

Pour un partenariat nécessaire entre médecin et patient

Prise en charge du diabète de type 2 – quels repères en 2011?

Les recommandations pour la prise en charge du diabète de type 2 sont des sources d'informations précieuses pour le praticien, mais elles ne sont pas des bases décisionnelles suffisantes à elles seules pour le suivi individualisé de cette maladie chronique évolutive. En général, tant les choix thérapeutiques que la détermination des objectifs nécessitent un processus par étapes, dans lequel une décision initiale concertée entre médecin et patient est ensuite validée ou réajustée selon l'évaluation de ses effets.

Empfehlungen für das Management des Typ 2 Diabetes sind Quellen wertvoller Informationen für den Praktiker. Sie bieten aber im Einzelfall keine ausreichende alleinige Entscheidungs-basis für die Überwachung dieser chronisch fortschreitenden Erkrankung. Im Allgemeinen erfordern sowohl die therapeutischen Optionen als auch die Bestimmung der Therapie-Ziele ein stufenweises Vorgehen, bei welchem eine ursprünglich zwischen Arzt und Patient getroffene Entscheidung anschliessend validiert oder aufgrund der Bewertung ihrer Wirkung angepasst wird.

En tant que maladie chronique évolutive, le diabète de type 2 confronte médecins et patients de manière récurrente à la nécessité d'effectuer des choix thérapeutiques, qui devront être assumés sur le long terme. Il est donc important de pouvoir bien argumenter ces choix. Or l'accroissement du répertoire pharmacologique et l'évolution des connaissances amenée par de nouvelles études rendent ardue pour le praticien la recherche des repères nécessaires et leur actualisation. Ceux-ci concernent 3 aspects principaux, que cet article se propose de résumer : l'inventaire des options thérapeutiques à disposition, la détermination des objectifs thérapeutiques et les stratégies à mettre en œuvre dans le suivi du patient individuel.

Comment choisir parmi les moyens thérapeutiques disponibles en 2011 ?

Le tableau 1 donne une vue d'ensemble des principales caractéristiques des diverses classes pharmacologiques actuellement disponibles. Il inclut également les mesures non-pharmacologiques, qui font partie intégrante de la prise en charge à chaque stade du diabète. Quant à l'argumentation des choix parmi les options médicamenteuses, on peut distinguer un nombre limité de situations où une option s'impose, ou se montre clairement préférable aux autres. Il en est ainsi du traitement initial d'un diabète de type 2, pour lequel la metformine reste le premier choix indiscuté. Les principaux arguments sont son faible coût et une excellente documentation de son efficacité sur le long terme. Il y a ensuite les situations



Dr méd Marc Egli
Lausanne

dans lesquelles le recours à une insulinothérapie est incontournable. Lorsque l'hémoglobine glyquée (HbA1c) dépasse les objectifs de façon persistante sous un traitement oral maximal, cela reflète un épuisement de la capacité de sécrétion d'insuline, qui est une condition sine qua non de l'efficacité de tous les traitements anti-diabétiques oraux (ADO). A noter qu'à l'heure actuelle, il n'existe toujours aucun traitement qui aurait démontré un impact véritable sur la tendance au déclin progressif de l'insulinosécrétion endogène dans le cadre de l'évolution chronique du diabète de type 2. L'introduction élective d'une insulinothérapie restera donc nécessaire pour de nombreux patients. Celle-ci s'impose aussi, mais de manière plus urgente en cas de décompensation diabétique, compte tenu du risque d'aggravation rapide avec mise en danger du patient. Se pose alors par principe la question d'une hospitalisation, en fonction de la sévérité de la décompensation. En effet si l'administration d'insuline est très rapidement efficace pour écarter la menace d'acidocétose, les pertes hydriques et électrolytiques associées peuvent nécessiter une phase de surveillance et traitements intensifs. L'estimation de la sévérité se fait d'après le tableau clinique global, en intégrant non seulement la valeur glycémique du moment, qui est souvent supérieure à 30 mmol/l, mais aussi l'intensité des symptômes d'insulinopénie, de cétogenèse (d'une discrète cétonurie à une acidose franche) et l'altération de l'état général du patient. En revanche lorsque l'insuline peut être introduite électivement, il est possible de suivre des règles simples, en commençant par une insuline basale (1, 2).

La plupart des autres décisions thérapeutiques reviennent quant à elles à rechercher l'option la plus appropriée parmi plusieurs envisageables a priori. Ainsi, en cas d'ajout d'un deuxième ADO à la metformine (tableau 2), ou de son remplacement par une autre classe thérapeutique, chacune d'entre elles sera dotée d'une série d'avantages et d'inconvénients (tableau 1). Les sulfonylurées représentent une option bien documentée et peu coûteuse, avec toutefois un risque d'hypoglycémie. La pioglitazone est indiscutablement efficace en tant qu'antidiabétique, mais hormis un prix plus élevé, son emploi est souvent limité par le risque de prise pondérale et de rétention hydrique, particulièrement en cas de cardiopathie. Les glinides et inhibiteurs de l' α -glucosidase apparaissent comme traitements de deuxième ligne compte tenu de leur puissance inférieure

TAB. 1 Options thérapeutiques du diabète de type 2 actuellement disponibles						
Biguanides	Sulfonylurées	Glinides	Inhibiteurs de l'α-glucosidase	Glitazones ⁺	Inhibiteurs de la DPP-4 ⁺	
Médicaments disponibles						
Metformine (Glucophage®)#	Gliclazide (Diamicon MR®)# Glimépiride (Amaryl®)*# Glibenclamide (Daonil®)*# Glibornuride (Glutril®)	Natéglinide (Starlix®) Répaglinide (Novonorm®)	Acarbose (Glucobay®) Miglitol (Diastabol®)	Pioglitazone (Actos®)	Sitagliptine (Januvia®, Xelevia®) Sitagliptine /Metformin (Janumet®, Velmetia®) Vildagliptine (Galvus®) Saxagliptine (Onglyza®)	
Mécanisme d'action						
Augmentation de la sensibilité à l'effet de l'insuline (hépatique > périphérique)	Stimulation de la sécrétion d'insuline par liaison au récepteur des sulfonylurées de la cellule β	Stimulation de la sécrétion d'insuline prandiale par liaison au récepteur des sulfonylurées (site de liaison différent de celui des sulfonylurées ; durée d'action brève)	Ralentissement de l'absorption des hydrates de carbone au niveau intestinal par inhibition de leur dégradation enzymatique	Augmentation de la sensibilité à l'effet de l'insuline (périphérique > hépatique) par stimulation de PPAR-γ	Effet incrétine : stimulation de la sécrétion d'insuline et inhibition de la sécrétion du glucagon par inhibition de la dégradation du GLP-1 et du GIP endogènes	
Impact glycémique potentiel §						
↓ HbA _{1c} de ~ 1-2%	↓ HbA _{1c} de ~ 1-2%	↓ HbA _{1c} de ~ 1(-2)%	↓ HbA _{1c} de ~ 0.5-1.0%	↓ HbA _{1c} de ~ 0.5-1.5%	↓ HbA _{1c} de ~ 0.5-1.0%	
Avantages						
Stabilisation/réduction pondérale ↓ de l'hyperinsulinémie Ne provoque pas d'hypoglycémies Bon marché	Bon marché	Courte durée d'action	Ne provoque pas d'hypoglycémies	Amélioration du profil lipidique ↓ de l'hyperinsulinémie Ne provoque pas d'hypoglycémies	Neutralité pondérale Ne provoque pas d'hypoglycémies	
Effets démontrés sur les complications à long terme						
↓ des complications micro-/macrovasculaires Prévention de la progression vers le diabète chez l'intolérant au glucose	↓ des complications microvasculaires	Pas de données disponibles sur le long terme	Pas de données disponibles sur le long terme	Données limitées sur le long terme	Pas de données disponibles sur le long terme	
Effets secondaires, inconvénients						
Intolérance digestive (~5%, évitable par le dosage progressif) Acidose-lactique (très rare si contreindications respectées) Carence en vitamine B12 Doit être pris 2x par jour	Hypoglycémies (particulièrement si longue durée d'action et métabolites actifs) Prise pondérale	Hypoglycémies, Prise pondérale (moins qu'avec les sulfonylurées) Prix élevé Multiples prises quotidiennes nécessaires	Taux élevé d'intolérance digestive Multiples prises quotidiennes nécessaires	Prise pondérale Oedèmes, insuffisance cardiaque Risque de fracture chez la femme Prix élevé	Prix élevé	
Indications typiques						
Tout patient diabétique de type 2 dès le diagnostic	En association avec la metformine ou en cas d'intolérance à celle-ci	Patients avec horaires de repas irréguliers, hyperglycémie modérée à prédominance postprandiale	Hyperglycémie modérée à prédominance postprandiale	Patients avec insulino-résistance marquée, effet insuffisant de la metformine ou intolérance à celle-ci	Alternative aux sulfonylurées, particulièrement si un évitement strict des hypoglycémies est visé	
Contre-indications						
IR (Créat<50 ml/min) ; toute pathologie mettant le patient à risque d'une acidose lactique (IC, IResp ou insuffisance hépatique sévère) ; OH chronique	Patients à risque d'hypoglycémie (par exemple patients âgés) ; IR (Créat<40 ml/min) ou insuffisance hépatique	Insuffisance rénale ou hépatique sévères	Maladie gastro-intestinale chronique ; intolérance digestive à la metformine	Insuffisance hépatique, Insuffisance cardiaque symptomatique	Hypersensibilité	
Remarques						
	* : présence de métabolites actifs (↑ risque hypoglycémies)			Délai de 2 à 3 mois avant de pouvoir observer le plein effet		
+ : limitations au remboursement par les caisses-maladie (consulter la liste des spécialités sous http://bag.e-mediat.net/SL2007.Web.External/Default.aspx). réponse glycémique effective pouvant varier plus fortement en fonction des caractéristiques individuelles du patient. Abbréviations : SUR-1 : sulphonylurea receptor-1 de la cellule bêta ; IR : Insuffisance rénale ; Créat : Clearance de la créatinine ; IC : Insuffisance cardiaque ;						

	Analogues du GLP-1 ⁺	Insuline	Mode de vie
	Exenatide (Byetta [®]) Liraglutide (Victoza [®])	Insulines lentes/basales: NPH, detemir, glargine Insulines rapides : lispro, aspart, glulisine Insuline humaine Insulines mélangées	n/a (alimentation équilibrée, stabilisation-diminution du poids, activité physique régulière)
	Effet incrétine : stimulation de la sécrétion d'insuline et inhibition de la sécrétion du glucagon par analogues du GLP-1 résistants à la dégradation par la DPP-4	Traitement substitutif : Effets anaboliques dans les organes sensibles à l'insuline (métabolisme glucidique, lipidique, protéique) Freinage de la sécrétion de glucagon	Multiples effets métaboliques, circulatoires, psychosociaux favorables
	↓ HbA _{1c} de ~ 0.5-1.5%	↓ HbA _{1c} sans limite supérieure	↓ HbA _{1c} de ~ 1-2%
	Diminution du poids par effets gastrointestinaux et centraux Ne provoque pas d'hypoglycémies	Marge thérapeutique maximale, souplesse d'adaptation, Amélioration du profil lipidique	Bon marché, bénéfices au-delà du contrôle glycémiques
	Pas de données disponibles sur le long terme	↓ des complications micro-/macrovasculaires	Prévention de la progression vers le diabète chez l'intolérant au glucose
	Nausées surtout en début de traitement Rares cas de pancréatite Doit s'injecter Prix élevé	Hypoglycémies, prise pondérale Doit s'injecter	Aucun inconvénient spécifique
	Patients avec BMI>28, en association avec le traitement oral si une perte pondérale est visée	Traitement initial des décompensations diabétiques. Perte d'efficacité ou contre-indications à des autres traitements	Peut suffire à des stades précoces. Reste une composante importante du traitement à tous les stades d'évolution du diabète
	Hypersensibilité	Aucune	Aucune
	Association avec l'insuline pas encore admise (études en cours)		
# : génériques disponibles. § : valeurs à considérer comme indicatives, la			
IResp : Insuffisance respiratoire ; OH : éthylisme			

re aux autres et de divers inconvénients pratiques (tableau 1). Les inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines ont pour elles l'absence de risque d'hypoglycémie et une efficacité en association avec la metformine qui paraît comparable aux sulfonyles. Comme toute nouvelle classe thérapeutique, leur coût est cependant plus élevé et son efficacité à long terme pas encore assez documentée. Cela concerne également les analogues du GLP-1, dont la puissance apparaît supérieure et associée à une réduction du poids corporel, mais qui doivent être administrés par voie sous-cutanée. S'il est important de connaître tous ces arguments, il faut encore les pondérer pour prendre une décision. Or les éléments déterminants pour cette pondération sont à rechercher dans les caractéristiques individuelles de chaque patient et de son diabète. S'agissant de l'impact glycémique d'un ADO, il peut être nul ou supérieur aux valeurs figurant dans le tableau 1 selon le contexte. En cas d'insulinopénie, il n'y aura pas de réponse aux ADO. En cas d'ajout en tant que troisième médicament, l'impact d'un ADO sera forcément plus limité, alors qu'en cas de diabète inaugural, la metformine seule suffit parfois à faire baisser l'HbA_{1c} de 3%. Les chiffres du tableau 1 n'ont qu'une valeur indicative, qui signifie que les données disponibles ne suffisent pas à départager les différents ADO selon leur efficacité pharmacologique. Il faut donc procéder par étapes, en retenant l'option thérapeutique qui semble la mieux adaptée à la situation individuelle, puis en la réévaluant selon les effets produits dans le cadre du suivi.

La question du choix des ADO à maintenir en association avec l'insuline se pose de manière semblable. Si la pertinence de la metformine ne fait aucun doute, les autres combinaisons sont soit discutables conceptuellement (sécrétagogues de l'insuline), soit problématiques (glitazones), soit peu documentées (inhibiteurs de la DPP-4) (tableau 2). En pratique, certaines de ces combinaisons peuvent parfois se discuter d'un point de vue empirique, mais il faudra en réévaluer régulièrement l'utilité de manière critique.

Comment déterminer les objectifs thérapeutiques ?

Depuis l'étude Steno-2 (3), il est clair que la prise en charge du diabète de type 2 doit non seulement viser le contrôle de l'hyperglycémie, mais aussi celui de tous les autres facteurs de risque cardiovasculaires présents. L'impact majeur de cette intervention est illustré par un nombre de patients à traiter (NNT) pour prévenir un événement cardiovasculaire de 3 après 13 ans, alors que dans les études sur le contrôle d'un seul facteur de risque, les NNT sont de plusieurs dizaines de patients. Ce résultat remarquable a en outre été obtenu avec une atteinte partielle des objectifs thérapeutiques, dont une moyenne d'HbA_{1c} de 7.9%. Avec un contrôle glycémique semblable, UKPDS (4) a en son temps apporté la démonstration de l'efficacité du contrôle glycémique proprement dit dans le diabète de type 2. Dans les études ACCORD (5) et ADVANCE, (6) les résultats d'un contrôle glycémique très strict visant des HbA_{1c} de 6.0-6.5%, étaient moins concluants, comparativement toutefois à des valeurs d'environ 7.5%. Ces résultats d'études donnent des indications importantes, tout en ne permettant pas d'en déduire des réponses qui seraient uniformément applicables à tous les patients. Compte tenu de leur grande hétérogénéité liée au caractère évo-

TAB. 2 Combinaisons thérapeutiques envisageables dans le cadre du traitement du diabète de type 2

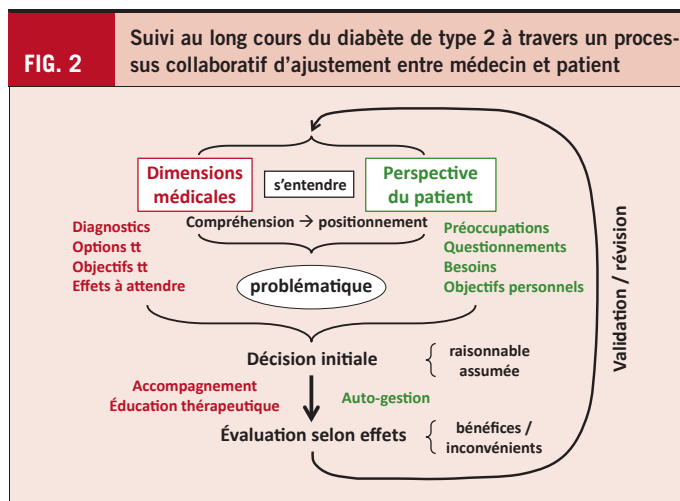
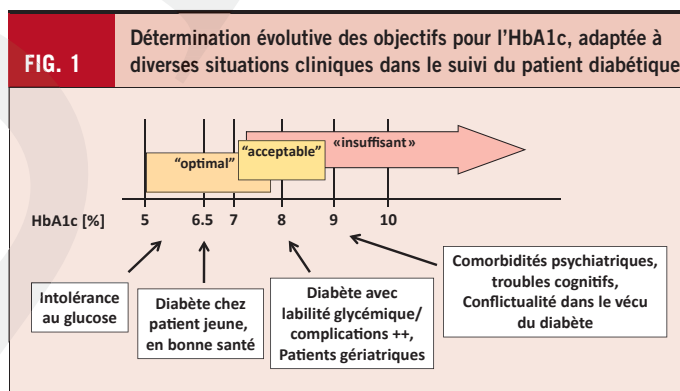
	Metformine	Sulfonylurées	Glinides	Inhib. α -glucosidase	Glitazones	Inhib. DPP-4	Insuline	Analogues GLP-1
Metformine		+ *	+	+	+ *	+ *	+	+
Sulfonylurées	+ *		-	+	+	+	+ ^e	+ ^e
Glinides	+	-		+	+	(+) ^{e,r}	-	-
Inhibiteurs α -glucosidase	+	+	+		+	(+) ^{e,r}	(+)	-
Glitazones	+ *	+	+	+		+	- **	(+) #
Inhibiteurs DPP-4	+ *	+	(+) ^{e,r}	(+) ^{e,r}	+		(+)	-
Insuline	+	+ ^e	-	(+)	- **	(+)		- ^o
Analogues GLP-1	+	+ ^e	-	-	(+) #	-	- ^o	

*: combinaisons médicamenteuses disponibles sur le marché
 **: risque de rétention hydro-sodée additif (patients âgés, insuffisants cardiaques).
 e: combinaison discutable conceptuellement, mais parfois envisageable empiriquement.
 r: nécessite un accord préalable du médecin conseil de la caisse-maladie
 #: données et admission uniquement pour le liraglutide
 o: combinaison a priori intéressante, mais déclarée « off label » actuellement (études en cours)

lutif du diabète de type 2, cette logique n'est de toute manière pas pertinente. Là encore, il est indispensable de pondérer individuellement les objectifs, selon des critères illustrés par les exemples de la figure 1. Le dénominateur commun reste l'évaluation individualisée du rapport entre avantages à attendre, inconvénients et conditions de faisabilité du projet thérapeutique.

Quelles stratégies pour le suivi du patient individuel?

Le diabète est une maladie chronique autogérée, dans laquelle l'investissement thérapeutique au quotidien incombe au patient. L'efficacité du traitement sera donc toujours conditionnée par sa capacité et sa volonté à s'en approprier durablement la gestion. Cette autogestion ne concerne pas seulement les traitements médicamenteux, mais aussi divers aspects du mode de vie du patient. Elle s'imbrique donc dans la vie qu'il mène, ce qui amène inévitablement des interférences qu'il faut gérer à leur tour. Cela exige du patient une capacité à se positionner face à des choix souvent complexes, ce qui est bien différent de la notion de « compliance » à des prescriptions médicales. Travailler au développement de cette capacité de choix est donc un aspect prioritaire du suivi médical. Il correspond à un processus d'ajustement continu, dont les composantes sont résumées dans la figure 2. Un pré-requis y est la rencontre de deux perspectives souvent très différentes au départ, celle du médecin et celle du patient, pour parvenir à une compréhension partagée de la problématique et à un compromis. Cela constitue la base pour une décision initiale mutuellement assumée. Pour être à l'aise dans la négociation, il est d'autant plus important pour le médecin de disposer de bases solides à sa propre réflexion. La décision doit ensuite être soigneusement évaluée selon les résultats obtenus. Pour être



pertinente, cette évaluation ne peut se limiter qu'aux paramètres cliniques: elle se doit d'inclure un dialogue ouvert sur la balance entre les bénéfices et les inconvénients dans l'expérience du patient. Ce processus permet ainsi de valider, ou de réajuster la décision initiale en termes d'objectifs, moyens et stratégies thérapeutiques. Il évite en outre une dynamique aliénante, dans laquelle le patient se voit attribué le rôle de simple exécutant de prescriptions d'un médecin lui-même exécutant de guidelines au caractère prescriptif, en offrant la souplesse indispensable au suivi au long cours d'une maladie chronique.

Dr méd Marc Egli, Chef de clinique

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme
CHUV, 1011 Lausanne
Marc.Egli@chuv.ch

Dr méd Juan Ruiz, PD & MER

Médecin adjoint, Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme
CHUV, 1011 Lausanne
Juan.Ruiz@chuv.ch

Bibliographie:

1. American Diabetes Association. Standards Of Medical Care In Diabetes. Diabetes Care 2010 ;33(s1) :S11-S61.
2. Philippe J, Brändle M, Carrel J et al. Recommandations sur le traitement du diabète de type 2 : déclaration de consensus de la Société Suisse d'Endocrinologie-Diabétologie. Forum Med Suisse 2009;9(3):50-55.

3. Gæde P, Lund-Andersen, H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 358:580-91.
4. UK Prospective Diabetes Study (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; 352:837-53.
5. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008; 358:2545-59.
6. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358:2560-72.

Points-clés pour la pratique

- ◆ Le caractère chronique évolutif du diabète de type 2 amène la nécessité d'ajustements thérapeutiques récurrents au fil du temps.
- ◆ En dehors de quelques situations cliniques où une option s'impose naturellement, les choix doivent s'effectuer parmi plusieurs alternatives envisageables a priori.
- ◆ Les recommandations dérivées des études importantes sur sa prise en charge offrent un inventaire des connaissances important, mais pas suffisant pour le suivi individualisé du patient.
- ◆ Le suivi exige d'abord la construction d'un partenariat avec le patient qui assume l'investissement thérapeutique au quotidien.
- ◆ Ce cadre sert de base non seulement à l'implication du patient, mais aussi à la validation individuelle de l'option thérapeutique choisie en tenant compte de ses avantages et inconvénients.