Endocrinologie
Conférences scientifiques

Novembre 2001
Volume 1, numéro 1

Compte rendu des Conférences scientifiques de la Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael's

Le traitement d'association par des agents hypoglycémiants oraux : justification et principes

AMIR K. HANNA, MB, BCH, FRCPC, FACP

L'objectif de ce premier numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est d'examiner l'impact de la maîtrise intensive et précoce de la glycémie sur les complications du diabète, de comprendre les caractéristiques des diverses classes d'agents hypoglycémiants oraux, de souligner les avantages du traitement d'association par des agents hypoglycémiants oraux et de fournir un aperçu des études récentes sur les traitements d'association.

Des études menées auprès de patients atteints de diabète types 1 et 2[1-3] ont démontré que le traitement intensif de l'hyperglycémie entraîne une réduction importante des complications microvasculaires et une tendance à une réduction des maladies macrovasculaires. Les analyses épidémiologiques de l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)[4] ont permis de constater une relation continue entre les taux de glucose et les maladies microvasculaires et macrovasculaires.

Les auteurs de l'étude DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group)[5] ont effectué le suivi de la plupart de la cohorte initiale de l'étude DCCT pendant quatre ans après que les résultats initiaux ont été analysés. Le groupe assigné initialement à un traitement intensif a continué de montrer un nombre significativement réduit de complications microvasculaires comparativement au groupe recevant un traitement classique, même si la différence dans les valeurs de HbA_{1c} entre les deux groupes est devenue beaucoup plus faible. Dans l'étude de suivi d'une durée de 8 ans menée par Kumamoto, les différences dans les valeurs de HbA_{1c} entre le groupe recevant un traitement intensif et celui recevant un traitement classique, observées à la fin des six premières années de l'étude, se sont maintenues. Les auteurs ont noté une protection continue contre les complications microvasculaires[6].

Les protocoles de traitement tirés de la publication *Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetes in Canada*[7] recommandent une approche progressive pour la maîtrise de la glycémie chez les sujets atteints de diabète type 2. Cette approche préconise tout d'abord la modification du style de vie, suivie d'une monothérapie par des agents oraux, d'associations d'agents oraux et enfin, l'ajout ou la substitution d'insuline. Il est recommandé de passer d'une étape du traitement à une autre lorsque la glycémie cible n'est pas atteinte après une période d'attente de 2 à 4 mois. Cependant, cette approche accepte l'échec du traitement et tolère les effets néfastes de la toxicité du glucose sur la sécrétion d'insuline et sur la sensibilité à l'insuline.

Un nouveau paradigme préconisant l'administration précoce du traitement d'association a donc été suggéré. Il vise à atteindre une glycémie idéale au début du traitement. Cette approche est appuyée par des efforts visant à maintenir ces taux idéaux par des mesures fréquentes de la glycémie pré- et post-prandiale et du taux de HbA_{1c} . Les taux cibles de ces variables sont fondés sur ceux observés chez les personnes ne souffrant pas de diabète (p. ex. taux de $HbA_{1c} < 6$ %). Cette approche offre les avantages suivants :

- Elle cible les différents facteurs pathogénétiques contribuant à l'hyperglycémie (résistance à l'insuline, altération de la fonction des cellules bêta et production accrue de glucose hépatique);
- Elle préconise des doses sous-maximales des divers agents oraux, réduisant les effets indésirables possibles de ces médicaments;

Leading with Innovation
Serving with Compassion
St. Michael's Hospital
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto

University of Toronto

Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

L. Leiter, MD (Chef)
Rédacteur, *Endocrinologie Conférences scientifiques*

G. Booth, MD
P. Connelly, PhD
C. Derzko, MD
J. Goguen, MD
A. Hanna, MD
D. Jenkins, MD, PhD
R. Josse, MB
T. Murray, MD
D. Ng, MD
R. Patten, MD
L. Rao, PhD
W. Singer, MD
R. Volpe, MD
V. Vuksan, PhD
T. Wolever, MD, PhD
M. Woo, M.D, PhD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Le contenu rédactionnel de *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael's, Université de Toronto

• Elle évite les effets toxiques du glucose.

Deux études – Action of Control Cardiovascular Disease in Diabetes (ACCORD) et VA Diabetes Trial[8,9] – évaluent actuellement l'effet de l'atteinte d'une glycémie normale (HbA_{1c} < 6 %), parmi d'autres interventions, sur la prévalence des complications macrovasculaires chez les patients souffrant de diabète type 2.

Caractéristiques des différentes classes d'agents hypoglycémiants oraux

Les sécrétagogues de l'insuline

Les sécrétagogues de l'insuline agissent en se liant aux différents sites des récepteurs des sulfonylurées sur la membrane plasmique des cellules bêta dans des îlots pancréatiques. La fermeture des canaux K_{ATP} qui en résulte cause la dépolarisation de la membrane, l'ouverture des canaux calciques et l'influx du calcium, entraînant la sécrétion d'insuline. Ce groupe de médicaments est utilisé afin de corriger les anomalies quantitatives (réduction globale de la sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie) et qualitative (absence de la première phase de sécrétion d'insuline) de la sécrétion d'insuline dans le diabète type 2.

Les sulfonylurées augmentent la sécrétion d'insuline. Cependant, seuls certains agents de cette classe normalisent partiellement la première phase de sécrétion de l'insuline. Ce groupe de médicaments est habituellement bien toléré, efficace pour réduire la glycémie, mais a un taux d'échec secondaire annuel de 1 à 10 %. L'hypoglycémie et le gain pondéral sont les principaux effets secondaires, dont le degré varie parmi les différents membres de cette classe. Le gliclazide et le glimépiride sont souvent associés à une hypoglycémie et à un gain pondéral moindres[10,11].

Les analogues du méglitinide

Ces médicaments représentent une nouvelle famille de sécrétagogues de l'insuline. Structurellement, ce sont des agents n'appartenant pas à la classe des sulfonylurées. Ils sont absorbés rapidement, stimulent la libération d'insuline en quelques minutes et ont un effet plus puissant sur l'augmentation de la sécrétion d'insuline pendant la première phase. Ils sont rapidement métabolisés dans le foie et sont principalement excrétés dans la bile. Les analogues du méglitinide ont une courte durée d'action. Ils réduisent davantage la glycémie postprandiale que les sulfonylurées et sont associés à une hypoglycémie moindre. La maîtrise de la glycémie, mesurée par les valeurs de l'HbA_{1c}, est équivalente à celle produite par les sulfonylurées et la metformine. Ces médicaments conviennent donc davantage aux patients souffrant de diabète type 2 qui ont un style de vie variable et une glycémie postprandiale élevée[12-16]. Le natéglinide est un dérivé de la phényl-alanine. Lors d'une étude chez un groupe de volontaires non diabétiques qui comparait le natéglinide à 120 mg au répaglinide à 2 mg administrés 10 minutes avant les repas, le natéglinide a produit une stimulation de la sécrétion d'insuline plus rapide et plus brève, entraînant une élévation du glucose liée à la consommation de nourriture moins importante[17]. Le répaglinide est commercialisé au Canada, alors que le natéglinide, qui est commercialisé aux États-Unis et dans d'autres pays, n'est pas encore disponible au Canada. La dose recommandée de répaglinide est de 0,5 à 4 mg, jusqu'à 4 fois par jour; la dose recommandée de natéglinide est de 120 mg, 3 fois par jour, prise peu de temps avant les repas.

Les agents sensibilisateurs à l'insuline

Les thiazolidinediones : Pioglitazone et rosiglitazone

La pioglitazone et la rosiglitazone appartiennent à la famille des thiazolidinediones, un groupe d'agents sensibilisateurs à l'insuline qui augmente la sensibilité à l'insuline dans les tissus adipeux, le muscle strié et, dans une moindre mesure, le foie. Elles réduisent la production de glucose hépatique et augmentent la capture du glucose stimulée par l'insuline. Leur mode d'action n'a pas été complètement élucidé. Les deux agents sont connus pour se lier au récepteur nucléaire PPAR-γ (récepteur gamma activé par la prolifération des peroxysomes), qui régule la transcription de plusieurs gènes intervenant dans la capture du glucose stimulée par l'insuline dans les tissus périphériques, entraînant une translocation accrue du transporteur de glucose (GLUT-4) à la membrane cellulaire. Elles exercent principalement leur effet par une action directe sur les cellules adipeuses. Les deux médicaments amplifient donc l'action de l'insuline et réduisent la résistance à cette hormone[18-20].

L'effet réducteur de la glycémie de ces médicaments est similaire à celui des sulfonylurées. Chez les patients n'ayant jamais reçu d'agents oraux, la baisse des valeurs de HbA_{1c} varie de 0,8 % à 1,9 %, selon la dose utilisée. Chez un groupe de patients souffrant de diabète type 2 traités antérieurement par d'autres agents hypoglycémiants oraux, la baisse de la valeur de HbA_{1c} se situait entre 0,3 et 0,9 %[21-25]. Les thiazolidinediones atteignent lentement leur effet thérapeutique maximal, soit de 8 à 12 semaines après leur administration. Dans une étude qui comparait la rosiglitazone et la pioglitazone chez des patients souffrant de diabète type 2 traités antérieurement avec de la troglitazone, on n'a noté aucune différence dans la maîtrise de la glycémie, selon la mesure du taux de HbA_{1c}[24]. D'autres caractéristiques de ces médicaments sont présentées au tableau 1.

Effets secondaires de la pioglitazone et de la rosiglitazone

Des effets secondaires se manifestent chez un petit nombre de patients et ont entraîné moins de 1 % d'abandons des études cliniques. L'œdème a été signalé chez environ 5 à 15% des patients traités avec la pioglitazone en monothérapie ou avec différentes associations[39]. L'œdème était en général plus grave chez les patients recevant un traitement d'association avec de l'insuline et des sulfonylurées comparativement à la monothérapie. Environ 1 à 6% des patients recevant la rosiglitazone ont présenté un œdème[24,64]. La différence pourrait être due au plan de l'étude. Chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou appartenant à la classe 3 et 4 de la NYHA, le risque d'insuffisance cardiaque est tel que ces médicaments ne doivent pas être utilisés. Dans certaines études, on a noté une diminution du taux d'hémoglobine de 3 à 10 g/L[24,39]. On a noté un gain pondéral moyen de 0,7 à 3,5 kg dû à une augmentation de la masse graisseuse et à la rétention liquidienne. On a noté un gain pondéral plus important lorsque ces médicaments étaient associés à l'insuline[24,33]. On n'a noté

Tableau 1 : Caractéristiques des thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone)

- Il existe des signes indiquant la préservation du contenu insulinique des cellules des îlots pancréatiques et l'amélioration de la fonction des cellules bêta[26,28].
- Les études sur la distribution de la graisse suggèrent une diminution de la graisse viscérale dans le contexte d'une augmentation globale de la masse graisseuse liée à une augmentation de la graisse périphérique. On a noté une réduction significative du rapport taille/hanche dans une étude de 26 semaines sur la rosiglitazone[24,29,30].
- On a noté une légère réduction (2,3 mm Hg) de la pression artérielle diastolique avec la rosiglitazone comparativement aux valeurs de départ, et de la pression artérielle systolique avec la pioglitazone comparativement à l'acarbose (réduction de 10 mm Hg avec la pioglitazone comparativement à une réduction de 1,5 mm Hg avec l'acarbose)[31,32].
- On a noté une réduction des taux d'acide gras[24] et un effet favorable sur les paramètres lipidiques avec la pioglitazone et la rosiglitazone, réduisant le rapport cholestérol LDL/HDL. Dans des études sur la pioglitazone, on a noté une tendance à une plus grande réduction des taux de triglycérides comparativement à la rosiglitazone[24,33]. Cependant, aucune comparaison directe entre ces deux médicaments n'a été effectuée et il est donc difficile de tirer une conclusion définitive.
- Il n'existe pas de signes d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec d'autres agents hypoglycémiants oraux, des contraceptifs oraux, la nifédipine, la digoxine, la ranitidine ou la warfarine[33,34].
- Des études sur la rosiglitazone montrent que sa pharmacocinétique n'est pas modifiée chez les patients présentant une atteinte rénale ou chez ceux en hémodialyse. En outre, la pharmacocinétique de la pioglitazone n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à grave. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie du médicament chez les patients présentant une atteinte rénale[33-37].
- Des études préliminaires sur la rosiglitazone montrent une tendance à une diminution du taux d'excrétion de l'albumine et du rapport albumine/créatinine[24-38]. Cependant, cela n'a pas été vérifié dans des études contrôlées à long terme.

aucune toxicité hépatique importante lors de leur usage à long terme.

Recommandations concernant l'utilisation de la pioglitazone et de la rosiglitazone

On recommande ces deux médicaments chez les patients atteints de diabète type 2 qui n'ont pas obtenu une maîtrise adéquate ou qui ne peuvent pas tolérer leur traitement hypoglycémique oral actuel. Chez les patients pour qui d'autres traitements hypoglycémiques oraux sont contre-indiqués, les thiazolidinediones offrent une alternative efficace et sûre. Les données actuelles[40] justifient l'ajout d'une thiazolidinedione chez les patients qui ne répondent pas aux objectifs thérapeutiques tout en recevant des doses maximales d'une sulfonylurée et de metformine. En outre, chez certains patients qui nécessitent de fortes doses d'insuline, en particulier s'ils n'atteignent pas les objectifs en matière de glycémie, l'ajout d'une thiazolidinedione pourrait améliorer les paramètres glycémiques et réduire le posologie de l'insuline. Cependant, il faut utiliser cette association avec une extrême prudence en raison de la possibilité d'apparition accélérée d'un œdème, d'un gain pondéral et d'une insuffisance cardiaque congestive. Les doses recommandées pour la pioglitazone sont de 15, de 30 ou de 45 mg une fois par jour; les doses pour la rosiglitazone sont de 4 mg une ou deux fois par jour ou de 8 mg une fois par jour.

Contre-indications

- Résultats des tests de la fonction hépatique anormaux : chez les patients dont l'ALT est > 2,5 fois la normale, ce groupe de médicaments est contre-indiqué.
- Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou appartenant à la classe 3 et 4 de la NYHA ne doivent pas recevoir de thiazolidinediones.
- Grossesse : les patientes atteintes d'anovulation chronique peuvent à nouveau être fertiles étant donné que la résistance à l'insuline diminue. Les précautions pour éviter la grossesse doivent être examinées avec la patiente et documentées jusqu'à ce que l'on ait acquis de l'expérience avec ces médicaments.

Metformine

La metformine agit sur le foie pour réduire la production de glucose hépatique. Elle supprime la gluconéogenèse principalement en potentialisant les effets de l'insuline, en réduisant la sécrétion hépatique de certains substrats (p. ex. le lactate) et en inhibant les effets du glucagon[41]. La capture du glucose stimulée par l'insuline dans les muscles squelettiques est favorisée principalement par le mouvement accru des transporteurs de glucose vers la membrane cellulaire[42]. La metformine supprime l'oxydation de l'acide gras et réduit l'hypertriglycéridémie. Une méta-analyse de 9 études contrôlées, à répartition aléatoire, a comparé la metformine aux sulfonylurées. La glycémie a été réduite de 2 mmol/L et le taux de HbA_{1c} de 0,9 % comparativement avec le placebo, sans changement pondéral important. Ces résultats étaient semblables à ceux obtenus avec les sulfonylurées, sauf en ce qui concerne le poids du corps (une augmentation de 1,7 kg avec les sulfonylurées comparativement à une perte de poids de 1,2 kg chez les sujets traités par la metformine)[43].

Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase inhibent les effets des enzymes intestinales responsables de l'absorption des glucides. Les alpha-glucosidases sont des enzymes situées sur la bordure en brosse de l'intestin grêle où elles dégradent les oligosaccharides et les disaccharides en monosaccharides, qui sont ensuite absorbées dans le jéjunum adjacent. Elles n'ont pas un impact direct sur les cellules bêta et ne causent pas d'hypoglycémie. Elles atténuent la glycémie post-prandiale. L'absorption des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase dans l'intestin est minime, soit d'environ 2 à 3 %; le reste est gastro-résistant[44]. L'acarbose et le miglitol réduisent moins efficacement la glycémie que le glyburide (0,75 % comparativement à 1 %) et entraînent un plus grand nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux (flatulence deux fois plus fréquente dans le groupe de traitement que dans le groupe placebo). Ils n'entraînent pas de gain pondéral ou d'hypoglycémie[45]. L'acarbose est commercialisée au Canada, alors que le miglitol ne l'est pas.

L'acarbose et le miglitol sont administrés à une dose de 50 à 100 mg tid, au début du repas. Le fait d'amorcer le traitement avec une faible dose (25 mg une fois par jour) et d'augmenter graduellement la dose semble réduire les effets indésirables gastro-intestinaux.

Études sur les traitements d'association

Traitement d'association de première intention

Dans une étude menée par Herman et coll., 56 patients ayant fait nouvellement l'objet d'un diagnostic de diabète type 2 ont été répartis au hasard pour recevoir une monothérapie à base de metformine ou de glyburide ou une association des deux médicaments. Le suivi pendant 6 mois a montré une diminution de la glycémie plasmatique à jeun de 3,2 mmol/L et du taux de HbA_{1c} de 1,5 % dans tous les groupes. Le poids des patients a augmenté de 3,1 kg dans le groupe recevant du glyburide, mais est resté constant dans les autres groupes[46].

Dans une deuxième étude menée par Haupt et coll.[47], associant la metformine à une dose maximale de sulfonylurée chez des patients pour qui la monothérapie avait été un échec, on a noté une réduction de la glycémie plasmatique à jeun de 2,8 mmol/L, de la glycémie post-prandiale de 4,1 mmol/L et du taux de HbA_{1c} de 1,9 %[47].

Dans une troisième étude, 806 patients ayant nouvellement reçu le diagnostic de diabète type 2 chez qui la modification du style de vie n'a pas entraîné une maîtrise optimale ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo, du glyburide, de la metformine ou deux associations fixes de metformine/glyburide (M/G) : 250/1,25 mg et 500/2,5 mg. Les doses finales pour chaque groupe de traitement actif étaient : 5,3 mg de glyburide; 1317 mg de metformine et 557/2,8 mg et 818/4,1 mg de M/G, respectivement. La baisse du taux de HbA_{1c} était significativement supérieure avec les associations fixes (1,48 et 1,53 %, respectivement) qu'avec le placebo (0,21 %), ($p < 0,001$ pour les deux); le glyburide : 1,24 % ($p < 0,02$ pour M/G 250/1,25 et $p < 0,005$ pour M/G 500/2,5) et la metformine : 1,03 % ($p < 0,001$ pour les deux) à la 20e semaine. Soixante-cinq à 70 % des patients recevant les associations fixes ont atteint un taux de $HbA_{1c} < 7$ %, ce qui représente une amélioration significativement supérieure à celle obtenue dans d'autres groupes de traitement.

Traitement d'association par des agents oraux après l'échec de la monothérapie

Glyburide + metformine : Dans une étude menée par DeFronzo et coll., 632 patients ont été traités à l'aide d'un régime alimentaire ou à l'aide d'un régime alimentaire conjointement à une sulfonylurée. L'administration du glyburide selon une méthodologie ouverte a été arrêtée. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir du glyburide (n = 209), de la metformine (n = 210) ou les deux médicaments (n = 213). La glycémie plasmatique à jeun a diminué de 0,9 mmol/L dans le groupe recevant du glyburide, de 0,4 mmol/L dans le groupe recevant la metformine et de 3,4 mmol/L dans le groupe recevant l'association des deux médicaments ($p < 0,001$). Le taux de HbA_{1c} a diminué de 0,2 % dans le groupe recevant le glyburide, de 0,4 % dans le groupe recevant la metformine et de 1,7 % dans le groupe recevant le traitement d'association ($p < 0,001$). Le poids du corps est demeuré le même chez les patients recevant le glyburide, a diminué de 3,8 kg chez ceux recevant la metformine et de 0,4 kg chez ceux recevant l'association[49].

Natéglinide + Metformine : 701 patients souffrant de diabète type 2 ont été répartis au hasard pour recevoir du natéglinide seul à raison de 120 mg tid, de la metformine seule à raison de 500 mg tid ou une association de natéglinide à raison de 120 mg et de metformine à raison de 500 mg tid après une période de sevrage thérapeutique. Ils ont fait l'objet d'un suivi de 24 semaines. Les résultats ont montré que le taux de HbA_{1c} et la glycémie plasmatique à jeun ont baissé davantage avec le traitement d'association qu'avec la monothérapie ($p < 0,0001$). Le taux de HbA_{1c} a baissé de 1,4 % dans le groupe recevant l'association comparativement à 0,5 % et à 0,8 % dans les groupes recevant le natéglinide et la metformine, respectivement. La glycémie plasmatique à jeun a été réduite de 2,4 vs 1,6 et 2,4 mmol/L, respectivement. La surface sous la courbe de la sécrétion de glucose était significativement moins élevée avec le natéglinide et le traitement d'association qu'avec le placebo et la metformine[50].

Répaglinide + metformine : 83 patients atteints de diabète type 2 qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques pendant leur traitement par la metformine (taux de $HbA_{1c} > 7,1$ %) ont été répartis au hasard pour recevoir la metformine (n = 27), le répaglinide (n = 29) ou une association des deux (n = 27). La même dose de metformine a été administrée aux patients recevant la monothérapie ou le traitement d'association. Cependant, la dose de répaglinide a été ajustée pendant une période d'ajustement de 4 à 8 semaines. Les patients ont été suivis pendant une période de 3 mois après avoir atteint la dose finale de répaglinide. La glycémie plasmatique à jeun a diminué de 2,2 mmol/L ($p < 0,0003$) et le taux de HbA_{1c} de 1,4 % dans le groupe recevant le traitement d'association ($p < 0,0016$); 60 % des patients recevant le traitement d'association ont atteint un taux de $HbA_{1c} < 7$ % comparativement à 20 % seulement dans les groupes recevant la monothérapie[51].

Autres études sur le traitement d'association par le répaglinide

Des études sur le traitement d'association par la metformine, la troglitazone, la rosiglitazone, la pioglitazone et l'insuline ont montré une réduction du taux de HbA_{1c} de 1,3 à 1,7 %[55-59]. Des études chez

Tableau 2 : Justification du ciblage de la glycémie post-prandiale

- La glycémie post-prandiale est mieux corrélée avec les valeurs de HbA_{1c} .
- Il existe une corrélation entre la glycémie post-prandiale et les maladies cardio-vasculaires (l'étude DECODE[63]).
- Interventions axées sur la glycémie post-prandiale : interventions alimentaires (aliments solubles à haute teneur en fibres, aliments ayant un faible indice glycémique), sécrétaguogues de l'insuline du groupe des méglitinides et analogues de l'insuline à action rapide.

des patients ayant sauté le repas de midi ont montré un taux moins élevé d'hypoglycémie qu'avec le glyburide.

Études sur le traitement d'association par la rosiglitazone et la pioglitazone

Des études associant la rosiglitazone ou la pioglitazone aux sulfonylurées, à la metformine et à l'insuline ont montré une réduction additionnelle de la glycémie. La glycémie plasmatique à jeun et le taux de HbA_{1c} ont montré une baisse importante. Le taux de HbA_{1c} a baissé de 1,6 % à 1,7 % comparativement à celui obtenu avec le placebo[55-59]. Une récente étude sur une trithérapie à base de troglitazone administrée à des patients qui n'ont pas atteint une maîtrise glycémique optimale avec une dose maximale de metformine et de glyburide a montré une baisse moyenne du taux de HbA_{1c} de 1,4 % comparativement avec le placebo[40]. Actuellement, les glitazones ne sont pas indiquées en association avec l'insuline au Canada.

Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Le traitement d'association à base d'acarbose[60,61] et de miglitol[62] associés aux sulfonylurées, à la metformine et à l'insuline entraîne une réduction du taux de HbA_{1c} de 0,5 à 1,4 %.

Conclusion

La maîtrise glycémique chez les patients atteints de diabète type 2 devrait viser à la normalisation des paramètres glycémiques : glycémie à jeun, post-prandiale et taux de HbA_{1c}. On recommande l'amorce précoce d'un traitement d'association par des agents oraux, plutôt que l'approche progressive préconisée dans les directives cliniques. Les taux cibles de maîtrise doivent être les mêmes que ceux observés chez les personnes ne souffrant pas de diabète. L'impossibilité d'atteindre ces objectifs avec une association d'agents oraux indique la nécessité d'un traitement additionnel avec l'ajout ou la substitution d'insuline. La glycémie post-prandiale est davantage corrélée avec le taux de HbA_{1c} et les maladies cardiovasculaires que la glycémie à jeun (tableau 2). Il est possible d'obtenir une glycémie post-prandiale cible par des interventions qui améliorent la sécrétion d'insuline durant la première phase, qui retardent l'absorption des glucides ou qui fournissent de l'insuline à action rapide.

Amir K. Hanna, M.B., B.Ch. FRCPC, FACP est professeur agrégé, Département de médecine, Université de Toronto, et Directeur, Clinique du diabète, Hôpital St. Michael, Toronto, Ontario

Références

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive therapy of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977-986.
2. Ohkubo Y, Kishikawa, H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103-117.
3. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
4. Stratton IM, Adler AL, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
5. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342(6):381-389.
6. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 2):B21-9.
7. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, et al. 1998 Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetes in Canada. C*MAJ* 1998;159 Suppl 8:S1-29.
8. Action to Control Cardiovascular Disease in Diabetes (ACCORD) Study protocol 2.
9. Duckworth WC, McCarren M, Abraira C, Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), Glucose control and cardiovascular complications: the VA Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2001;24(5):942-945.
10. Tessier, D, Dawson, K, Tetrault, JP, et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994;11(10):974-80.
11. Holstein P, et al. Glimepiride less hypoglycemia than glyburide. *Diabetologia* 2000;43:A40.
12. Malaisse WJ. Stimulation of insulin release by non-sulfonylurea hypoglycemic agents: the meglitinide family. *Horm Metab Res* 1995; 27:263-266.
13. Wolffenbuttel BHR, Landgraf R, on behalf of the Dutch and German Repaglinide Study Group. A 1-year multi-center randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22: 463-467.
14. Nateglinide: A structurally novel insulin secretion agent. *Drugs of Today* 2001;37(suppl F)1-16.
15. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, et al. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:789-794.
16. Kristensen JS, Frandsen KB, et al. The frequency of severe hypoglycemia is reduced with repaglinide treatment compared with sulphonylurea treatment *Eur J Endocrinol* 1999;140(Suppl 1) 19:Abstract 57.
17. Kalbag, JB, Walter,YH, Nedelman, JR, et al. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo. *Diabetes Care* 2001;24(1):73-77.
18. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor. *J Biol Chem* 1995;270:12953-12956
19. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996;45:1661-1669.
20. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, et al. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000; 43:527-550.
21. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1605-1611.
22. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, et al. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:278-284.
23. Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R, et al. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:287-294.
24. Lebovitz HE, Dole J, Patwardhan R, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:280-288.

25. Khan MA, St Peter JV, Neafus KL, et al. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes* 2001; 50(Suppl.2):A119.
26. Matthews DR, Bakst A, Weston WM, et al. Rosiglitazone decreases insulin resistance and improves beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999;42(Suppl 1): Abstract 858.
27. Rosenstock J, for the pioglitazone HCI study group. Improved insulin sensitivity and beta cell response with pioglitazone therapy suggested by HOMA analysis. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1):A192.
28. Jones NP et al. Rosiglitazone reduces plasma insulin and its precursors while decreasing glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1): Résumé 859.
29. Kelly IE, Han TS, Walsh K, et al. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:288-293.
30. Miyazaki,Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes* 2000;49(Suppl.1):A299.
31. St John Sutton M, Dole J, Rappaport EB. Rosiglitazone does not adversely affect cardiac structure or function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;42(Suppl 1):A102.
32. Scherbaum W, Goke B, for the German Pioglitazone Study Group, Dusseldorf and Munich, Germany. Pioglitazone reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2001;50(Suppl 2):A462.
33. Monographie d'Avandia (maléate de rosiglitazone), CPS.
34. Crijns-Kortboyer J, Eckland D. Pioglitazone has low potential for drug interaction. *Diabetologia* 1999;42(Suppl 1):A228.
35. Chapelsky MC,Thompson K, Miller A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of rosiglitazone (RSG). *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:185.
36. Thompson K,Zussman B, Miller A. Pharmacokinetics of rosiglitazone are unaltered in hemodialysis patients. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:186.
37. Edwards G, Eckland D. Pharmacokinetics of pioglitazone in patients with renal impairment. *Diabetologia* 1999;42(Suppl 1)A228.
38. Bakris G,Weston WM, Rappaport EB, et al. Rosiglitazone produces long-term reductions in urinary albumin excretion in type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999;42(Suppl 1):A865.
39. Aronoff SL. Adverse events with pioglitazone HCL. *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1):A340.
40. Yale JF,Valiquett TR, Ghazzi MN, et al. The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulfonylurea and metformin. A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:737-741.
41. Wiernsperger, NF, Bailey, CJ. The antihyperglycaemic effect of metformin: therapeutic and cellular mechanisms. *Drugs* 1999; 58(Suppl 1): 31-39.
42. Klip, A, Leiter, LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 1990;13(6):696-704. Review.
43. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22(1):33-37.
44. Caspry, WF. Sucrose-malabsorption in man after ingestion of alpha-glucosidehydrolase inhibitor. *Lancet* 1978;1:1231-1233.
45. Segal,P., Feig PU, Schernthaner, G, et al. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997;20(5):687-691.
46. Hermann LS, Bitzen PO, Kjellstrom T, et al. Comparative efficacy of metformin and glibenclamide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabete Metab* 1991;17:201-208.
47. Haupt E, Knick B, Koschinsky T, et al. Oral antidiabetic therapy with sulphonylureas and metformin. *Diabetes Metab* 1991;17:224-231.
48. Garber A, Davidson J, Mooradian A, et al. Effect of metformin/glyburide tablets on HbA_{1c} in first-line treatment of type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49(suppl 1): Résumé 432- P
49. DeFronzo R, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(9):541-549.
50. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, et al. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing meal-time glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(11):1660-1665.
51. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-122.
52. Jovanovic L, Jain R, Greco S et al. Repaglinide/pioglitazone combination therapy in type 2 diabetes [Abstract]. *Diabetes* 2001;50(Suppl.2):Résumé 1830-PO.
53. Landin-Olsson M, Brogard JM et al. The efficacy of repaglinide administered in combination with bedtime NPH-insulin in patients with type 2 diabetes [Résumé]. *Diabetes* 1999;46(Suppl 1):A117. Résumé 0503.
54. Eriksson JG, Brogard JM et al. The safety of repaglinide administered in combination with bedtime NPH-insulin in patients with type 2 diabetes [Résumé]. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A360. Résumé 1575.
55. Schneider R, Egan J, Houser V. Combination therapy with pioglitazone and sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1): A106.
56. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000; 22:1395-1409.
57. Rubin C, Egan J, Schneider R. Combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48(Supp1):A110.
58. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000;283:1695-1702.
59. Gomis R, Jones NP et al. Low-dose rosiglitazone enhances glycaemic control when combined with sulphonylureas in type 2 diabetes. Présentation sous forme d'affiche à la 59e réunion annuelle de l'American Diabetes Association; 19-22 juin 1999; San Diego, Californie : Affiche 266
60. 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.
61. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 121(12):928-935.
62. Chiasson JL, Naditch L.The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(6):989-94.
63. Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetes Metab* 2000; 26(4):282-6.
64. Phillipis LS, Grunberger G, Miller E, et al. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:308-315.

Réunions scientifiques à venir

1-3 février 2002
American Diabetes Association
49th Annual Advanced Postgraduate Course
San Francisco, Californie
RENSEIGNEMENTS : ADA Meeting services Department
Tél. : 703 549-1500 Ext. 2022
Courriel : meetings@diabetes.org

14-18 juin 2002
62ième réunion scientifique annuelle de l'American Diabetes Association
San Francisco, Californie
RENSEIGNEMENTS : ADA Meeting services Department
Tél. : 703 549-1500 Ext. 2134
Courriel : meetings@diabetes.org

2-5 octobre 2002
Association canadienne du diabète et Société canadienne d'endocrinologie et métabolisme
Conférences professionnelles et réunions annuelles
Vancouver, Colombie-Britannique
RENSEIGNEMENTS : Helena Miekus
Tél. : 416 363-0177 Ext. 571
Fax : 416 363-7465
Courriel : helena.miekus@diabetes.ca

La version française a été revisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma

© 2001 La Division d'endocrinologie et du métabolisme, Hôpital St. Michael, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Éditeur : **SNELL Communication Médicale Inc.** en collaboration avec la Division d'endocrinologie et du métabolisme. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement décrit ou mentionné dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques au Canada. **SNELL Communication Médicale Inc.** se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

118-001F

SNELL