

Danilo Janjic, Cédric Gillabert

Prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie: quoi de neuf?

Compte-rendu du séminaire de la SFD Conference tenue les 29 et 30 août 2013 à Berne

Depuis juin 2012 les sociétés académiques de diabéto- logie européennes et américaines (EASD, ADA) ont conjointement formulé de nouvelles recommandations pour le traitement de l'hyperglycémie chez les diabé- tiques de type 2 [1].

En préambule, nous précisons que les autres facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, hypercholestérolé- mie, tabac, sédentarité) ne sont pas abordés ici, quoique globalement leurs prises en charge soient tout aussi importantes que celle de l'hyperglycémie.

Une approche centrée sur le patient

Ce qu'apportent principalement ces recommandations est une ap- proche centrée sur le patient tant pour fixer une valeur cible de l'HbA1c que pour l'ajustement plus flexible des différents schémas thérapeutiques. Le modèle renforce le paradigme du patient au centre du traitement, impliqué activement dans toutes les déci- sions et pour lequel le respect de sa qualité de vie demeure une dimension essentielle.

Les experts [2] se sont basés sur les évidences cliniques tirées de grandes études cliniques récentes (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) dont voici quelques commentaires qui en découlent (ta- bleau1).

Tableau 1

Evidences cliniques du traitement du diabète sur le long terme.

Le nombre et la sévérité des hypoglycémies étaient plus importants dans les groupes traités intensivement que dans les groupes contrôles, alors qu'en regard, les baisses relatives de l'HbA1c étaient somme toute modestes (environ 0.9%).

Dans l'étude ACCORD, la mortalité globale a été plus élevée dans le groupe traité ce qui amené à l'arrêt précoce de l'étude après trois ans.

Seuls les complications liées à la micro-angiopathie (néphropathie, rétinopathie) semblent avoir été prévenues par le traitement intensif dans la majorité des études.

En terme de prévention de la macro-angiopathie (infarctus, AVC), le bénéfice était marginal, et par exemple bien moindre que celui qui peut être obtenu en traitant l'hypertension et par l'usage de statines (patient hypercholestérolé- mique ou non).

Un traitement intensif ne ralentissait pas la progression de l'insuffisance rénale ni la progression des maladies coronariennes ou des AVC une fois ces complications établies.

Recommandations générales pour fixer un objectif glycémique

Les experts ont sélectionnés une série de dimensions biopsychosociales à interpréter de manière nuancée. Autrement dit, il s'agit d'intégrer ces dimensions pour fixer un objectif de l'HbA1c du plus

contraignant (HbA1c <6.5%) au moins contraignant (HbA1c >8.5%) (tabl.2)

Pour des médecins de premiers recours rôlés à une médecine centrée sur le patient, la plupart de ces critères d'évaluation semblent acquis. Cependant, ce qui semble nouveau est de consi- dérer la durée du diabète comme un facteur déterminant. Compte tenu de l'aspect irréversible des lésions tissulaires causées précocement par un état d'hyperglycémie (*legacy effect*), il est forte- ment recommandé de fixer un objectif thérapeutique exigeant une fois le diagnostic posé et de le maintenir aussi longtemps que pos- sible. Par contre, lors d'un diabète de longue durée l'objectif pour- rait être moins exigeant. La situation est similaire pour les patients âgés polymorbides. Dans la situation où il existe une maladie co- ronarienne déjà documentée, ceci se justifie d'autant plus compte tenu des risques de complications cardiaques liées aux hypoglycé- mies. De même, il n'a pas été prouvé qu'un meilleur contrôle gly- cémique ralentisse la progression d'une insuffisance rénale, celle- ci une fois établie.

Tableau 2

Dimensions biopsychosociales à intégrer dans la prise en charge de l'hyperglycémie.

Attitude du patient et efforts consentis par celui-ci
Espérance de vie
Ressources, soutien
Durée du diabète
Complications vasculaires prouvées
Co-morbidités importantes (par ex. insuffisance rénale)

Comment considérer sous l'angle éthique que les limitations liées aux motivations des patients et de leurs ressources puissent être considérées comme des facteurs déterminant la cible de l'HbA1c? Doit-on comprendre que l'on peut être moins exigeant avec des patients peu investis dans leur traitement? Peut-on accepter que les limitations mentionnées soient une dimension incontournable, et qu'il convient de progresser au rythme du patient, à «son niveau» sans abandonner l'éducation thérapeutique, les entretiens motivationnels, tout en acceptant des «moins bons résultats glycé- miques»? Oui, certainement. De même, il est important de ne pas sous-estimer les restrictions objectives liées aux ressources (struc- tures de soins, systèmes de santé), évidente dans certains pays, peut-être moins en Suisse, tant au niveau collectif qu'au niveau in- dividuel. Combien de patients n'expriment-ils pas leur interroga- tion devant le prix des nouveaux médicaments antidiabétiques? Dans la pratique ne pas tenir compte de cette «subjectivité-objec- tive» peut compromettre l'adhérence et glisser un biais dans la re- lation thérapeutique.

Recommandations médicamenteuses anti-hyperglycémique

Ce qui est nouveau par rapport aux anciennes «guidelines» est l'abandon des algorithmes. En effet, les experts admettent qu'à ce jour il n'y pas de données basées sur l'évidence qui permettent de justifier des recommandations dirigées et strictes. De plus, l'arrivée sur le marché ces cinq dernières années de nouvelles classes de médicaments pour lesquelles il n'existe pas d'études contrôlées de longue durée a modifié la palette du choix médicamenteux et des stratégies. La complexité risque encore de s'accroître avec l'arrivée prochaine de nouvelles classes d'agents tels que les inhibiteurs du sodium-glucose Co transporteur 2 (SGLT2) et des insulines injectables de longue durée d'action.

Pour l'heure, les recommandations se stratifient en trois niveaux et chaque modification thérapeutique doit être prise dans l'esprit d'une approche centrée sur le patient, donc d'une décision négociée:

1. L'introduction précoce de la *Metformine* (pas seulement pour les patients obèses) est recommandée pour toutes les situations. Les modifications souhaitables du mode de vie (alimentation, activité physique, perte pondérale), demeurent incontournables. Rappelons que la *Metformine* est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine <30 ml/min), et qu'elle peut entraîner une carence en vitamine B12 à contrôler.
2. L'introduction d'un deuxième et d'un troisième médicament, est laissée à l'appréciation clinique: sévérité de l'hyperglycémie, expérience du praticien, caractéristiques de médicaments (posologie, effets secondaires, coûts, efficacité) et caractéristiques du patient (âge, obésité, facteurs ethniques, facteurs génétiques, co-morbidités cardiaques, insuffisance rénale, insuffisance hépatique):
 - *Sulfonylurées (SU)* et *inhibiteurs DPP-4*: les premiers sont connus de longue date, moins chers, font plus d'hypoglycémies, entraînent une prise pondérale. Les seconds sont bien tolérés (hormis une intolérance cutanée et très rares cas de pancréatite), un peu moins efficaces (sans différence interclasse) sur l'HbA1c (et moins de titrage possible). La triple thérapie orale (*Metformin*, *SU*, *inhibiteurs DPP-4*) est une option efficace avant un traitement par insuline.
 - *Thiazolidine*: après beaucoup de promesse, la *Pioglitazone*, seul représentant de cette classe sur le marché, devrait être utilisée avec beaucoup de précautions compte tenu des risques (contre-indication absolue si insuffisance cardiaque NYHA III, cancer de la vessie et ostéoporose). Néanmoins, il est le seul médicament (avec la *Metformine*) qui augmente la sensibilité à l'insuline, qui n'entraîne pas d'hypoglycémie et qui augmente le taux sanguin de cholestérol HDL. Il peut également diminuer l'altération des transaminases sériques en cas de stéatohépatite non alcoolique.
 - *Incrétines injectables*: le *Liraglutide* se prescrit 1×/jour et l'*Exenatide* 2×/jour ou sous forme retard (1×/semaine). Les inconvénients sont des nausées et vomissements en début de traitement, une hypoglycémie, de rares pancréatites (contrôle de la lipase et amylase nécessaire). Les avantages sont une perte pondérale, une bonne synergie avec une insuline lente. Il s'agit d'une réelle alternative à l'insuline, probablement encore plus efficace si introduite assez précocement. L'association d'une incréatine injectable avec un inhibiteur DPP-4 est inutile.
 - Les autres traitements non insuliniques mentionnés dans l'article original [1] beaucoup moins/pas utilisés en Suisse ne sont pas discutés ici.

3. *Insuline*: à cause de la dysfonction progressive des cellules beta qui caractérise le diabète de type 2, l'insulinothérapie est souvent requise à terme, la plupart du temps en combinaison avec les antidiabétiques oraux. La prise pondérale et les hypoglycémies en sont les inconvénients majeurs. L'insuline reste de loin le traitement le plus efficace comme troisième médicament ou si l'HbA1c est >9.0%. On recommande un traitement initial avec une insuline lente initiée à 0.2 U/kg/j, titrée 1×/sem en fonction de la glycémie à jeun. L'adjonction d'insuline rapide ou de mélanges fixes pour corriger les pics postprandiaux devient souvent nécessaire si la dose totale d'insuline lente requise dépasse 0.5 U/kg/j, mais les bénéfices des schémas avec multiples injections sont généralement modestes. Rappelons la nécessité de la pratique fréquente des autocontrôles dans ces situations.

Synthèse

- Le traitement global du diabétique doit être focalisé sur tous les facteurs de risque cardiovasculaire.
- L'alimentation, l'activité physique et l'éducation demeurent les fondements des programmes thérapeutiques du diabète de type 2.
- Les objectifs glycémiques et les traitements doivent être individualisés.
- Sauf contre-indication, la *Metformine* reste le traitement de première ligne.
- La combinaison de la *Metformine* avec un ou deux antidiabétiques oraux est raisonnable, en s'assurant de minimiser les effets secondaires. Le choix est dicté par l'expérience du médecin et les préférences du patient.
- A terme, de nombreux patients auront besoins d'insuline seule ou en combinaison.
- Toutes les décisions, si possible, devraient être prise en accord avec le patient, centrée sur ses préférences, besoins et valeurs.

Références

- 1 Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55:1577–1596.
- 2 Ismail-Beigi F, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011; 154:554–559.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Correspondance:

Dr Danilo Janjic
Unité de Médecine de Premier Recours
Faculté de médecine de Genève
9 avenue de Champel
1211 Genève 4
djanjic[at]groupemmedical.ch