



Diabète

Quels repères pour la prise en charge du diabète en 2010 ?

Rev Med Suisse 2011; 7: 113-6

**M. Egli
J. Ruiz**

Drs Marc Egli et Juan Ruiz
Service d'endocrinologie,
diabétologie et métabolisme
Département de médecine interne
CHUV, 1011 Lausanne
marc.egli@chuv.ch
juan.ruiz@chuv.ch

Diabetes

Which marks for the management of diabetes in 2010?

In the absence of works which would significantly change the perspective on the management of diabetes in the elapsed year, this article proposes a reflection on the integration of the evolving knowledge over the past decade into clinical practice. The major preventive impact of an approach targeting all the cardiovascular risk factors in diabetic patients will remain as the main lesson of this decade. The therapeutic goals need to be tailored to the individual patient's situation based on the evaluation of the benefit: inconvenience-ratio of the treatments. The process of their choice has to include the quest for a shared vision with the patient who is in charge of diabetes management in daily life.

En l'absence de travaux modifiant notablement les perspectives quant à la prise en charge du diabète au cours de l'année écoulée, cet article propose une réflexion sur l'intégration de l'évolution des connaissances au cours des années 2000 dans la pratique clinique. L'impact préventif majeur d'une approche visant le contrôle de tous les facteurs de risque cardiovasculaire présents chez le patient diabétique demeure le principal enseignement de cette décennie. La détermination des objectifs thérapeutiques nécessite une adaptation à la situation individuelle du patient fondée sur l'évaluation du rapport bénéfices/inconvénients des traitements. Le processus de leur choix doit inclure la recherche d'une vision partagée avec le patient qui assume l'investissement thérapeutique au quotidien.

INTRODUCTION

Habituellement, cet article s'attache à faire une revue des avancées dans le domaine de la diabétologie sur l'année écoulée. Les résultats de nouvelles études, les débats qu'elles ont pu susciter, l'arrivée de nouveaux traitements ou les évolutions en matière de recommandations pour la pratique ont ainsi tendance à monopoliser l'attention, au détriment sans doute du besoin de prendre plus de recul pour réfléchir à l'intégration de cette multitude d'éléments de connaissance dans nos pratiques. A cet égard, 2010 nous accorde un certain répit et nous permet d'effectuer un retour sur la décennie qui s'achève. Partant d'un inventaire des travaux scientifiques les plus marquants de ces dernières années dans le domaine de la diabétologie clinique, nous nous intéresserons aux questions qui peuvent surgir lorsqu'on confronte leurs résultats aux réalités du suivi du patient diabétique individuel.

PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE: QUELLE ÉVOLUTION DES CONNAISSANCES AU COURS DES ANNÉES 2000?

Le **tableau 1** donne un aperçu chronologique des principales études concernant le diabète et sa prise en charge, à travers les messages-clés qui en sont issus. Si nous y avons inclus les études DCCT¹ et UKPDS² publiées au cours des années 90, c'est en raison de leur importance en tant que premières démonstrations par étude randomisée qu'une intervention visant un meilleur contrôle glycémique diminue le risque de complications du diabète, mais aussi pour souligner que ces publications sont elles-mêmes récentes. Elles ont d'autre part fait l'objet d'un suivi postinterventionnel des patients, qui a révélé le maintien à long terme du bénéfice de l'intervention malgré l'absence de différence dans le contrôle glycémique entre groupe intervention et groupe contrôle après la fin de ces études.^{3,4} Cette observation a également été faite⁵ après l'étude Steno-2,⁶ dont l'apport majeur réside dans la mise en évidence du grand impact d'une approche visant le contrôle de tous les facteurs de risque cardiovasculaire, qui se cumulent souvent chez les patients diabétiques de type 2 avec micro-albuminurie. Les études ACCORD⁷ et ADVANCE⁸ ont été entreprises dans la suite d'UKPDS pour évaluer



Tableau 1. Principaux messages issus des études interventionnelles randomisées importantes pour la diabétologie clinique au cours des années 2000

Repères chronologiques	Messages-clés
1993	Diminution des complications par un meilleur contrôle glycémique (HbA1c 7 vs 9% sur 6,5 ans en moyenne) chez le patient diabétique de type 1 (étude DCCT) ¹
1998	Diminution des complications par un meilleur contrôle glycémique (différence du taux d'HbA1c de 0,9% entre les groupes intervention et contrôle sur dix ans en moyenne) chez le patient diabétique de type 2, malgré une détérioration progressive de l'équilibre glycémique dans les deux groupes avec le temps (étude UKPDS) ²
2003	Diminution hautement efficace des complications par une intervention ciblant l'ensemble des facteurs de risque présents (bénéfice additif, durée d'étude huit ans) chez le patient diabétique de type 2 avec cumul de facteurs de risque cardiovasculaire et micro-albuminurie, même sans atteindre complètement les objectifs thérapeutiques fixés (étude Steno-2) ⁶
2005	Maintien à long terme du bénéfice lié au meilleur contrôle glycémique dans l'étude DCCT dix ans après la fin de l'étude, alors qu'il n'y a plus de différence dans le contrôle glycémique entre les deux groupes (étude EDIC: suivi post-DCCT) ³
2008	Maintien à long terme du bénéfice lié au meilleur contrôle glycémique dans l'étude UKPDS dix ans après la fin de l'étude, alors qu'il n'y a plus de différence dans le contrôle glycémique entre les deux groupes (étude de suivi post-UKPDS) ⁴
2008	Maintien à long terme du bénéfice lié au meilleur contrôle des facteurs de risque et apparition d'une diminution de la mortalité dans l'étude Steno-2 cinq ans après la fin de l'étude, alors qu'il n'y a plus de différence entre les deux groupes (étude de suivi post-Steno-2) ⁵
2008	Bénéfice limité (étude ADVANCE) ⁸ ou absent (étude ACCORD), ⁷ avec mortalité augmentée (étude ACCORD) en cas de contrôle glycémique très strict comparativement à un contrôle glycémique moins strict dans le diabète de type 2 (HbA1c 6-6,5% vs 7,5%, durée des études limitée à 3,5-5 ans)

l'effet d'un contrôle glycémique très strict, avec des résultats mitigés qui ont été largement débattus dans la littérature.⁹ Avec un recul de deux ans, ce qui interpelle dans ce débat, c'est la place importante prise par un discours étonnamment superficiel, porté vers une remise en question du contrôle glycémique en soi dans la prise en charge du diabète. L'argument de l'absence de bénéfice observé dans le cadre de grandes études randomisées, respectant les exigences méthodologiques de l'*Evidence-based medicine*, y relègue au second plan toute autre considération. Pourtant, même en restant dans une lecture très superficielle des données, on ne peut ignorer que dans les groupes dits contrôles de ces études, les taux d'hémoglobine glyquée correspondaient à un contrôle glycémique qui peut être qualifié de légèrement sous-optimal, mais en aucun cas à un diabète chroniquement déséquilibré. Le taux de complications dans ces groupes contrôles s'est d'ailleurs révélé inférieur à l'étude UKPDS, ce qui constitue un argument de plus en faveur plutôt qu'en défaveur du bénéfice du contrôle glycémique. S'agissant du contrôle glycémique extrêmement strict chez le patient diabétique de type 2 dans les études ACCORD et ADVANCE, c'est d'une absence de bénéfice supplémentaire par rapport à un contrôle glycémique moins strict, mais déjà efficace qu'il convient de parler. Sans revenir sur l'ensemble des constats qui ont alimenté la critique de ces études, on peut encore mentionner ici leur durée limitée à cinq ans, alors que les études précédentes avaient montré que l'impact du contrôle glycémique n'apparaissait que sur une plus longue durée de suivi. Sur le fond, les principales études interventionnelles sur le diabète livrent donc suffisamment d'arguments concordants pour affirmer qu'une bonne prise en charge du diabète de type 2 en 2010 doit viser le meilleur contrôle possible non seulement de la glycémie, mais aussi des autres facteurs de risque cardiovasculaire présents. Ces

éléments de connaissance sont-ils pour autant suffisants face aux questions concrètes qui se posent à tout praticien qui assume le suivi d'un patient diabétique ?

DES RÉSULTATS DES GRANDES ÉTUDES AUX DÉFIS QUE POSE LE SUIVI DU PATIENT INDIVIDUEL

Pour être en mesure de gérer de manière appropriée un suivi de patient diabétique au long cours, le praticien doit pouvoir trouver des réponses valables à une série de questions incontournables :

1. Quelle est la nature des objectifs thérapeutiques à viser ?
2. Quels moyens thérapeutiques (pharmacologiques et non pharmacologiques) choisir ?
3. Quels effets peut-on en attendre ?
4. Quelle stratégie de suivi est appropriée à la situation du patient et à son évolution ?

Lorsqu'on pense objectifs thérapeutiques, c'est la notion de guidelines qui vient en premier à l'esprit. Ceux-ci sont élaborés d'une façon méthodologiquement rigoureuse à partir des résultats des études évoquées plus haut. Cette rigueur n'élimine cependant pas le problème de la représentativité de ces résultats par rapport aux patients que nous suivons. En effet, la logique des études randomisées implique une sélection selon des critères d'inclusion définis, visant des groupes de patients comparables et homogènes, qui sont soumis à des interventions standardisées, qui se veulent reproductibles, avec des résultats chiffrables. «Le patient diabétique» de ces études correspond donc à une entité statistique, dont le comportement est exprimé sous forme de valeurs moyennes et écarts-types calculés sur l'ensemble d'un groupe. Ce type de connaissances est nécessaire et approprié quand l'objet à étudier est le profil d'efficacité et de sécurité d'un médicament. Connaître l'effet



moyen d'un traitement sur un groupe de patients n'est cependant pas une base suffisante pour prendre les décisions nécessaires dans le cadre de la gestion d'un diabète au long cours. Pour comprendre cela, il suffit de considérer la grande hétérogénéité des patients qui le caractérise. La prise en charge d'un diabète à un stade précoce est forcément très différente de celle d'un diabète de vingt ans d'évolution, qui peut elle-même nécessiter des adaptations selon la présence ou non de complications. Ce travail d'adaptation concerne autant les objectifs que le choix des moyens thérapeutiques.

QUELS REPÈRES POUR DÉTERMINER DES OBJECTIFS ET STRATÉGIES DE SUIVI INDIVIDUELLEMENT ADAPTÉS ?

En ce qui concerne les objectifs glycémiques, l'idéal par rapport au risque de complications serait de parvenir à maintenir des glycémies stables dans la norme, sans risque d'hypoglycémie, ce qui correspondrait à des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) autour de 5% (31 mmol/mol selon le nouveau standard IFCC*). Il ne s'agit cependant pas d'un objectif réaliste en cas de diabète pour plusieurs raisons, à commencer par le fait que les outils thérapeutiques que nous sommes en mesure de proposer à nos patients ont des performances limitées, très éloignées de celles de l'autorégulation glycémique. La plupart des recommandations actuelles continuent de retenir une HbA1c à 7% (IFCC 53 mmol/mol) comme valeur cible pour la majorité des patients, étant donné que son maintien à long terme est associé à un faible risque de complications proche de celui de la population générale. Cette cible n'est cependant pas toujours pertinente, comme par exemple chez un patient jeune dont le diabète a été détecté précocement. Dans ce cas, il est en effet souvent très aisé de maintenir des HbA1c proches de 6% (IFCC 42 mmol/mol) avec des mesures non pharmacologiques ou une monothérapie de metformine. A contrario, il est parfois nécessaire de revoir cette cible à la hausse. Dans certains cas de diabète de longue évolution, une labilité glycémique importante peut entraîner un risque d'hypoglycémie élevé qui impose une gestion prudente des traitements, visant alors un taux d'HbA1c autour de 8% (IFCC 64 mmol/mol), voire plus. Le même type de raisonnement peut s'appliquer chez le patient d'âge avancé ou aux multiples comorbidités. Loin d'être incohérente, cette démarche d'individualisation des objectifs se fonde sur le principe d'une évaluation attentive du rapport bénéfices escomptés: inconvénients du traitement et de ses conditions de faisabilité pour chaque situation. Il est par ailleurs important de reconnaître le caractère provisoire de ces objectifs. D'une part, ils doivent être mis à l'épreuve de la réalité en lien avec la stratégie thérapeutique adoptée. D'autre part, la nature évolutive du diabète va nécessiter leur réévaluation périodique en même temps que l'adaptation des traitements.

Quant au choix des moyens thérapeutiques, une bonne connaissance des propriétés des différentes classes pharmacologiques est certes indispensable, mais pas suffisante à elle seule. En effet, la réponse à attendre pour un même traitement peut varier considérablement d'un patient à un

autre en fonction de nombreux facteurs, que seule l'expérience clinique aide à mieux appréhender, d'une manière qui reste cependant toujours largement hypothétique. Cette absence de moyen de prédire la réponse thérapeutique du patient individuel a des implications importantes pour le suivi. Toute introduction ou adaptation de traitement passe ainsi par un processus commençant par des dosages initiaux suffisamment sûrs et efficaces, suivi d'une observation de l'effet glycémique, nécessaire à la réadaptation progressive des dosages selon l'effet observé.

Enfin, la prise en compte de la chronicité du diabète et du fait que ce soit le patient qui assume l'investissement thérapeutique au quotidien sont deux déterminants majeurs de la pertinence de toute stratégie thérapeutique. L'autogestion ne se prescrit pas. Elle exige en fait de la part du patient une capacité à prendre des décisions quotidiennes dans la gestion de sa vie avec un diabète. Il doit donc parvenir à en développer une compréhension utile pour lui, afin de disposer non seulement des compétences pratiques nécessaires, mais peut-être plus encore de repères pour se positionner dans la balance entre efforts investis, inconvénients liés au traitement et bénéfices attendus. Cela signifie que la qualité de la relation de suivi et du dialogue avec le patient, son sentiment de confiance, d'être soutenu, la recherche d'une vision partagée de la situation sans en éluder les difficultés ni les incertitudes, constituent autant de cibles thérapeutiques à part entière. Il s'agit également de critères permettant au soignant de valider ses stratégies de suivi au même titre que l'évolution du taux d'HbA1c, de la tension artérielle ou du profil lipidique, qu'elles permettent en même temps de contextualiser.

CONCLUSION

Ce que signifie le *meilleur contrôle glycémique possible* ne peut être décidé que de manière individuelle, en tenant compte de multiples aspects propres à la situation du patient et à son évolution. Chercher à définir des objectifs thérapeutiques généralisables à l'ensemble des patients diabétiques correspond à une entreprise absurde, source de démarches inadaptées avec un impact délétère proportionnel à l'écart entre la situation du patient et la moyenne statistique qui sous-tend ces objectifs. Cela signifie aussi qu'on ne peut pas attendre d'un guideline qu'il serve à dicter à travers une lecture littérale les démarches de prise en charge d'un patient diabétique. Pour faire bon usage des éléments de connaissance issus des grandes études, le praticien ne peut se dispenser d'une réflexion personnelle répondant aux besoins spécifiques à la situation de chaque patient. La prise en compte de cette situation ne peut en aucun cas se limiter à ses aspects purement cliniques, mais doit intégrer la réalité vécue par le patient, pour pouvoir y ancrer un projet thérapeutique partagé et lui donner son sens. Le praticien a de plus un intérêt particulier à développer et revendiquer cette compétence de jugement clinique autonome face à la tendance contemporaine à la surréglementation de tous les domaines de l'activité humaine y compris la santé, dont les produits sont loin d'être toujours motivés par le souci de la qualité des soins et de l'intérêt du patient.



*Addendum: une modification du système de référence pour la mesure de l'hémoglobine glyquée avec changement des unités de mesure est prévue pour être généralisée en 2011, dans le but d'une standardisation à l'échelle planétaire (standardisation IFCC).¹⁰ La plupart des laboratoires continueront de présenter les résultats selon les unités actuelles au moins dans un premier temps et proposeront des tables de conversion. Pour calculer la valeur d'HbA1c selon les unités actuelles (en %), la formule est la suivante: $HbA1c [\%] (NGSP) = 0,0915 \times HbA1c [mmol/mol] (IFCC) + 2,15$.

Bibliographie

- 1 Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- 2 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.
- 3 The Diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- 4 * Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- 5 ** Gaede 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.
- 6 * Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- 7 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.
- 8 ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- 9 Egli M, Ruiz J. Nouveautés en médecine 2008: diabétologie. *Rev Med Suisse* 2009;5:101-5.
- 10 Hanas R, John G. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care* 2010;33:1903-4.

* à lire

** à lire absolument