE

Andrea Main, BScPhm, CDE, est pharmacienne consultante qui travaille à son compte à Waterloo, Ontario. À titre de pharmacienne clinicienne à la clinique vasculaire, relevant de la Grandview Medical Centre Family Health Team à Cambridge, elle est responsable de la mise en route et de l'ajustement des traitements par l'insuline et des

hypoglycémisants oraux ainsi que de l'élaboration et de la mise sur pied de différentes classes d'auto-prise en charge du diabète. Elle a travaillé comme rédactrice médicale et consultante pour plusieurs projets touchant à la pharmacothérapie et à la prise en charge de maladies. Andrea aime travailler avec des étudiants et agit comme TA à l'École de pharmacie, University of Waterloo.

À propos des examinateurs

Randy Howden, BSc Pharm, CDE

Randy Howden, BSc Pharm, CDE, est pharmacien et propriétaire de Medicine Shoppe Pharmacy #260 à Calgary, Alberta. Il a obtenu son diplôme avec la promotion 2005 de la Faculté de pharmacie et des sciences pharmaceutiques de la University of Alberta. Randy s'est toujours intéressé aux soins diabétiques et, en 2007, il est devenu éducateur agréé en diabète. Parmi les services professionnels offerts à sa pharmacie, Randy donne des consultations sur le diabète et passe en revue le dossier de pharmacothérapie de ses patients. En collaboration avec les médecins de sa région, il offre de la formation et des séances de conseils supplémentaires qui s'adressent à la fois aux patients diabétiques au diagnostic récent et à ceux qui souhaitent améliorer leur santé.

Rosemary Killeen, RPh, BscPhm

Rosemary Killeen, RPh, BscPhm, est diplômée de la Faculté de pharmacie de la University of Toronto. Elle possède plus de 25 ans d'expérience en tant que praticienne en milieu communautaire et spécialiste en communication dans le domaine de la santé, s'intéressant particulièrement aux patients atteints de maladies chroniques, dont le diabète. Auteure de plusieurs articles évalués par les pairs et de documents destinés à l'éducation des patients, elle a aussi donné des conférences sur divers sujets liés à la santé s'adressant tant aux pharmaciens qu'aux consommateurs. Elle assume actuellement les fonctions de rédactrice en chef du *Canadian Pharmacists Journal*.

Table des matières

page

1	1. Aperçu de la situation
1	1.1 L'épidémie du diabète
1	1.2 Définition du diabète
1	1.3 Objectifs thérapeutiques
1	<i>Tableau 1. Cibles glycémiques</i>
2	2. Pharmacothérapie du diabète de type 2
2	2.1 Introduction
2	2.2 Recommandations issues des Lignes directrices de pratique clinique 2008 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada de l'Association canadienne du diabète
2	<i>Figure 1. L'évolution du diabète de type 2</i>
2	<i>Figure 2. Les stades du diabète de type 2</i>
3	<i>Figure 3. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2</i>
4	2.3 Mesure de la glycémie postprandiale
4	3. Hypoglycémifiants oraux et insuline
4	<i>Figure 4. Contribution de la glycémie à jeun et postprandiale à l'A1c dans le diabète de type 2</i>
5	3.1 Inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose [Prandase, Glucobay])
6	3.2 Biguanides (metformine)
6	3.3 Médicaments agissant sur les incrétines
7	3.4 Insuline
8	3.5 Sécrétagogues de l'insuline
9	3.6 Thiazolidinédiones (TZD)
10	3.7 Médicaments anti-obésité
11	3.8 Nouveaux agents en cours de mise au point
13	Références
15	Questions

1. Aperçu de la situation

1.1 L'épidémie du diabète

A l'image d'une tempête, le diabète explose! L'Organisation mondiale de la santé annonce une augmentation alarmante de la population diabétique dans les prochaines décennies. En 1985, on estimait à 30 millions le nombre de personnes diabétiques dans le monde; en 2000, ce chiffre a dépassé 150 millions. D'ici 2025, on s'attend à le voir s'élever au niveau inquiétant de 380 millions². L'impact de la maladie se fait également sentir au Canada où l'on a dénombré, en 2005, 1,8 millions d'adultes avec un diagnostic de diabète confirmé (5,5 % de la population). C'est une augmentation par rapport à 1998 où la prévalence du diabète confirmé par un médecin s'est établie à 4,8 %. Des chercheurs estiment que les cas de diabète confirmé passeront à 2,4 millions au Canada d'ici 2016³. Selon une récente étude sur la prévalence du diabète en Ontario, l'incidence de la maladie a affiché une hausse substantielle et, déjà en 2005, avait dépassé le taux global prévu pour 2030⁴. Partout dans le monde, les habitudes de vie traditionnelles et les régimes alimentaires qui ont nourri les gens depuis des générations sont en voie de disparition. L'incidence croissante du diabète est attribuable non seulement au vieillissement de la population, mais aussi à l'obésité de plus en plus répandue qui résulte de la consommation excessive d'aliments hypercaloriques et d'un mode de vie plus sédentaire⁵.

1.2 Définition du diabète

Selon les Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète, « le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline et/ou de l'action de l'insuline. L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à d'importantes séquelles à long terme, particulièrement à des lésions, des anomalies et une insuffisance de divers organes, surtout les reins, les yeux, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins »³

1.3 Objectifs thérapeutiques

Les essais cliniques comparatifs, comme l'essai DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)⁶ portant sur le diabète de type 1, et l'essai UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)^{7,8} ainsi que l'étude Kumamoto⁹ portant sur le diabète de type 2, ont aidé à établir les cibles glycémiques qui permettraient d'améliorer les résultats à long terme. Ces essais cliniques appuient l'abaissement de la glycémie comme moyen de réduire

Tableau 1. Cibles glycémiques³

	A1c (%)	Glycémie à jeun ou glycémie préprandiale (mmol/L)	Glycémie 2 heures après le repas (mmol/L)
Diabète de type 1 et de type 2	≤ 7,0	4,0–7,0	5,0–10,0 (5,0–8,0 si le taux d'A1c cible n'est pas atteint)

les complications microvasculaires à long terme, notamment la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. Il en ressort que l'objectif thérapeutique consiste à atteindre et à maintenir une glycémie proche des valeurs normales (quand elles peuvent être atteintes sans danger).

L'hémoglobine glycosylée (hémoglobine A1c, Hb_{A1c} ou A1c) est une mesure de laboratoire qui rend compte de la fixation lente et irréversible du glucose à la molécule d'hémoglobine. Elle est directement proportionnelle à la concentration ambiante en glucose et, par conséquent, constitue une mesure de référence pour la glycémie moyenne durant les 120 jours précédents (durée de vie d'une molécule d'hémoglobine). Le dosage de l'A1c fournit un indicateur du risque de complications diabétiques et la mesure doit être répétée tous les 3 mois pour s'assurer que les objectifs glycémiques sont atteints¹⁰. Récemment, l'Association canadienne du diabète a recommandé un taux d'A1c ≤ 7,0 % comme objectif thérapeutique. Un taux d'A1c de 4,0 à 6,0 % appartient à la plage non diabétique, mais l'objectif de 7,0 % a été choisi comme une cible réaliste et réalisable qui permettrait une réduction acceptable des complications à long terme.

Le tableau 1 ci-dessous indique les cibles glycémiques recommandées pour la plupart des personnes atteintes d'un diabète de type 1 ou 2 (non enceintes, âge > 12 ans).

Le clinicien doit faire appel à son jugement pour déterminer qui peut raisonnablement atteindre ces cibles sans courir de risque, car certains patients pourraient nécessiter des objectifs plus indulgents. Les objectifs et les stratégies thérapeutiques doivent être établis en fonction des besoins du patient, y compris ses facteurs de risque personnels (par ex. âge, pronostic, maîtrise glycémique, durée du diabète, présence de complications diabétiques ou d'affections concomitantes, risque d'hypoglycémie et capacité du patient à déceler une hypoglycémie)³.

Pharmacothérapie du diabète de type 2

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2010 MediResource Inc.

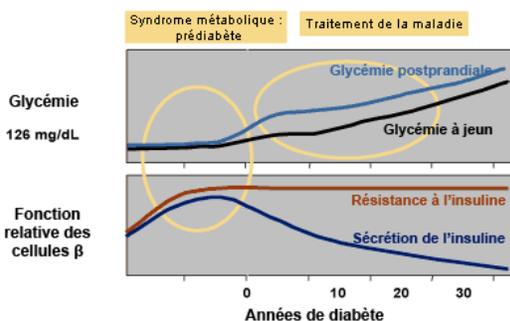
2. Pharmacothérapie du diabète de type 2

2.1 Introduction

Afin de comprendre la fondation de la pharmacothérapie du diabète de type 2, il est important de connaître l'évolution naturelle de cette maladie. Le diabète de type 2 est un trouble évolutif caractérisé par une phase initiale de résistance à l'insuline. L'organisme doit alors sécréter davantage d'insuline pour compenser le manque d'effet et maintenir l'état d'euglycémie. Cependant, l'insulinorésistance en soi ne fait pas apparaître le diabète de type 2. Ce dernier ne se développe que si l'insulinorésistance s'accompagne d'un dysfonctionnement des cellules bêta, anomalie considérée comme un élément clé dans la physiopathologie du diabète de type 2. La perte progressive de la fonction des cellules bêta semble commencer plusieurs années

avant le diagnostic clinique et, compte tenu de l'insulinorésistance, mène à un état d'insuffisance insulinaire « relative » qui, à son tour, provoque une hyperglycémie¹¹. C'est à ce stade qu'on peut observer une intolérance au glucose et une anomalie de la glycémie à jeun. À mesure que le dysfonctionnement pancréatique s'aggrave et que le corps n'arrive plus à compenser l'insulinorésistance, un diabète patent de type 2 s'installe (figure 1). Selon l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), la défaillance progressive des cellules bêta se poursuivra dans tous les groupes de traitement sans égard aux interventions thérapeutiques initiales. Dans la plupart des cas, on constate une perte d'environ 50 % de la fonction des cellules bêta au moment du diagnostic de diabète de type 2, et cette perte continuera pendant la vie du patient¹² (voir figure 2).

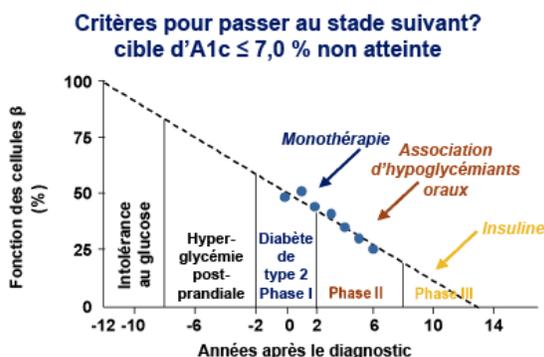
Figure 1. L'évolution du diabète de type 2¹³



(nota 126 mg/dL = 7,0 mmol/L)

Reproduite de Cefalu W, New Options in Exogenous Insulin Therapy, www.diabetesroundtable.com/courses/update/options.asp.

Figure 2. Les stades du diabète de type 2¹³



Reproduite de Cefalu W, New Options in Exogenous Insulin Therapy, www.diabetesroundtable.com/courses/update/options.asp.

2.2 Recommandations issues des Lignes directrices de pratique clinique 2008 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada de l'Association canadienne du diabète

Les Lignes directrices de pratique clinique 2008 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada de l'Association canadienne du diabète réservent une section à la pharmacothérapie du diabète de type 2. Voici les principaux messages qui s'y dégagent :

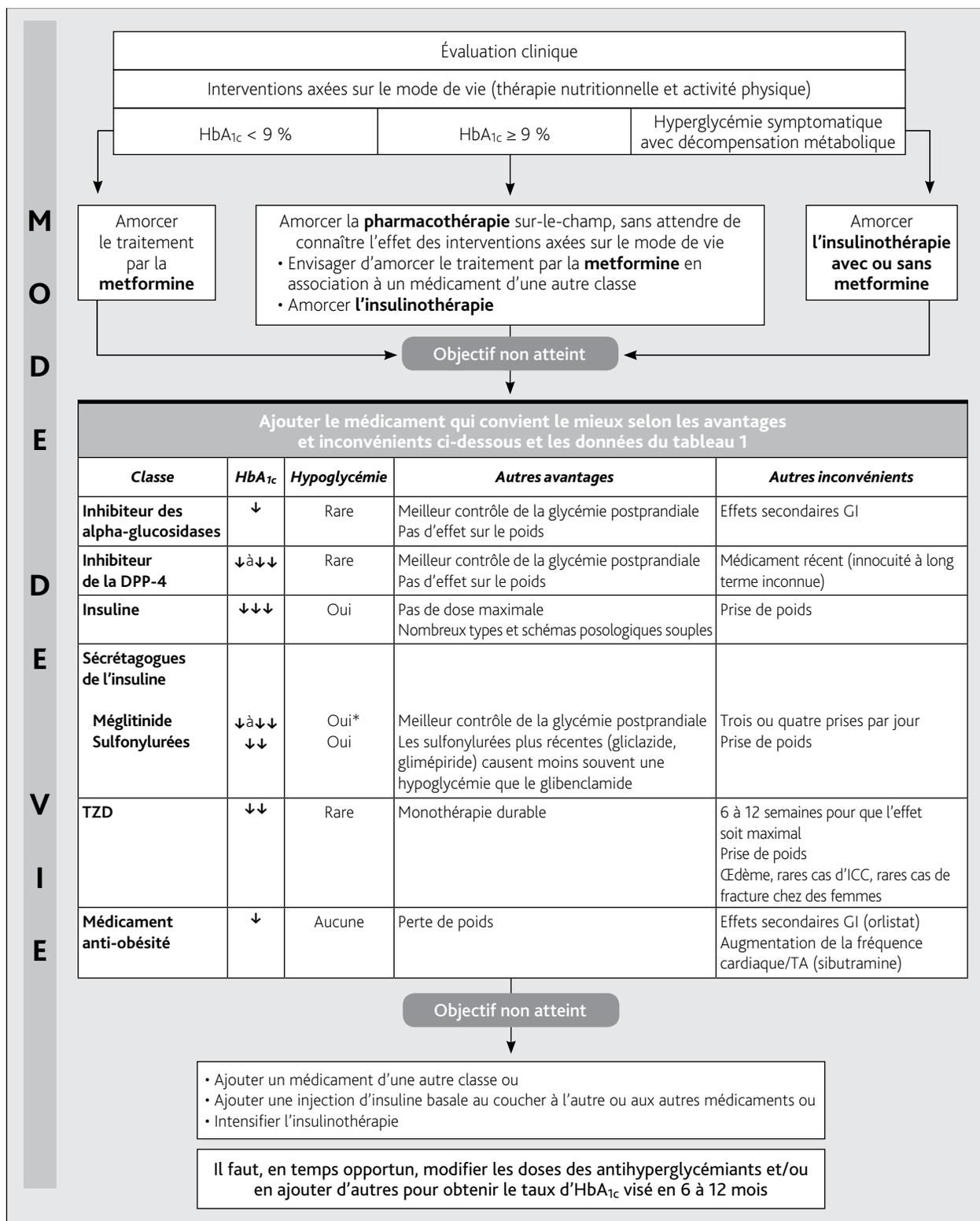
1. Lorsque des modifications du mode de vie (thérapie nutritionnelle et exercice physique) ne permettent pas d'atteindre la glycémie visée en l'espace de 2 ou 3 mois, on doit instaurer un traitement hypoglycémiant.
2. Des ajustements posologiques et/ou l'adjonction d'autres hypoglycémifiants doivent s'effectuer en temps opportun, de manière à atteindre le taux d'A1c visé en l'espace de 6 à 12 mois.
3. Chez les patients présentant une hyperglycémie marquée ($A1c \geq 9,0\%$), on devrait prescrire des médicaments hypoglycémifiants en concomitance avec les modifications du mode de vie; il y aurait lieu d'envisager l'administration d'un traitement associant 2 antidiabétiques ou le recours à l'insuline³.

Pour les patients présentant une hyperglycémie importante ($A1c \geq 9,0\%$), il faut souvent faire appel à une association de médicaments et/ou à l'insuline pour atteindre un taux d'A1c $\leq 7,0\%$, et les cliniciens devraient prescrire un traitement médicamenteux sans attendre de voir les effets des interventions sur le mode de vie. En effet, la thérapie nutritionnelle permet d'abaisser le taux d'A1c de 1 à 2 %; or cette baisse, à elle seule, ne

Pharmacothérapie du diabète de type 2

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2010 MediResource Inc.

Figure 3. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2³



HbA_{1c} = hémoglobine glycosylée

TA = tension artérielle

ICC = insuffisance cardiaque congestive

DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4

GI = gastro-intestinaux

TZD = thiazolidinédione

↓ : réduction < 1,0 %

↓↓ : réduction de 1,0 à 2,0 %

↓↓↓ : réduction > 2,0 %

Les médecins doivent consulter la plus récente édition du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (Association des pharmaciens du Canada, Ottawa [Ontario]) et les monographies des produits pour obtenir les renseignements thérapeutiques détaillés.

* Cause moins souvent une hypoglycémie quand le patient saute un repas

Reproduit de Can J Diabetes. 2008; 32 (suppl 1); S1-S201

Pharmacothérapie du diabète de type 2

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2010 MediResource Inc.

suffit pas à réduire l'hyperglycémie grave (> 9,0 %) jusqu'au niveau cible³. Au moment d'apprendre leur diagnostic, un grand nombre de patients ont eu la maladie pendant un certain temps déjà et pourraient présenter des complications microvasculaires ou macrovasculaires du diabète. Sachant qu'une hyperglycémie, même de courte durée, peut endommager les vaisseaux sanguins, on devrait faire des ajustements posologiques et/ou ajouter d'autres hypoglycémisants oraux en temps opportun afin d'atteindre le taux d'A1c cible en 6 à 12 mois (voir figure 3). De plus, comme le diabète de type 2 est associé à un déclin progressif de la fonction des cellules bêta, un patient qui réussit à équilibrer sa glycémie pendant un certain temps risque de perdre cet équilibre ultérieurement, malgré son adhésion continue au traitement. C'est pourquoi le traitement doit être dynamique et les ajouts ou ajustements doivent être effectués en temps opportun. L'atteinte des objectifs thérapeutiques exige beaucoup d'efforts et de la persévérance – un réel travail d'équipe s'impose où la personne diabétique assume un rôle actif dans la prise en charge de sa maladie¹⁴.

Malheureusement, les comptes rendus semblent indiquer que la pratique thérapeutique actuelle n'arrive pas à suivre le rythme de la maladie, et les valeurs glycémiques proches de la normale sont rarement atteintes. Souvent, on constate une inertie clinique où les soignants n'intensifient pas le traitement malgré une maîtrise glycémique inadéquate.

2.3 Mesure de la glycémie postprandiale

Il est à signaler qu'en général, à mesure que les taux d'A1c se rapprochent des valeurs normales (< 7,3 %), la maîtrise de la glycémie postprandiale joue un rôle plus important pour réduire

davantage le taux d'A1c¹⁵. C'est un fait dont il faut tenir compte lorsqu'un patient vous demande le meilleur moment pour mesurer sa glycémie. Si son taux d'A1c est considérablement élevé, il y aura lieu de suggérer des mesures préprandiales, mais si le taux d'A1c n'affiche qu'une légère hausse (< 7,3 %), un contrôle postprandial serait plus utile pour réduire l'A1c (figure 4).

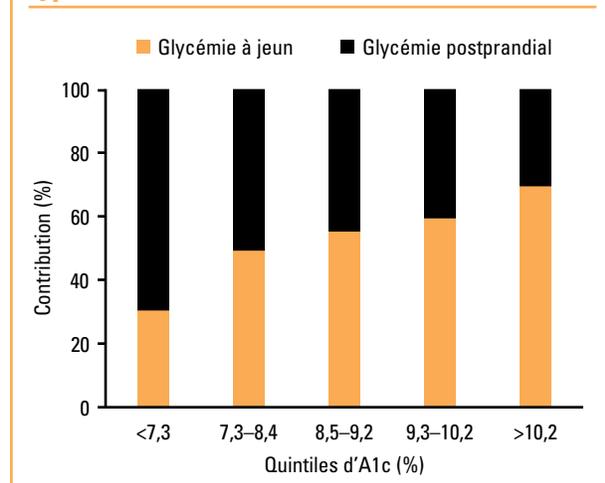
3. Hypoglycémisants oraux et insuline

La physiopathologie qui caractérise le diabète de type 2 implique différents dysfonctionnements, à savoir une insulino-résistance, une défaillance de l'insulinosécrétion et une libération excessive de glucose hépatique. Par conséquent, les hypoglycémisants oraux peuvent être divisés en 5 groupes selon leur mode d'action :

- médicaments qui réduisent l'insulino-résistance dans les tissus périphériques (thiazolidinédiones);
- médicaments qui réduisent la sécrétion de glucose par le foie (biguanides),
- médicaments qui stimulent le pancréas pour accroître la libération d'insuline (sulfonylurées et méglitinides);
- médicaments qui ralentissent la digestion des sucres complexes et, par conséquent, diminuent l'élévation de la glycémie (inhibiteurs des alpha-glucosidases);
- médicaments qui stimulent la sécrétion d'insuline par un mécanisme glucodépendant, inhibent la sécrétion de glucagon et ralentissent la vidange gastrique (mimétiques de l'incrétine et inhibiteurs de la DPP-4).

Pour aider les patients à atteindre leur cible glycémique, le clinicien dispose d'un vaste choix de médicaments. Il y a toutefois un certain nombre de facteurs à prendre en considération au moment de déterminer le schéma thérapeutique d'une personne diabétique, notamment son degré d'hyperglycémie, les propriétés des hypoglycémisants (efficacité pour abaisser la glycémie, durabilité de l'équilibre glycémique, effets secondaires, contre-indications, risque d'hypoglycémie), la présence de comorbidités diabétiques et la capacité du patient à adhérer au traitement³. Malheureusement, la capacité du patient à payer est aussi un facteur déterminant dans la sélection des médicaments. La figure 3 présente les avantages et les désavantages de chaque classe d'hypoglycémisants oraux commercialisés en termes d'efficacité, de risque

Figure 4. Contribution de la glycémie à jeun et postprandiale à l'A1c dans le diabète de type 2¹⁵



Pharmacothérapie du diabète de type 2

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2010 MediResource Inc.

d'hypoglycémie et de tolérabilité. Chaque classe sera examinée en détails ci-après.

Les lignes directrices indiquent qu'en général, un hypoglycémiant oral en monothérapie permet de réduire le taux d'A1c de 0,5 % à 1,5 %, selon l'agent utilisé et le taux d'A1c initial. En règle générale, plus le taux d'A1c initial est élevé et plus la réduction sera importante lorsqu'on ajoutera un autre hypoglycémiant oral¹⁶. Si les cibles glycémiq- ues ne sont pas atteintes avec un seul hypo- glycémiant oral, on peut lui associer un autre ou plusieurs autres agents appartenant à des classes thérapeutiques différentes. En fait, un traitement initial qui associe différents hypoglycémians oraux à des doses inférieures à leurs doses maximales produit une maîtrise glycémiq- ue plus rapide et plus marquée qu'un agent en monothérapie, quel qu'il soit, administré à sa dose maximale. Ces avan- tages thérapeutiques s'obtiennent sans une hausse importante des effets indésirables¹⁷. Lorsqu'un trai- tement par association est envisagé (avec ou sans insuline), les lignes directrices préconisent le choix d'agents dont les modes d'action sont différents³.

Le débat se poursuit quant au choix d'un premier agent et des adjuvants qu'on ajouterait de façon séquentielle pour atteindre le taux d'A1c cible. On dirait que la nécessité de parvenir aux cibles glycémiq- ues prime sur la démarche pour les atteindre. Il est bien établi que la metformine doit être recommandée comme traitement initial chez la plupart des patients, compte tenu de son efficacité à abaisser la glycémie, son profil d'effets indési- rables relativement bénin et ses bienfaits théra- peutiques établis en présence d'un excès de poids. Selon les lignes directrices, la monothérapie par un insulinosensibilisateur (thiazolidinédione) produit un équilibre glycémiq- ue plus durable qu'avec la metformine ou une sulfon- ylurée. Cette classe thérapeutique est cependant associée à l'œdème, à la prise de poids, à un faible risque d'insuffisance cardiaque congestive, à un risque accru de fractu- res chez les femmes ainsi qu'à des données incom- patibles sur les paramètres cardiovasculaires, de quoi neutraliser son potentiel d'être recommandée comme traitement de première intention³.

3.1 Inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose [Prandase, Glucobay])

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases bloquent de façon réversible un certain nombre d'enzymes alpha-glucosidases (par ex. la maltase), retardant ainsi l'absorption des sucres par l'intestin. Cette action permet de réduire à la fois la glycémie postprandiale et l'insulinémie. Ils sont moins efficaces à abaisser la glycémie que la metformine ou les sulfon- ylurées, procurant une baisse modeste de l'A1c de l'ordre de 0,5 à 0,8 %^{18,19}. L'innocuité

de l'acarbose ne pose pas de problème majeur mais, sur le plan de la tolérabilité, le médicament présente des défauts significatifs. Les effets pro- duits par le médicament découlent de son action directe sur les intestins où l'acarbose inhibe de façon compétitive les enzymes responsables de la conversion des sucres complexes en sucres sim- ples. Ainsi, certains glucides partiellement digérés se trouvent acheminés dans le gros intestin où ils sont fermentés en gas et en acides gras à chaîne courte. Le ballonnement, les malaises abdominaux, la diarrhée et la flatulence sont signalés chez près de 20 % des patients qui prennent ce médicament²⁰. L'hypoglycémie n'est pas vraiment à craindre avec ce médicament lorsqu'il s'utilise en monothérapie. De plus, il ne semble pas entraîner de gain pondé- ral ou seulement une prise de poids très modeste²¹.

Pour qu'il soit efficace, l'acarbose doit se prendre avec la première bouchée de nourriture. Afin de réduire au minimum les effets indésirables du médicament, la meilleure méthode consiste à amorcer le traitement à des doses minimales qu'on augmente graduellement à mesure que la tolérance s'améliore, après environ une semaine. Par exemple, on peut demander au patient de commencer par prendre la moitié du plus petit comprimé tous les jours au moment de l'un de ses repas, pour passer ensuite à tous les repas. La dose sera augmentée jusqu'à l'atteinte de la glycémie cible. Pour motiver les patients à prendre en charge leur maladie, on peut leur demander de mesu- rer la glycémie pré- et postprandiale. Ils peuvent commencer lors d'un repas par jour. En visant une hausse appropriée de la glycémie après un repas, (2,0 à 4,0 mmol/L), les patients peuvent déterminer rapidement si l'acarbose fait effet et quelle est la dose appropriée. Bien que les effets indésirables tendent à diminuer avec le temps, des mesures par- ticulières sont indiquées en présence de troubles digestifs préexistants. Comme l'acarbose retarde la digestion du sucre, des fruits et des jus, la personne qui ajoute un sécrétagogue ou de l'insuline à son schéma thérapeutique doit traiter l'hypoglycémie à l'aide de comprimés de glucose (dextrose) ou, à défaut de glucose, prendre du lait ou du miel³.

Posologie et ajustements posologiques

Le traitement par l'acarbose devrait être amorcé à la dose de 50 mg une fois par jour, à prendre avec la première bouchée d'un repas. On augmentera ensuite la dose à 50 mg deux fois par jour, puis trois fois par jour (les ajustements se faisant sur une période de 1 à 2 semaines, si nécessaire), en tenant compte de la glycémie 2 heures après le repas et de la tolérance du patient. Une fois parvenu à une posologie d'entretien de 50 mg trois fois par jour, certains patients pourraient bénéficier d'une autre

augmentation jusqu'à 100 mg trois fois par jour, après 4 à 8 semaines de traitement. La posologie maximale recommandée est de 100 mg trois fois par jour²².

Le mode d'action de l'acarbose peut être expliqué aux patients à l'aide d'une simple analogie : « L'acarbose se compare à un tourniquet à l'entrée d'un aréna. Tout comme le tourniquet qui ne laisse passer qu'une seule personne à la fois, l'acarbose permet seulement la digestion d'une quantité limitée de glucose à la fois »¹⁰

3.2 Biguanides (metformine)

La metformine est le seul biguanide commercialisé dans le monde. Elle est offerte en formulation simple (Glucophage, Glumetza) aussi bien qu'en association avec d'autres agents (Avandamet [rosiglitazone/metformine] et Janumet [sitagliptine/metformine]) au Canada. La metformine est bien tolérée et ne pose pas de problème majeur sur le plan de l'innocuité. Elle permet principalement de réduire la libération de glucose par le foie et d'abaisser la glycémie à jeun. En général, la metformine en monothérapie abaisse le taux d'A1c d'environ 1,5 %, ce qui explique qu'elle est recommandée comme traitement oral de première intention par les auteurs des Lignes directrices 2008 de l'ACD³. La prise de metformine en monothérapie n'entraîne généralement pas d'hypoglycémie. L'un des principaux avantages de la metformine est la stabilité pondérale ou une perte de poids modérée, à la différence d'un grand nombre d'hypoglycémifiants oraux.

En général, la metformine est un traitement sûr; cependant, son emploi a été associé avec le développement d'une acidose lactique, un trouble rare mais grave dont le taux de mortalité clinique s'élève à 50 %. On comprend alors pourquoi elle est contre-indiquée ou doit s'employer avec prudence en présence d'un grand nombre d'affections, notamment l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance rénale ou hépatique, l'acidose coexistante et l'emploi de substances de contraste iodées. Des études ont révélé qu'un nombre significatif de patients se font prescrire la metformine malgré les contre-indications, soit parce que les médecins ne sont pas au courant des lignes directrices de prescription, soit parce qu'ils croient que les avantages offerts par la metformine l'emportent nettement sur les faibles risques que présentent les affections sous-jacentes, telles que l'insuffisance cardiaque congestive ou l'insuffisance rénale ou hépatique²³.

Voici le guide posologique de la metformine en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé :

Des mesures correctives sont indiquées, telles qu'elles sont présentées ci-dessous, si le DFG

estimé est anormal lors de deux mesures consécutives effectuées à au moins six semaines d'intervalle :

- DFG estimé > 50 : il n'est pas nécessaire de changer la dose de metformine
- DFG estimé 30 à 50 : réduire la dose de metformine à 500 mg deux fois par jour
- DFG estimé < 30 : cesser les prises de metformine²⁴

Bien que la metformine se soit révélée assez sûre lors d'études cliniques et en situations réelles, certains patients éprouvent d'importants problèmes de tolérabilité. Environ 10 à 15 % des patients sous metformine ressentiront des malaises abdominaux, de l'anorexie, un ballonnement et/ou de la diarrhée²⁵. Pour réduire au minimum les troubles GI, il serait utile de recommander une dose initiale faible (250 mg, ou la moitié d'un comprimé à 500 mg); ils devraient prendre cette dose une fois par jour, lors du plus important repas de la journée, et augmenter la dose par palier de 250 mg (½ d'un comprimé) tous les 4 à 7 jours si les effets sont bien tolérés, jusqu'à l'atteinte de la dose prescrite par le médecin. Si des effets indésirables apparaissent avec l'augmentation de la dose, ils doivent régresser au palier posologique précédent et réessayer plus tard.

La déficience en vitamine B₁₂ est signalée comme conséquence du traitement par la metformine. Les patients doivent être informés de faire surveiller leur taux de vitamine B₁₂ car beaucoup de médecins de famille ne le font pas systématiquement²⁶.

Posologie et ajustements posologiques

Le traitement est amorcé à la dose de 250 à 500 mg, à prendre au repas, après quoi la dose est ajustée selon la tolérance ou le besoin du patient, jusqu'à concurrence de 2,5 g/jour. L'augmentation de la dose au-delà de 2000 mg/jour ne semble procurer qu'un avantage clinique minimal²⁷. On peut améliorer l'adhésion des patients à la metformine grâce à un schéma posologique biquotidien (2 comprimés au déjeuner, et 2 au souper) au lieu de 1 comprimé 4 fois par jour.

Encore une fois, on peut évoquer une analogie simple pour expliquer aux patients le mode d'action de la metformine : « Le foie laisse échapper un excès de glucose tout comme un robinet défectueux. La metformine, comme une clé, aide à « stopper cet écoulement » à partir du foie »²⁸

3.3 Médicaments agissant sur les incrétones

Les hormones incrétones, comme le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et le GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) sont des hormones endogènes sécrétées par l'intestin en réponse à une prise

alimentaire. Elles aident à réguler la glycémie en agissant sur le tube digestif, les glandes endocrines et le système nerveux central. Parmi les actions des médicaments agissant sur les incrétines, mentionnons la stimulation de l'insulinosécrétion par un mécanisme glucodépendant, la suppression de la sécrétion de glucagon, la réduction de l'appétit et le ralentissement de l'absorption de nourriture²⁹. Malheureusement, notre corps détruit le GLP-1 en quelques minutes à l'aide de l'enzyme dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4). Celle-ci est la cible de recherches intenses dont l'objectif est la désactivation de la DPP-4 pour permettre au GLP-1 de faire son travail pendant plus longtemps.

Différents traitements ont fait l'objet d'évaluation, qui améliorent ou prolongent l'action des incrétines endogènes pour combattre le diabète de type 2. Ces agents en cours d'étude peuvent être classés en deux principales sous-catégories, qui agissent par des mécanismes distincts mais interreliés. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (par ex., liraglutide, exénatide) imitent les actions du GLP-1 endogène. L'exénatide est un mimétique du GLP-1, alors que le liraglutide est un analogue du GLP-1. Les inhibiteurs de la DPP-4 (par ex. saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) inhibent l'enzyme DPP-4, responsable de la décomposition du GLP-1 non dénaturé. Ces médicaments constituent des ajouts importants au paradigme du traitement antidiabétique car ils ciblent des anomalies physiologiques qui ne font pas partie du mode d'action des autres médicaments, et cela sans causer d'hypoglycémie ni de gain pondéral. Les mimétiques de l'incrétine, comme l'exénatide (Byetta) et le liraglutide (Victoza), sont en cours de mise au point et seront abordés en détails à la section 3.8³⁰.

3.3.1 Inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)

La sitagliptine (Januvia) appartient à une nouvelle classe d'hypglycémisants oraux appelés inhibiteurs de la DPP-4 ou amplificateurs de l'effet incrétine, utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Cette approche visant à prolonger les effets du GLP-1 offre l'avantage d'un traitement par voie orale. La sitagliptine prévient l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, accroissant ainsi les concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. Par cette élévation des taux d'incrétines actives, la sitagliptine entraîne une libération accrue de l'insuline tout en abaissant le taux de glucagon par un mécanisme gluco-dépendant. Chez les patients diabétiques de type 2 présentant une hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon conduisent à une baisse de la glycémie à jeun et après le repas, permettant alors de réduire le taux d'hémoglobine A1c³¹.

En 2008, une analyse Cochrane de 11 études (12

à 52 semaines), regroupant plus de 6000 patients, a révélé que la sitagliptine abaissait le taux d'A1c de 0,7 % en moyenne, offrant une efficacité similaire à titre de monothérapie ou de traitement d'appoint³². La sitagliptine est considérée comme n'ayant pas d'effet sur le poids, aucun gain pondéral d'importance clinique n'ayant été observé. L'hypoglycémie est peu fréquente avec la sitagliptine car ses effets se manifestent seulement en présence du glucose.

Au Canada, la sitagliptine est homologuée à titre de traitement d'appoint à la metformine. Des études cliniques ont permis d'observer une amélioration de la fonction des cellules bêta, évoquant la possibilité d'une certaine préservation de ces cellules^{33,34}.

Posologie et ajustements posologiques

La sitagliptine se prend à la dose de 100 mg par jour, avec ou sans nourriture.

En octobre 2009, un produit associant la sitagliptine et la metformine (Janumet) a reçu son avis de conformité et il est maintenant offert sur le marché. Il est recommandé d'ajuster la posologie de Janumet en fonction du traitement actuel du patient, de son efficacité et de sa tolérabilité, sans excéder la dose quotidienne maximale de 100 mg de sitagliptine et de 2000 mg de metformine. Janumet devrait généralement se prendre deux fois par jour, aux repas, la dose étant augmentée graduellement pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux attribuables à la metformine³⁵. Janumet est offert en deux teneurs : 50 mg/500 mg et 50 mg/1000 mg (sitagliptine/metformine).

En novembre 2009, Santé Canada a approuvé un autre inhibiteur de la DPP-4, la saxagliptine (Onglyza). Onglyza est indiqué chez les patients atteints du diabète de type 2, afin d'améliorer l'équilibre glycémique en association avec la metformine ou une sulfonylurée, lorsque l'administration de la metformine ou de la sulfonylurée en monothérapie, conjointement avec les interventions diététiques et l'exercice physique, ne permet pas d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate. Le médicament est offert en comprimé, à prendre une fois par jour (5 mg). Selon les analyses d'innocuité, les effets indésirables les plus souvent observés durant un traitement par la saxagliptine comprennent la nasopharyngite, la bronchite et les infections des voies urinaires³⁶. D'autres médicaments de cette classe sont en cours de mise au point, y compris la vildagliptine (Galvus), la linagliptine, et l'alogliptine³⁷.

3.4 Insuline

L'insuline permet au glucose de pénétrer dans les cellules et inhibe la conversion du glycogène, des graisses et de la protéine en glucose. L'insuline

endogène est sécrétée de deux manières : un petit flux de fonds continu pour équilibrer la libération de glycogène par le foie durant les heures de jeun, et de grandes quantités en bolus en réponse à l'élévation de la glycémie après une prise alimentaire. L'insulinothérapie a pour objectif soit de remplacer complètement l'insuline endogène (diabète de type 1) soit de compléter celle-ci pour maintenir le glucose sanguin dans les limites cibles (diabète de type 2).

Il n'y a aucun doute que l'instauration d'une insulinothérapie demande beaucoup de temps, le patient nécessitant une importante formation tant au début que tout le long du traitement. Le patient sous insulinothérapie doit acquérir de nouvelles connaissances, des techniques qui lui étaient inconnues, ainsi que la capacité de résoudre des problèmes et de prendre en main sa maladie. Parmi les informations à fournir aux patients, notons l'entretien et le mode d'emploi de l'insuline; la prévention, la reconnaissance et le traitement de l'hypoglycémie; l'auto-surveillance de la glycémie; et les ajustements des prises alimentaires (le calcul des glucides) et de l'activité physique³.

Chez les patients présentant une hyperglycémie marquée ($A1c \geq 9,0\%$), la mise en route de l'insulinothérapie est une stratégie efficace, recommandée par les lignes directrices. On peut aussi recourir à l'insuline si d'autres hypoglycémifiants oraux sont contre-indiqués ou se révèlent inefficaces. Elle est également utile comme traitement temporaire durant la grossesse, une maladie, une intervention médicale ou chirurgicale. Selon les lignes directrices, quand l'insuline s'emploie en association avec les hypoglycémifiants oraux, une seule injection de l'insuline NPH, glargine ou détémir pourrait convenir. Cette approche permettrait d'améliorer l'équilibre glycémique à l'aide d'une faible dose d'insuline sans provoquer autant de gain pondéral et d'hypoglycémie que dans le cas d'un arrêt des hypoglycémifiants oraux avec mise en route d'une monothérapie à l'insuline³. Par le passé, les médecins ne recommandaient pas systématiquement le recours à l'insuline pour les patients diabétiques de type 2 avant l'apparition des complications. On brandissait la menace des injections auprès de patients qui ne se conformaient pas aux instructions, de sorte que l'insuline était souvent perçue comme une forme de punition ou un traitement de « dernier recours ». À l'heure actuelle, beaucoup de médecins préfèrent amorcer une insulinothérapie plus tôt au lieu d'attendre, afin de réduire l'exposition du patient à l'hyperglycémie et aux complications qui en découlent. En effet, l'étude UKPDS a permis d'observer que les patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués ont déjà perdu environ 50 % de la fonction des cellules

bêta. Malgré une thérapie nutritionnelle et la prise de metformine ou d'une sulfonurée, cette perte se poursuit au taux approximatif de 4 à 5 % par année³⁸.

Il est important de présenter l'insuline de manière positive, comme une option de traitement. Les patients doivent comprendre que, tôt ou tard, ils auront besoin d'une insulinothérapie pour compléter leur sécrétion endogène en cours de diminution. La prise d'insuline peut facilement se comparer aux suppléments vitaminiques car elle aide à « corriger une carence ».

Lorsqu'un patient est bien renseigné sur les bienfaits de l'insuline et la simplicité d'utilisation des nouveaux stylos injecteurs, lorsqu'il comprend que l'insulinothérapie, loin d'être une punition, constitue une étape normale dans l'évolution du diabète de type 2, il verra probablement le traitement d'un œil favorable quand viendra le moment.

Pour expliquer les actions de l'insuline aux patients, l'analogie suivante peut aider : « Comme une clé qui ouvre la porte des cellules (récepteur), l'insuline laisse entrer le sucre (glucose) à l'intérieur de la cellule où il servira à produire de l'énergie ».

La formation sur les nombreux types d'insulines et les différents schémas thérapeutiques exige beaucoup d'information et devrait faire l'objet d'un autre module. Aussi, il n'en sera pas question dans la présente leçon.

3.5 Sécrétagogues de l'insuline

3.5.1 Sulfonurées

Les sulfonurées étaient les premiers médicaments oraux commercialisés pour le traitement du diabète de type 2, et elles comptent près de 50 ans d'utilisation³⁹. Le gliclazide (Diamicon), le glimépiride (Amaryl) et le glyburide (Diabeta, Euglucon) font partie de cette classe thérapeutique. Outre les formulations simples, on dispose aussi d'un comprimé d'association qui renferme à la fois la rosiglitazone et le glimépiride (Avandaryl). Les sulfonurées sont considérées comme des médicaments de deuxième choix selon les Lignes directrices 2008 de l'ACD. Elles abaissent le glucose sanguin en stimulant la sécrétion d'insuline sans égard au taux de glycémie. En raison de ce mode d'action, ces médicaments comportent le plus grand risque d'hypoglycémie parmi les hypoglycémifiants oraux. Au sein de la classe thérapeutique, les agents diffèrent entre eux quant à la probabilité d'hypoglycémie, le glyburide affichant le plus grand risque, le glimépiride, un risque plutôt modéré, et le gliclazide, un risque minimal à modéré³. Le risque d'hypoglycémie plus élevé associé au glyburide serait attribuable à son profil

temps-activité⁴⁰ ou, en d'autres termes, au fait que le glyburide se lie pendant plus longtemps aux récepteurs des sulfonyles dans le pancréas par comparaison aux autres médicaments de la même classe. Par conséquent, le glyburide produit une hyperinsulinémie à jeun plus importante qu'avec d'autres sulfonyles. On croit que le glimépiride et le gliclazide, tout en stimulant la sécrétion d'insuline, sont plus sensibles à la présence de glucose⁴¹. De plus, les sulfonyles sont associées à la prise de poids, qui est particulièrement notable avec le glyburide, bien que le glimépiride et le gliclazide soient également connus pour favoriser le gain pondéral. En termes d'efficacité, les sulfonyles sont semblables à la metformine, produisant une baisse d'environ 1,5 % de l'A1c. Utilisées en monothérapie, les sulfonyles produisent un effet hypoglycémiant assez rapidement par comparaison aux thiazolidinédiones (TZD), par exemple, mais elles sont moins efficaces que les TZD ou la metformine pour maintenir l'équilibre glycémique à long terme⁴². On devrait envisager une autre classe thérapeutique pour les sujets prédisposés à l'hypoglycémie (par ex. patients âgés), mais lorsqu'il faut administrer une sulfonyle à ces patients, le gliclazide et le glimépiride sont les choix préférés.

Posologie et ajustements posologiques

Glyburide (Diabeta) : Le traitement doit être amorcé à la dose de 2,5 mg ou 5,0 mg une fois par jour, qu'on augmentera graduellement pour atteindre la dose maximale de 10 mg deux fois par jour; à prendre avant le déjeuner et le souper.

Gliclazide (Diamicron) : Le traitement par Diamicron doit être amorcé à la dose quotidienne de 80 mg, qu'on augmentera toutes les deux semaines pour atteindre la dose maximale de 160 mg deux fois par jour. Pour Diamicron MR 30, la dose initiale doit être de 30 à 60 mg une fois par jour, à prendre au déjeuner; l'ajustement graduel vise la dose maximale de 120 mg une fois par jour.

Glimépiride (Amaryl) : Le traitement doit être amorcé à la dose de 1 mg, à prendre au déjeuner ou au premier grand repas de la journée. La dose d'entretien habituelle est de 1 à 4 mg une fois par jour. Après l'atteinte de 2 mg, on doit augmenter la dose par palier d'au plus 1 mg toutes les 1 à 2 semaines en tenant compte de la réponse glycémique du patient. La dose maximale recommandée est de 8 mg une fois par jour⁴³.

3.5.2 Méglitinides

Comme les sulfonyles, les méglitinides (repaglinide [GlucoNorm], natéglinide [Starlix]) stimulent l'insulinosécrétion, bien qu'ils se fixent à un autre site sur le récepteur des sulfonyles⁴⁴. À la

différence des sulfonyles, le repaglinide et le natéglinide stimulent la première phase de l'insulinosécrétion par un mécanisme glucosensible. Ils produisent une décharge transitoire d'insuline au début du repas. Cette libération précoce d'insuline pourrait couper court à la production de glucose dans le foie et réduire le stimulus d'une libération additionnelle d'insuline pour éliminer une plus grande quantité de glucose. De plus, ce mode de stimulation de l'insulinosécrétion, caractérisé par un début rapide et une durée plus courte, réduit le risque d'hypoglycémie en période post-absorptive et limite l'exposition à l'hyperinsulinémie⁴¹.

Comparativement aux sulfonyles, les méglitinides ont une demi-vie plus courte dans la circulation sanguine, d'où la nécessité de prises plus fréquentes. Des deux méglitinides offerts actuellement au Canada, le repaglinide (GlucoNorm) est presque aussi efficace que la metformine ou les sulfonyles, abaissant le taux d'A1c d'environ 1,5 %. Le natéglinide (Starlix) est quelque peu moins efficace que le repaglinide à abaisser le taux d'A1c, procurant des baisses de l'ordre de 1 %. Le risque de prise de poids est comparable à celui qu'on observe avec les sulfonyles, mais le natéglinide et le repaglinide sont associés à un risque d'hypoglycémie moindre si le patient sautait un repas³.

Posologie et ajustements posologiques

Natéglinide (Starlix) : La dose recommandée est de 180 mg deux fois par jour ou 180 mg trois fois par jour, 1 à 30 minutes avant les repas.

Repaglinide (Gluconorm) : La dose recommandée est de 0,5 mg à 4 mg, 1 à 30 minutes avant chaque repas jusqu'à concurrence de 16 mg par jour. La posologie est généralement ajustée en fonction d'une glycémie postprandiale cible < 10,0 mmol.

Pour expliquer aux patients le mode d'action des sulfonyles ou des méglitinides, les pharmaciens peuvent utiliser l'analogie suivante : « Ces médicaments stimulent le pancréas pour faire sécréter davantage d'insuline, tout comme lorsqu'on essore une débarbouillette pour en extraire des gouttes d'eau ». On pourrait aussi comparer ces médicaments à des entraîneurs personnels qui font travailler le pancréas « fourbu » jusqu'à ce qu'il libère davantage d'insuline.

3.6 Thiazolidinédiones (TZD)

Les thiazolidinédiones (TZD ou glitazones) sont des modulateurs des récepteurs PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) qui augmentent la sensibilité des muscles, des tissus adipeux et du foie à l'action de l'insuline endogène et exogène (d'où le nom d'insulinosensibilisateur)⁴⁵. Deux agents sont offerts au Canada en

formulation simple, soit la pioglitazone (Actos) et la rosiglitazone (Avandia), et en comprimés d'association qui renferment la rosiglitazone et la metformine (Avandamet) et la rosiglitazone et le glimépiride (Avandaryl). Les TZD semblent abaisser l'A1c d'environ 1,5 %, effet comparable à celle de la metformine et des sulfonyles. Selon certaines données, les TZD produiraient un effet plus durable sur l'équilibre glycémique, surtout en comparaison avec les sulfonyles⁴². Le risque d'hypoglycémie est négligeable lorsqu'on emploie ces médicaments en monothérapie³. Les TZD sont recommandées en deuxième ou en troisième intention chez les patients qui n'atteignent pas leur cible glycémique avec une monothérapie, ou en association avec d'autres agents pour produire un effet plus rapide et plus durable sur la glycémie. Les TZD sont malheureusement associées à des problèmes significatifs sur le plan de l'innocuité, à savoir des cas d'œdème et de gain pondéral, un risque d'insuffisance cardiaque congestive (rare), un risque accru de fractures chez les femmes (rare) ainsi qu'une augmentation possible du risque cardiovasculaire global. Les effets indésirables les plus souvent associés aux TZD sont la prise de poids et la rétention de liquide, accompagnée d'un œdème périphérique et d'un risque deux fois plus élevé d'insuffisance cardiaque congestive⁴⁶.

Il est possible qu'une baisse de la glycémie se produise en 4 à 8 semaines, mais la réponse au traitement pourrait ne se manifester qu'après 8 à 12 semaines, lorsque les TZD atteignent leur effet maximal. L'emploi concomitant de l'insuline et d'un insulinosensibilisateur n'a pas été approuvé au Canada bien qu'il fasse partie de la pratique courante dans d'autres pays⁴⁷. Beaucoup de praticiens trouvent que la bithérapie est efficace, surtout dans les cas d'insulinorésistance marquée; cependant, ils doivent surveiller de près l'état de leurs patients. Si l'on ajoute une TZD à l'insulinothérapie (indication non approuvée), la personne doit généralement réduire sa dose d'insuline de 10 à 20 % après une semaine, et peut-être davantage si sa glycémie à jeun est < 7,0 mmol/L¹⁰.

Les TZD procurent des avantages cliniques au-delà de l'abaissement de la glycémie, y compris une influence favorable sur certains paramètres cardiovasculaires, comme le taux de cholestérol HDL, le rapport CT/C-HDL, la tension artérielle, les biomarqueurs de l'inflammation, la fonction endothéliale et l'état fibrinolytique⁴⁸.

La question qui a inquiété les médecins et leurs patients dernièrement est la relation entre les TZD, en particulier la rosiglitazone, et le risque de maladie cardiovasculaire et de décès. C'est en mai 2007 que les controverses ont été soulevées par une méta-analyse rapportée dans le *New England Jour-*

nal of Medicine par le Dr Steven Nissen, un cardiologue-clinicien de la Cleveland Clinic⁴⁹. Cet article a formulé des préoccupations au sujet de la rosiglitazone et du risque d'infarctus du myocarde en présence d'une maladie cardiovasculaire. Plus tard, il a été révélé que la méta-analyse du Dr Nissen comportait des défauts pour différentes raisons. Rappelons que quatre essais cliniques d'envergure (RECORD, ADVANCE, VADT, ACCORD) menés en mode comparatif avec répartition aléatoire, des méta-analyses et des études épidémiologiques de cohortes n'ont pas révélé de signaux ni d'observations statistiquement significatives concernant la relation entre les TZD et les infarctus du myocarde ou le décès d'origine cardiovasculaire⁵⁰. Les controverses persistent toutefois au sujet de l'innocuité cardiovasculaire des TZD, comme il a été souligné dans un récent article du *Medical Post* paru en septembre cette année⁵¹.

Posologie et ajustements posologiques

Pioglitazone (Actos) : La dose initiale recommandée est de 15 à 30 mg, une fois par jour sans égard aux repas. L'ajustement posologique peut s'effectuer par palier de 15 mg toutes les 12 semaines jusqu'à concurrence de 45 mg une fois par jour⁵².

Rosiglitazone (Avandia) : La dose recommandée est de 4 mg, à prendre une fois par jour ou en deux prises quotidiennes. Si la réponse est inadéquate après 8 à 12 semaines, la dose peut être portée à 8 mg une fois par jour (ou en deux doses quotidiennes). En association avec une sulfonyle, la dose d'Avandia ne devrait pas dépasser 4 mg par jour⁵³.

L'analogie suivante peut aider à expliquer aux patients comment les TZD agissent sur les récepteurs insuliniques des muscles, du foie et des cellules adipeuses : « Dans le diabète de type 2, les serrures sur les portes des cellules qui laissent passer le glucose sont rouillées. Les TZD, comme le WD-40, lubrifient les serrures rouillées (récepteurs) sur les portes des cellules, permettant à l'insuline (clé) d'ouvrir la porte et de faire entrer le glucose dans la cellule »

3.7 Médicaments anti-obésité

L'obésité apparaît lorsque l'apport d'énergie en excède la dépense. L'obésité peut contribuer à l'insulinorésistance; aussi, une réduction du poids corporel peut accroître la sensibilité de l'organisme à l'insuline endogène ou exogène. Une perte de 5 à 10 % du poids corporel peut améliorer considérablement les paramètres métaboliques, tels que la glycémie, la tension artérielle et les taux lipidiques⁵⁴.

Les médicaments d'ordonnance destinés au traitement de l'obésité font perdre du poids en réduisant l'absorption des gras alimentaires (orlistat) ou

en provoquant une sensation de satiété (sibutramine).

3.7.1 Orlistat (Xenical)

Xenical agit au niveau local pour inhiber les lipases gastro-intestinales, bloquant ainsi l'absorption d'environ 30 % des gras alimentaires. Il est indiqué pour le traitement de l'obésité, dont la perte pondérale et le maintien pondéral, conjointement avec un régime alimentaire hypocalorique. Xenical est aussi indiqué pour réduire le risque de reprise pondérale après une perte de poids antérieure. Le traitement est indiqué chez les patients obèses présentant un indice de masse corporelle (IMC) initial > 30 kg/m², ou un IMC > 27 kg/m² avec d'autres facteurs de risque comme le diabète de type 2, l'hypertension et la dyslipidémie⁵⁵.

On calcule l'IMC en divisant le poids d'une personne (en kilogrammes) par sa taille (en mètres) au carré. C'est une mesure utile qui permet d'estimer un poids santé en fonction de la taille d'une personne. Selon l'IMC, les gens sont classés dans les catégories poids insuffisant, excès de poids ou obésité.

Pendant le traitement par Xenical, on doit conseiller aux patients de prendre un supplément multivitaminique renfermant des vitamines liposolubles pour avoir un apport nutritionnel adéquat. Cette précaution vise à contrer l'effet potentiel de Xenical qui semble réduire l'absorption de certaines vitamines liposolubles, dont la bêta-carotène. De plus, les patients obèses peuvent présenter de faibles taux de certaines vitamines liposolubles et de bêta-carotène comparativement aux patients non obèses⁷¹. Le supplément doit être pris une fois par jour, au moins 2 heures avant ou après la dose de Xenical, par exemple à l'heure du coucher. Pour beaucoup de patients, malheureusement, Xenical entraîne une flatulence accrue avec écoulement fécal ou des fuites de substances huileuses après l'ingestion d'aliments gras.

Posologie et ajustements posologiques

La dose recommandée de Xenical est de 1 capsule à 120 mg, trois fois par jour, avec chaque grand repas contenant des matières grasses (durant ou jusqu'à 1 heure après le repas). Le patient devrait observer un régime alimentaire hypocalorique et nutritionnellement équilibré dont seulement 30 % des calories proviennent des lipides. L'apport quotidien de gras, de glucides et de protéines devrait être réparti sur les trois principaux repas. S'il arrive que la personne saute un repas ou prenne un repas sans matières grasses, elle peut omettre une dose de Xenical. Il n'a pas été prouvé que les doses supérieures à 120 mg trois fois par jour offriraient des avantages additionnels.

3.7.2 Sibutramine (Meridia)

La sibutramine inhibe le recaptage à la fois de la norépinéphrine et de la sérotonine pour réguler la satiété⁵⁶. Indiquée dans le traitement de l'obésité, dont la perte pondérale et le maintien pondéral, la sibutramine doit s'utiliser conjointement avec un régime alimentaire hypocalorique. Le traitement est indiqué chez les patients obèses présentant un indice de masse corporelle (IMC) initial > 30 kg/m², ou un IMC > 27 kg/m² avec d'autres facteurs de risque, comme le diabète de type 2, la dyslipidémie et l'hypertension maîtrisée.

Posologie et ajustements posologiques

Il est recommandé de prescrire la sibutramine à la dose initiale de 10 mg une fois par jour, avec ou sans prise alimentaire. Si la perte de poids n'est pas suffisante, la dose peut être ajustée après 4 semaines pour atteindre 15 mg une fois par jour. La dose de 5 mg devrait être réservée aux patients qui ne tolèrent pas la dose de 10 mg. Au moment de prendre une décision relative à l'ajustement posologique, le clinicien doit prendre en considération la tension artérielle et la fréquence cardiaque du patient. Des doses dépassant 15 mg par jour ne sont pas recommandées⁵⁷. La sibutramine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque congestive, d'arythmies ou de maladie vasculaire cérébrale (AVC ou ischémie cérébrale transitoire). En présence d'une hypertension non maîtrisée adéquatement (tension artérielle > 145/90 mmHg) ou instable, la sibutramine est aussi contre-indiquée⁵⁸.

Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital sont survenus durant la prise concomitante de la sibutramine et des ISRS, des ISNR et des triptans. Si l'administration concomitante de la sibutramine et des ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) ou des ISNR (desvenlafaxine, duloxétine, venlafaxine) est justifiée pour des raisons cliniques, il est recommandé d'assurer un suivi rigoureux du patient⁵⁸.

3.8 Nouveaux agents en cours de mise au point

3.8.1 Agonistes du GLP-1 (exénatide [Byetta], exénatide LAR, liraglutide)

Le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), un peptide naturel sécrété par les cellules L de l'intestin grêle, maîtrise l'hyperglycémie par ses actions sur différents organes, dont voici la description :

- intestin : il ralentit la vidange gastrique et donne la sensation de satiété
- foie : il inhibe la sécrétion de glucagon et la

Pharmacothérapie du diabète de type 2

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2010 MediResource Inc.

- production du glucose par le foie
- pancréas : il augmente l'insulinosécrétion induite par le glucose, stimule la biosynthèse de l'insuline et favorise la différenciation des cellules bêta
- tissus adipeux et muscles : il améliore le captage du glucose⁵⁹

Malheureusement, le GLP-1 naturel a une demi-vie extrêmement courte, étant inactivé par la DPP-4 en l'espace de quelques minutes. Pour contourner le problème, on peut administrer une forme de GLP-1 résistante à cette destruction. De pareilles formes de GLP-1 sont déjà découvertes dans une source plutôt inattendue : la salive venimeuse du lézard monstre de Gila. Ce lézard mange quatre fois par année et, à chacun de ses repas, un GLP-1 appelé exendine-4 est sécrété pour stimuler le pancréas⁶⁰. L'exendine-4 sécrété par ces reptiles diffère du GLP-1 sécrété par les humains par quelques caractéristiques, l'une d'entre elles conférant à l'exendine-4 l'immunité contre la DPP-4.

L'exendine-4 synthétique (exénatide [Byetta]), un mimétique du GLP-1, a été approuvé aux États-Unis en 2005 pour l'usage clinique. Moins de données ont été publiées sur ce composé par comparaison aux autres médicaments hypoglycémisants, mais il semble que l'exénatide abaisse l'A1c de 0,5 à 1,0 %⁶¹. L'exénatide inhibe aussi la sécrétion de glucagon et ralentit la motilité gastrique. Le médicament n'est pas associé à l'hypoglycémie, mais il peut entraîner des troubles gastro-intestinaux comme la nausée, les vomissements ou la diarrhée. Ces effets indésirables ont tendance à diminuer avec le temps. L'un des avantages uniques de l'exénatide est la perte de poids significative et durable qui lui est associée⁶². Selon certains rapports, le médicament a été utilisé par des personnes non diabétiques pour perdre du poids, un usage non approuvé de l'exénatide. Cela a donné lieu à des préoccupations quant à la sécurité d'emploi de l'exénatide, car celui-ci n'a pas été évalué comme traitement d'amaigrissement⁶³. La dose initiale de l'exénatide est de 5 µg deux fois par jour, à administrer dans les 60 minutes précédant le repas du matin et du soir. Si l'équilibre glycémique

n'est pas obtenu après un mois de traitement, on peut augmenter la dose à 10 µg deux fois par jour. Le médicament est administré par voie sous-cutanée, dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras⁶⁴.

Bien que l'exénatide ait été approuvé pour l'usage clinique, il exige deux injections par jour pour être efficace. Par conséquent, la recherche se poursuit pour mettre au point un agoniste des récepteurs GLP-1 à longue durée d'action qui exigerait des prises moins fréquentes, avec des schémas posologiques à une injection par jour, une injection toutes les semaines voire toutes les deux semaines. Les agents faisant actuellement l'objet d'évaluation comprennent l'exénatide LAR (Byetta LAR), l'albiglutide (Syncria), et le liraglutide (Victoza)^{65,66,67,68}.

3.8.2 Pramlintide (Symlin)

Le pramlintide (Symlin) est un analogue synthétique de l'hormone neuroendocrine humaine amyline. Symlin a reçu son approbation aux États-Unis en mars 2005, et il est indiqué comme traitement d'appoint chez les diabétiques de type 1 qui prennent de l'insuline aux repas et qui n'atteignent pas l'équilibre glycémique souhaité malgré une insulinothérapie optimale, avec ou sans usage concomitant d'une sulfonurée ou de la metformine. Le médicament permet de moduler la vidange gastrique, de prévenir une hausse du glucagon sérique après un repas et de renforcer la sensation de satiété; il en résulte une baisse de l'apport calorique et, peut-être, une perte de poids⁶⁹.

Symlin est administré par voie sous-cutanée avant chaque repas principal. Au moment d'amorcer un traitement par Symlin, il est nécessaire de réduire la dose d'insuline chez tous les patients (environ 50 %) pour diminuer le risque d'hypoglycémie provoquée par l'insuline. Pour le diabète de type 1, la dose initiale est de 15 µg, qu'on augmentera graduellement jusqu'à l'atteinte d'une dose d'entretien de 30 à 60 µg. Pour le diabète de type 2, la dose initiale est de 60 µg, qu'on augmentera graduellement jusqu'à l'atteinte de 120 µg selon la tolérance du patient⁷⁰. Le principal effet indésirable de Symlin est la nausée légère.

Références

1. Ohinmaa A, Jacobs P, Simpson SH, Johnson JA. The projection of prevalence and cost of diabetes in Canada: 2000 to 2016. *Can J Diabetes* 2004;28(2):116-123
2. Diabetes Prevalence. www.idf.org. Consulté le 14 septembre 2009
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2009 Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32(Suppl 1):S1-S201
4. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study. *Lancet* 2007;369(9563):750-756
5. Type 2 Diabetes Case: Examining the Evidence. www.mdbriefcase.com/process/view.asp?case_id=628§ion=in. Consulté le 14 septembre 2009
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *NEJM* 1993;329:978-986
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865
9. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28;1995:103-117
10. O'Grady D. *To Teach, To Learn, To Live*, 2^e édition. *Healthy Self*, 2006
11. Cefalu WT. Pharmacotherapy for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale and Specific Agents. *Clin Pharmacol Ther* 2007;(81):636-649
12. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353295. Consulté le 14 septembre 2009
13. Cefalu W. New Options in Exogenous Insulin Therapy. <http://www.diabetesroundtable.com/courses/update/options.asp>. Consulté le 14 septembre 2009.
14. Dunbar P, McSherry JA. Insulin Therapy: Repositioning a misunderstood science. *Canadian Diabetes* 1998;11(3):1-8
15. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26:881-885.
16. Bloomgarden ZT, Dodis R, Viscoli CM, et al. Lower baseline glycemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: a meta-regression analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2137-2139.
17. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, et al. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:201-208
18. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003639
19. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-494
20. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359(9323):2072-2077.
21. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;22(6):960-964
22. Glucobay Product Monograph. www.bayer.ca/files/GLUCOBAY-PM-ENG-10JUN2008-120538.pdf. Accessed September 14, 2009.
23. Khandwala H. The Prevalence of Contraindications to the use of Metformin. *Can J Diabetes* 2004;28(4):380-384
24. The Tayside Diabetes Handbook: Screening and Management of Kidney Complication. www.diabetes-healthnet.ac.uk/HandBook/ScreeningOfKidney2.aspx. Consulté le 14 septembre 2009.
25. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005;172(2):213-226
26. Hermann LS, Nilsson B, Wettre S. Vitamin B12 Status of Patients Treated With Metformin: A Cross-Sectional Cohort Study. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004;4(6):401-406.
27. Garber AJ. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997;103(6):491-497
28. Swenson K, Brackenridge B. Diabetes Myths, Misconceptions and Big Fat Lies. www.diabetestraining.com. Consulté le 14 septembre 2009
29. Perfetti R, Brown T, Velikina R et al. Control of Glucose Homeostasis by Incretin Hormones. *Diabetes Tech Therapeut* 1999;1(3):297-305

Pharmacothérapie du diabète de type 2

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2010 MediResource Inc.

30. Halimi S, Debaty I, Villaret L et al. New therapies for type 2 diabetes: What place for incretin-based agents and rimonabant compared to the previous ones? *Rev Med Interne* 2008;29(11):881-890
31. Monographie de Januvia. www.merckfrosst.ca/assets/en/pdf/products/JANUVIA_1125-a_3_08-E.pdf. Consultée le 14 septembre 2009
32. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206
33. New Drug: Januvia (Sitagliptin). *Pharmacist's Letter*. Février 2008.
34. Sitagliptin for Type 2 diabetes. *The Medical Letter* 2007;49(251):1-3
35. Janumet: Efficacy: Starting Therapy. www.januvia.com/sitagliptin/januvia/hcp/janumet/index.jsp. Consulté le 14 septembre 2009.
36. Monographie d'Onglyza. www.bmscanada.ca/upload/File/pdf/products/ONGLYZA%20PM%20English%20Approved%202009-09-14.pdf. Consultée le 14 septembre 2009.
37. FDA Approves next the DPP-4 Inhibitor Onglyza. *Diabetes in Control.com*. 2009;480 (August 1). www.diabetesincontrol.com/index.php?option=com_content&view=article&id=8185&catid=1&Itemid=8. Consulté le 14 septembre 2009
38. Triplitt C, Chiquette E. Exenatide: From the Gila Monster to the Pharmacy. *J Am Pharmaceut Assoc* 2006;46(1):44-55
39. *Pharmacist's Letter* 2009 (April);25:250423
40. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 Diabetes. *Diabetic Medicine* 2008;25:245-254
41. Cefalu WT, Waldman S, Ryder S. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. *Clin Pharmacol Therapeut* 2007;81(5):636-649
42. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *NEJM* 2006;355:2427-2443
43. Amaryl Product Monograph. www.sanofi-aventis.ca/products/en/amaryl.pdf. Consulté le 14 septembre 2009
44. Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2003;2(6):401-414
45. Yki-Jarvinen H. Drug therapy: thiazolidinédiones. *NEJM* 2004;351:1106
46. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinédiones and heart failure: a teleoanalysis. *Diabetes Care* 2007;30:2248-2254
47. Conway R. Concomitant Use of TZDs and Insulin. www.diabetesclinic.ca/en/avandia/avandia_insulin.htm. Consulté le 14 septembre 2009
48. Diabetes Vignettes Series. Putting the Evidence into Practice. www.mdbriefcase.com/process/view.asp?section=c2&subsection=iq#qa_top. Consulté le 14 septembre 2009
49. Nissen S, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *NEJM* 2007;356(24):2457-2471
50. MD Briefcase. www.mdbriefcase.com/process/view.asp?section=kp&case_id=673. Consulté le 14 septembre 2009
51. McAllister J. Ontario study reheats rosiglitazone controversy. *Medical Post* 2009; 45(18)
52. Actos product monograph. www.lilly.ca. Consulté le 14 septembre 2009
53. Avandia product monograph. www.gsk.ca/english/docs-pdf/Avandia_PM_20090312_EN.pdf. Consulté le 14 septembre 2009
54. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 1998; NIH publication no. 98-4083
55. Renseignements thérapeutiques de Xenical. www.xenical.com. Consultés le 14 septembre 2009
56. McNeely W, Goa KL. Sibutramine: A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998;56:1093-1124.
57. Meridia. www.rxlist.com/meridia-drug.htm. Consulté le 14 septembre 2009
58. Monographie de Meridia. www.abbott.ca. Consultée le 14 septembre 2009
59. Brubaker PL, Drucker D. *Endocrinology* 2004;145:2653-2659
60. Bahal O'Mara N. New Drug; Exenatide (Byetta). *Canadian Pharmacist's Letter* 2005;12(Juin)
61. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091
62. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100
63. Berenson A. Diabetics see hope (and weight loss) in new drug. *New York Times*, March 2, 2006. www.nytimes.com/2006/03/02/business/worldbusiness/02iht-drug.html. Consulté le 14 septembre 2009
64. Renseignements thérapeutiques de Byetta (exénatide). Amylin Pharmaceuticals, Inc. www.byetta.com. Consultés le 14 septembre 2009
65. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like Peptide-1 Analogs Other Than Exenatide. ADA 68th Scientific Sessions. Medscape. Consulté le 14 septembre 2009
66. DeNoon D. Victoza for Diabetes: Better than Byetta? www.diabetes.webmd.com/news/20090608/victoza-for-diabetes-better-than-byetta. Accessed September 14, 2009

Pharmacothérapie du diabète de type 2

Tous les documents sont protégés par des droits d'auteurs ©2010 MediResource Inc.

67. GlaxoSmithKline starts Phase III trial of Syncria (albiglutide) type 2 diabetes medication. February 18 2009. www.news-medical.net/news/2009/02/18/45982.aspx. Consulté le 14 septembre 2009
68. Maida A, Drucker D. Exenatide. 31 juillet 2008. Medscape
69. Renseignements thérapeutiques de Symlin. www.symlin.com/hcp/default.aspx. Consultés le 14 septembre 2009
70. Symlin. www.rxlist.com/symlin-drug.htm. Consulté le 14 septembre 2009
71. Monographie de Xenical. www.xenical.com/hcp/3_productinfo.asp. Consulté le 24 février 2010

Questions

1. Vrai ou faux : Pour un patient qui présente un taux d'A1c de 11,1 %, l'atteinte d'un taux de 7,5 % devrait être considérée comme un succès thérapeutique et aucune autre mesure ne sera nécessaire.
 - a. vrai
 - b. faux
2. Lequel des énoncés suivants décrit le mieux l'évolution naturelle du diabète de type 2?
 - a. une phase initiale d'insulinorésistance qui oblige l'organisme à sécréter davantage d'insuline pour compenser le manque d'effet et maintenir une glycémie normale
 - b. une phase initiale de baisse de l'insulinosécrétion qui entraîne une insulinorésistance
 - c. une phase initiale de hausse de l'insulinosécrétion qui entraîne une insulinorésistance
3. Quel médicament oral est recommandé comme traitement de premier choix pour les patients diabétiques de type 2 présentant ou non un excès de poids?
 - a. une thiazoladinedione
 - b. un inhibiteur des alpha-glucosidases
 - c. une sulfonilurée
 - d. la metformine
 - e. un inhibiteur de la DPP-4

Les questions 4 à 6 se rapportent à la situation suivante :

M. Silva se présente à votre pharmacie et vous remet une ordonnance pour un glucomètre. Il vient d'apprendre qu'il fait du diabète et son médecin lui demande d'effectuer un contrôle glycémique à domicile. Son médecin lui accorde 2 à 3 mois pour essayer de réguler sa glycémie à l'aide des mesures diététiques et de l'activité physique avant de prendre des médicaments. Il vous remet une ordonnance pour un glucomètre et, à votre surprise, une copie de ses résultats de laboratoire. Vous notez que son taux d'A1c se situe à 9,4 %.

4. L'information donnée par son médecin est-elle conforme aux Lignes directrices 2008 de l'ACD?
 - a. Oui, c'est bien le délai recommandé afin d'évaluer les effets des interventions sur le mode de vie chez tous les patients atteints du diabète de type 2.
 - b. Non, le patient devrait commencer immédiatement un traitement médicamenteux.

5. Si M. Silva devait se faire prescrire des hypoglycémiant, le choix le plus approprié serait (en conjonction avec les interventions sur le mode de vie) :

- a. le glyburide
- b. la metformine
- c. la metformine et le gliclazide
- d. la pioglitazone et la sitagliptine

6. Dans les meilleures conditions de soins, le médecin de M. Silva devrait effectuer des ajustements posologiques et/ou l'adjonction d'autres hypoglycémiant en temps opportun pour atteindre le taux d'A1c cible en l'espace de combien de mois?

- a. 18 mois
- b. 2-3 mois
- c. 6-12 mois
- d. 8 mois

7. Quel type d'hypoglycémiant oral est associé au plus grande risque d'hypoglycémie?

- a. les inhibiteurs de la DPP-4
- b. les thiazolidinédiones
- c. les sulfonylurées
- d. la metformine

8. À mesure que les taux d'A1c diminuent pour se rapprocher du niveau cible, la contribution du glucose postprandial à l'abaissement de l'A1c :

- a. augmente
- b. diminue
- c. demeure inchangée

9. Pour une personne diabétique de type 2 qui n'obtient pas de maîtrise glycémique à l'aide d'hypoglycémiant oraux, quelle stratégie thérapeutique s'accompagne d'une plus faible incidence de gain pondéral et d'hypoglycémie?

- a. Cesser tous les traitements par voie orale et passer à l'insuline de base.
- b. Adjoindre une insulinothérapie de base aux hypoglycémiant oraux.
- c. Les deux stratégies comporteraient des risques égaux d'hypoglycémie et de gain pondéral.

10. Madame DaCosta vient vous voir à la pharmacie et vous demande conseil pour un médicament contre la diarrhée. Elle dit qu'elle vient de commencer à prendre de la metformine la semaine dernière; elle prend son médicament avec de la nourriture selon les directives reçues, 1 comprimé 3 fois par jour, à chaque repas. Quelle serait la recommandation la plus appropriée dans le cas de M^{me} DaCosta?

- a. Essayer Imodium, comme aucune interaction médicamenteuse n'a été observée avec la metformine. Prendre 2 comprimés après la première selle liquide, puis 1 comprimé après chaque selle liquide subséquente, sans dépasser 8 comprimés par jour. Boire beaucoup d'eau pour prévenir la déshydratation.
- b. Rassurer M^{me} DaCosta que les gaz, le ballonnement et la diarrhée font partie des effets indésirables normaux de la metformine, et qu'ils devraient s'atténuer dans une semaine ou deux, sans traitement.
- c. Expliquer à M^{me} DaCosta que les gaz, le ballonnement et la diarrhée font partie des effets indésirables normaux de la metformine, et qu'on peut parfois les éviter avec une dose initiale de 250 mg par jour, qu'on augmente tous les 4 à 7 jours selon la tolérance. Offrir de communiquer avec son médecin pour voir s'il accepte un plan d'ajustement posologique lent.
- d. Il est clair que M^{me} DaCosta ne peut pas tolérer la metformine. Offrir de communiquer avec son médecin pour la faire passer à un autre traitement comme le gliclazide.

Les questions 11 et 13 se rapportent à la situation suivante :

Vous rencontrez aujourd'hui votre patient de 62 ans, M. Jenkins, afin de passer en revue sa pharmacothérapie. Il apporte tous ses flacons de médicament et vous prenez en note ses traitements actuels :

- Avandamet 2/1000 mg, un comprimé deux fois par jour
- Crestor 10 mg, un comprimé par jour
- Altace 5 mg, une capsule par jour
- AAS à 81 mg, un comprimé par jour

Il vous remet aussi une nouvelle ordonnance pour l'insuline Lantus, 10 unités au coucher. Il indique qu'il mesure sa glycémie régulièrement et présente son carnet. En examinant ce dernier, vous remarquez que sa glycémie à jeun se trouve systématiquement dans la plage de 8,5 à 9,5 mmol mais qu'elle tombe à 7,0 ou 7,5 mmol vers l'heure du souper. Il déclare : « Je ne peux pas croire que mon médecin m'oblige à prendre de l'insuline maintenant! Je me sens très bien et je croyais que mon taux de sucre était correct. Un taux plus bas que 10 est assez bon, non? » Vous rassurez M. Jenkins que l'insulinothérapie est le traitement le plus sûr et le plus efficace pour abaisser le taux d'A1c. Vous exécutez l'ordonnance pour l'insuline Lantus et passez en revue avec le patient la technique d'injection, la rotation des points d'injection, comment conserver et jeter les stylos injecteurs soloSTAR. Vous lui rappelez de changer d'aiguille pour chaque injection.

11. Après avoir revu et analysé la pharmacothérapie actuelle de M. Jenkins, voici votre recommandation :

- a. M. Jenkins doit continuer à prendre tous les médicaments oraux qui lui ont été prescrits. L'emploi concomitant d'Avandamet et de l'insuline est assez sûr et efficace.
- b. Il doit cesser de prendre Avandamet au moment d'amorcer l'insulinothérapie, car ces deux traitements ne sont pas indiqués en concomitance au Canada.
- c. Vous devez discuter avec son médecin au sujet de la prise d'Avandamet. Au Canada, Avandia n'est pas indiqué en association avec l'insuline; par conséquent, vous devez demander à son médecin s'il veut remplacer Avandamet par la metformine seule, ou maintenir Avandamet comme indication non approuvée, et informer le patient des risques associés à cet usage.

12. En ce qui concerne l'autosurveillance de la glycémie par M. Jenkins, quels commentaires ou recommandations lui feriez-vous?

- a. Revoir les taux cibles pour la glycémie pré- et postprandiale. Admettre que, pour un homme de son âge, il a une bonne maîtrise de la glycémie si la plupart de ses lectures sont < 10,0; il pourrait ne pas avoir besoin d'une insulinothérapie maintenant, mais vous préférez consulter son médecin à ce sujet pour être sûr.
- b. Revoir les taux cibles pour la glycémie pré- et postprandiale. Informer le patient que si ses lectures de glycémie sont < 10,0 deux heures après le repas, alors on peut considérer qu'il a une bonne maîtrise de la glycémie. Cependant, sa glycémie s'élève à 10,0 avant de manger, dépassant le seuil recommandé. Il devrait essayer d'abaisser son taux en visant une plage de 4,0 à 7,0 mmol/L.
- c. Revoir les taux cibles pour la glycémie pré- et postprandiale. Expliquer au patient que sa maîtrise glycémique serait satisfaisante si sa glycémie postprandiale s'établissait à 10,0 – mais pas son taux préprandial (qui devrait se situer entre 4,0 et 7,0). Cependant, si son taux cible d'A1c n'est toujours pas atteint après un abaissement approprié de la glycémie pré- et postprandiale, il devrait réduire davantage sa glycémie postprandiale en visant une plage de 5,0 à 8,0 (si cela ne provoque pas d'hypoglycémie).

13. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont responsables de quelles actions parmi les suivantes?

- a. augmenter les concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP
- b. abaisser les concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP
- c. augmenter la sécrétion d'insuline et accroître les taux de glucagon par un mécanisme glucodépendant
- d. augmenter la sécrétion d'insuline et abaisser les taux de glucagon par un mécanisme glucodépendant

14. M. Rosenblum entre dans votre pharmacie et demande à vous parler en privé. Il vous dit qu'il vient de voir son médecin et d'apprendre que sa glycémie moyenne sur trois mois (A1c) est de 10,4 %, d'où la nécessité d'intensifier son traitement. M. Rosenblum affirme qu'il se sent bien et ne voit pas pourquoi il doit prendre davantage de médicament. Vous connaissez bien M. Rosenblum depuis plusieurs années. Il se sent donc à l'aise pour vous dire que son médecin a « une forte tendance à prescrire » et veut connaître votre opinion en toute franchise sur la question. Son traitement actuel comprend la metformine à 500 mg, 2 comprimés deux fois par jour, et Diamicon MR 30, 3 comprimés au déjeuner. Quelle serait la réponse la plus appropriée?

- « Je serais d'accord avec votre médecin qu'il faut intensifier votre traitement. Je recommanderais l'ajout de Januvia, qui est le médicament oral le plus récent et le plus efficace »
- « Je serais d'accord avec votre médecin qu'il faut intensifier votre traitement. Je recommanderais l'ajout d'Avandia, mais vous pouvez le prendre sous la forme d'un comprimé d'association renfermant aussi la metformine (Avandamet), de sorte que vous n'aurez pas à prendre un plus grand nombre de comprimés par jour »
- « Je serais d'accord avec votre médecin qu'il faut intensifier votre traitement. Je recommanderais l'ajout de l'insuline au coucher »
- « Je ne serais pas d'accord d'intensifier le traitement. Il suffit simplement d'augmenter votre dose de Diamicon à 4 comprimés par jour »

15. Lequel des agents suivants est le plus efficace pour maîtriser l'hyperglycémie postprandiale?

- la metformine
- la sitagliptine
- l'insuline de base
- la pioglitazone

16. Lesquels des agents suivants n'ont pas d'effet sur le poids ou n'entraînent qu'une prise de poids minimale?

- le glyburide et la pioglitazone
- la sitagliptine et la metformine
- la rosiglitazone et le glimépiride
- le repaglanide et l'acarbose

17. M^{me} Rigato vient à la pharmacie pour discuter de son traitement antidiabétique. Elle prend actuellement de la metformine à 500 mg, un comprimé au déjeuner et un autre au souper. Elle dit que son A1c est de 7,3 %, mais son médecin aimerait l'abaisser sous le seuil de 7,0 %. Dans son registre, vous trouvez les renseignements suivants :

Date	Avant déjeuner	Après déjeuner	Avant dîner	Après dîner	Avant souper	Après souper	Coucher
Lundi	5,5				6,8	11,2	
Mardi			6,1	10,2			
Mercredi	6,8						7,3
Jeudi	4,9	9,8			6,3	12,9	
Vendredi	6,7	10,8			7,1	10,9	

Quelle serait la recommandation thérapeutique la plus appropriée?

- ajouter la pioglitazone
- ajouter l'insuline de base
- ajouter le repaglanide
- augmenter la dose de metformine

18. Lequel des agents suivants produirait la plus grande réduction de l'A1c?

- la sitagliptine
- l'acarbose
- la metformine
- la pioglitazone

19. Lequel des énoncés suivants est vrai?

- Les sulfonylurées stimulent l'insulinosécrétion par un mécanisme glucodépendant.
- Le méglitinide stimule l'insulinosécrétion par un mécanisme glucodépendant.
- Les inhibiteurs de la DPP-4 stimulent l'insulinosécrétion par un mécanisme glucodépendant.
- Les inhibiteurs de la DPP-4 stimulent l'insulinosécrétion par un mécanisme indépendant du glucose.

20. La thérapie nutritionnelle peut réduire le taux d'A1c de

- 0,1 à 0,5 %
- 0,5 à 1,0 %
- 1,0 à 2,0 %
- 2,0 à 3,0 %