

**Avertissement:** Notes prises au vol. Erreurs possibles. Prudence!

Mardi 25 septembre 2012

Hôpital cantonal de Genève

**Après la Metformine, que choisir ?**

Prof. J. Philippe

Inutile de le rappeler, le diabète de type II est une maladie de la cellule beta productrice d'insuline, probablement aussi de la cellule alpha productrice de glucagon; il y a aussi le foie qui produit trop de glucose, qui de surcroît n'est pas assez utilisé en périphérie, et depuis quelques temps il y a la découverte du rôle des incrétines gastriques (GIP1 et GIP) qui stimulent la sécrétion d'[insuline](#) lorsque la [glycémie](#) est trop élevée (glycémie post-prandiale), ralentissent la vidange gastrique et augmentent la sensation de satiété.

Pour aller mieux il faut manger mieux, bouger plus, et prendre de la Metformine.

Ça c'est la 1<sup>ère</sup> étape....ensuite ça se complique et on associe 2 voire 3 antidiabétiques puis on passe à l'insuline.

Mais il ne faut pas oublier l'âge de nos patients, leur poids et leurs comorbidités .

Après 70 ans, c'est «primum non nocere», on cherche avant tout à éviter des hypoglycémies iatrogènes pouvant conduire à une hospitalisation: attention aux sulfonylurées et à l'insuline....

Si le patient est obèse, on pense plutôt aux analogues du GLP1, connus pour ne pas faire prendre de poids, même d'en faire perdre, ou à la chirurgie bariatrique.

A chaque patient un traitement adapté, c'est la nouvelle tendance et on tient compte de de la volonté du patient de s'investir ou pas, du risque que sa maladie entraîne, de la durée de son diabète, de son pronostic vital, de l'importance des comorbidités, de l'existence ou non de complications vasculaires, et des ressources financières ou humaines à disposition.

La Metformine n'agit pas sur la cellule beta mais diminue la production hépatique de glucose, ainsi que l'hyperglycémie de jeûne. Elle est neutre sur le poids (tend même à en faire perdre un peu suite à ses effets secondaires digestifs).

Il faut faire attention aux acidoses lactiques; elle ne doit être prescrite ni en cas d'insuffisance rénale ni de cirrhose.

Les sulfonylurées et les glinides ont tendance à faire des hypoglycémies et à faire prendre du poids.

Les inhibiteurs de la DPP4, qui est l'enzyme qui sert à dégrader les incrétines , sont bien tolérés; il y aurait un (très) faible risque de pancréatite; pas de risque d'hypoglycémie, pas de prise de poids.

Les analogues du GLP1, comme on l'a dit plus haut, augmentent la sécrétion d'insuline, diminuent celle du glucagon et augmentent le sentiment de satiété.

Les enjeux du 2e choix thérapeutique après la Metformine, vous l'aurez compris, c'est l'hypoglycémie et la prise de poids...

Différentes études l'ont montré...chez les patients âgés ....67% des hospitalisations résultent de la prescription d'un des 4 médicaments suivants (par ordre d'importance):

1. les antivitamines K (Sintron et autres coumadines..)
2. l'Insuline
3. les antiplaquettaires
4. les hypoglycémifiants

Les hypoglycémies sont la plupart du temps accompagnées de problèmes cardiovasculaires et/ou neurologiques.

Les recommandations de la Federation Internationale du Diabète, après la Metformine, c'est les sulfonylurées ou les inhibiteurs de la DPP4, ou les glitazones (Actos®), ou les inhibiteurs de l'alpha glucosidase (Glucobay®).

Il semblerait qu'aux USA la mode soit plutôt aux Glitazones et qu'en Chine c'est plutôt les inhibiteurs des alpha glucosidase.

En Europe, après la Metformine on préconise plutôt les sulfonylurées ou les inhibiteurs de la DPP4.

Les sulfonylurées ont un effet qui s'épuise avec le temps, elles font prendre du poids, ont un risque d'hypoglycémies mais ne coûtent pas cher.

Les inhibiteurs de la DPP4, ne font ni hypoglycémies ni prise de poids mais coûtent cher.

Pour en revenir aux Incrétines...l'intestin, à l'arrivée du bol alimentaire, relâche 2 hormones, GLP1 (Glucagon like peptide) et GIP (Gastric inhibitory polypeptide) qui ont pour effet de stimuler la production d'insuline, de diminuer la production hépatique de glucose, la vidange gastrique et l'appétit.

La DPP4 pour Dipeptidyl peptidase-4, est l'enzyme qui dégrade les incrétones et dont l'inhibition permet d'augmenter et prolonger leur effet.

Les sulfonylurées court-circuitent l'action du glucose sur la cellule beta, c'est à dire: fermeture des canaux potassiques → dépolarisation → sécrétion d'insuline en se liant directement aux canaux potassiques et en stimulant la libération d'insuline, ceci indépendamment de la glycémie...d'où le risque d'hypoglycémies...

En Suisse, les 2 sulfonylurées les plus utilisées sont le Gliclazide (Diamicron®) et le Glimépiride (Amaryl®). Ce dernier présente des métabolites actifs et considéré comme plus risqué pour la survenue d'hypoglycémies que le 1<sup>er</sup> (qui n'a pas de métabolites actifs).

Les glinides (Starlix® et Novonorm®) ont exactement le même effet que les sulfonylurées sauf que leur durée d'action n'est que de quelques heures, il faut donc les administrer avant chaque repas.

Pour ce qui est des inhibiteurs de la DPP4 (on peut aussi dire Gliptines), en Suisse, on a Galvus®, Januvia®, Onglyza® et Xelvia®.

Jusqu'à maintenant (4-5 ans) ces substances se montrent plutôt sûres, les métaanalyses montrent plutôt un bon effet cardiovasculaire (on garde un mauvais souvenir de glitazones...); il semble qu'il y ait un risque très faible de pancréatites.

Il existe des analogues du GLP1 injectables (Byetta® 2x/j, Victoza®: 1x/j, et Bydureon® 1x/semaine), qui sont une bonne alternative à l'insuline Lantus avec le même effet avec en plus l'absence de prise de poids, voire une perte de poids...

En résumé on gardera en tête:

- la cible d'une HbA1C entre 6,5 et 7,5
- le risque d'hypoglycémies chez les personnes âgées et l'intérêt des incrétines, (plus l'HbA1C est proche de la norme plus le risque d'hypoglycémies est grand...)
- l'intérêt des analogues du GLP1 chez les obèses (si BMI > ou = 28 c'est remboursé).

On restera prudent car le Victoza aurait déclenché des cancers de la thyroïde chez le rat et les cellules productrices de Calcitonine expriment le récepteur au GLP1.

On nous signale aussi que les diabétiques sont 3x plus à risque de cancers du pancréas que le reste de la population, que l'on retrouve chez ces patients des lésions précancéreuses comme dans les pancréatites chroniques et que justement chez l'animal, ces lésions précancéreuses sont augmentées par ces traitement....

On ne le répétera jamais assez, la base c'est l'hygiène de vie....



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan

[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)

transmis par le laboratoire MGD

[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)