



Hypoglycémie et traitement du diabète de type 2

Le retour à une normoglycémie n'est pas nécessairement la meilleure stratégie thérapeutique

Rev Med Suisse 2013; 9: 1182-5

J. Ruiz

Dr Juan Ruiz
Service d'endocrinologie, diabétologie
et métabolisme
CHUV, 1011 Lausanne
juan.ruiz@chuv.ch

Hypoglycemia and diabetes treatment: the return to normal glucose level is not always the best therapeutic strategy

Recent clinical trials with type 2 diabetic patients and the quest of normal glycaemic values, have revealed difficulties and limitations. These too normal glycaemic targets corresponding to the physiological standards are associated with very high rate of hypoglycemia and an increase of mortality. A too simplistic view of treatment: «the lowest, the better is in the diabetes» is no longer defensible. The knowledge from complex systems behavior invites us to search targets adapted to a new state of equilibrium due to loss of self-regulation. These targets should not aim the physiological standards but to be adapted to patient's situation. Shared decision-making and consensus are the two pillars of this new strategy supported by the new ADA-EASD guidelines.

Les essais cliniques récents dans le diabète de type 2, visant des objectifs glycémiques normaux, ont révélé des difficultés et des limites. Ces objectifs glycémiques trop proches des normes biologiques sont associés à des taux d'hypoglycémie très élevés et à un excès de mortalité. Une vision trop simpliste du traitement «plus c'est bas, mieux c'est sur le plan glycémique» n'est plus défendable. Une réflexion autour des systèmes complexes nous invite à rechercher des objectifs adaptés à un nouvel état d'équilibre en raison de la perte de l'auto-régulation. Ces objectifs thérapeutiques ne devraient pas viser les normes physiologiques mais être adaptés à la situation du patient. Décision partagée et recherche d'un consensus sont les deux piliers de cette nouvelle stratégie défendue par les nouvelles recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD).

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique complexe, dont l'influence de nombreux facteurs biologiques, psychosociaux, environnementaux et génétiques peut favoriser l'émergence de l'hyperglycémie et de ses complications vasculaires.

Cette maladie est par ailleurs associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaires comme l'obésité, l'hypertension et les dyslipidémies qui vont aussi influencer les risques de complication à long terme. Le diabète de type 2 est certainement une des maladies qui illustre le mieux la complexité dans la prise en charge des maladies chroniques.

Selon le Pr Hans Stalder, un système complexe peut se définir «par ses capacités d'autorégulation et d'adaptation à d'autres systèmes, sensible aux conditions initiales et changeant au cours du temps». Des interventions minimales peuvent provoquer des changements inattendus et importants.¹ En s'inspirant du Pr H. Stalder, on peut postuler qu'une pensée trop simplificatrice dans la gestion d'une maladie complexe «peut mener soit au chaos, soit à la rigidité», avec des conséquences négatives pour nos patients.

Dans notre monde globalisé, la pensée déterministe simplifiée domine dans de nombreux secteurs, y compris en médecine: les mêmes causes produisent les mêmes effets. Dans cette perspective, il y a danger à trop simplifier le traitement de certaines maladies complexes comme le diabète, dont l'adage simplificateur pourrait être: le retour à des normes biologiques prévient les complications du diabète. La médecine basée sur les preuves (*Evidence based medicine*, EBM) est devenue un outil incontournable pour évaluer les traitements qui ont une réelle efficacité. L'EBM permet aussi de lutter contre la pensée simplificatrice à condition de garder un esprit critique et d'intégrer la pensée complexe dans notre raisonnement clinique. Le «retour à la norme» en cas de maladie complexe n'est pas forcément souhaitable et bénéfique car les systèmes d'autorégulation physiologiques sont altérés et un nouvel état d'équilibre doit être recherché. Ce nouvel état d'équilibre n'est jamais l'état antérieur. Cela implique des objectifs thérapeutiques



différents. Les études récentes sur le traitement intensif du diabète de type 2 en sont une claire démonstration.

LES DANGERS D'OBJECTIFS GLYCÉMIQUES TROP «NORMAUX» DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Après la découverte de l'insuline, la quête thérapeutique pour revenir à des glycémies «normales» chez les patients diabétiques a très rapidement révélé ses difficultés et ses limites, le risque étant la survenue d'hypoglycémies, définies par une glycémie $< 3,9$ mmol/l. En général, le cerveau commence à percevoir une glucopénie lorsque la glycémie plasmatique est $< 3,6$ mmol/l. L'organisme déclenche alors la contre-régulation hormonale au niveau des surrénales, avec notamment la sécrétion de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et de glucagon, ceci afin de maintenir le glucose dans des valeurs physiologiques. Ces hormones de stress ont cependant aussi des effets cardiovasculaires, notamment une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle. Sur le long terme, des hypoglycémies modérées répétées vont réduire le seuil de perception de l'hypoglycémie par le cerveau, avec un risque élevé de coma hypoglycémique. Le risque de coma hypoglycémique sous traitement d'insuline a été très rapidement reconnu après sa découverte, en 1921. Les dangers potentiels au niveau cardiovasculaire ont été, quant à eux, aussi rapidement identifiés. Un des premiers articles décrivant des douleurs angineuses en présence d'hypoglycémies date de 1932.² Les risques d'arythmie, d'ischémie myocardique, d'infarctus du myocarde et de mortalité ont été observés dans plusieurs publications. Une revue rétrospective, portant sur plus de 14 000 patients diabétiques de type 2 suivis pendant huit ans et évaluant la prévention secondaire de la coronaropathie avec le bézafibrate, a montré une augmentation de la mortalité globale en cas d'hypoglycémie avec un risque de 1,84.³ Une autre étude, la «Veterans Affairs Cooperative Study», visant la prévention des complications du diabète, a montré une augmentation des événements cardiovasculaires dans le groupe avec le traitement intensif versus un suivi conventionnel (32% vs 20%).⁴ D'autres études ont révélé des modifications de l'ECG ou un allongement de l'intervalle QT en cas d'hypoglycémie, avec des risques de torsades de pointe et d'arythmie.^{5,6} On suspecte aussi que des hypoglycémies sévères et répétées peuvent avoir des effets délétères sur les fonctions cognitives, voire favoriser la démence.⁷

CONSTAT DES ÉTUDES RÉCENTES

Le retour à des valeurs proches de la normale n'est pas toujours bénéfique pour les patients diabétiques. La quête de la médecine du XXI^e siècle ne vise pas seulement à «réparer» et à garder les personnes en bonne santé, mais elle cherche aussi à améliorer ce que la nature nous a donné. La démarche du *Human Enhancement* est toute récente et fait l'objet de nombreuses discussions éthiques, juridiques et scientifiques. En effet, améliorer les performances humaines par la chirurgie, la technologie et les médicaments, grâce au progrès de la science, est maintenant possible mais les

conséquences à moyen et à long termes restent imprévisibles. Cette vision «positiviste» à outrance de la médecine influence aussi nos stratégies thérapeutiques des maladies chroniques.

Les études dans le traitement du diabète et de la prévention des maladies cardiovasculaires en sont de bons exemples. Les cibles thérapeutiques visent à retourner vers des valeurs biologiques proches des normes physiologiques. Les résultats d'essais cliniques récents dans le traitement du diabète de type 2 ont donné des résultats importants pour la pratique clinique. Ils doivent nous stimuler à repenser les objectifs thérapeutiques dans le diabète de type 2.⁸ Ces études randomisées, avec groupe contrôle, ont toutes montré des effets négatifs sur la morbi-mortalité, avec des objectifs trop ambitieux. L'étude ACCORD a été prématurément interrompue en raison d'une augmentation de la mortalité globale (+ 22%) et de la mortalité cardiovasculaire (+ 35%), dans le groupe traitement intensif. L'analyse plus approfondie sur les liens hypoglycémie et mortalité est complexe. En effet, le risque relatif de mortalité est plus important dans le groupe contrôle (risque relatif (RR) 2,87) que dans le groupe intensif (RR 1,28). Il a été impossible pour les investigateurs d'identifier les causes de cette mortalité. Une analyse a posteriori suggère que les patients les plus à risque sont ceux avec les caractéristiques suivantes: plus fréquemment des femmes, des Afro-Américains, plus âgés, une durée du diabète plus importante, une HbA1c plus élevée et un rapport microalbumine/créatinine plus élevé.

Dans les autres essais cliniques, on retrouve des influences similaires sur les risques d'hypoglycémie. Dans l'étude VADT, les facteurs prédictifs d'hypoglycémie sont: la durée du diabète, le traitement d'insuline, un IMC bas, des antécédents de maladie cardiovasculaire et la présence d'une albuminurie significative. Dans l'étude ADVANCE, le traitement intensifié se faisait à l'aide du gliclazide. Dans cette étude, il y avait aussi des risques augmentés d'hypoglycémie, mais pas d'association avec la mortalité cardiovasculaire. Les auteurs de cette étude suggèrent que la raison principale est la faible fréquence d'hypoglycémies sévères ($< 3\%$). La durée du suivi de l'étude ADVANCE était aussi plus courte (deux à trois ans de moins), les glycémies moins élevées en début d'étude et les patients étaient moins fréquemment traités par l'insuline. En milieu hospitalier, l'étude NICE-SUGAR a aussi montré une augmentation de la mortalité avec le traitement intensif.⁹ Plus globalement, les études en soins aigus sur le traitement du diabète montrent une augmentation de la mortalité aux deux extrêmes (glycémies trop basses ou trop élevées). Les mécanismes potentiellement impliqués dans les effets cardiovasculaires sont multiples et bien décrits dans un article de revue (tableau 1).¹⁰

EN RÉSUMÉ

Les patients les plus vulnérables sont les personnes à plus haut risque de morbi-mortalité en cas d'objectifs glycémiques trop ambitieux. Le retour à la norme biologique n'est pas indiqué. Les mêmes recommandations sont aussi proposées pour le contrôle de la pression artérielle. En effet, les résultats de l'étude ACCORD-HTA n'ont pas montré de



Tableau 1. Mécanismes potentiellement impliqués par les effets négatifs des hypoglycémies¹⁰

VEGF: Vascular endothelial growth factor; CRP: protéine C réactive; IL-6: interleukine 6; ACTH: hormone corticotrope.

Systèmes	Mécanismes physiopathologiques	Conséquences
Cerveau	Diminution du seuil de perception des hypoglycémies	<ul style="list-style-type: none"> Comas hypoglycémiques Crises épileptiques Troubles cognitifs irréversibles Décès
Système autonome	Sécrétion de catécholamines stimulée	<ul style="list-style-type: none"> Arythmies cardiaques Allongement du QT Dysautonomie cardiaque Contractilité cardiaque augmentée Troubles du rythme cardiaque Consommation d'oxygène myocardique augmentée Mort subite
Coagulation sanguine	<ul style="list-style-type: none"> Action prothrombogène Agrégation plaquettaire stimulée Sécrétion du facteur VII stimulée Activité des neutrophiles stimulée 	<ul style="list-style-type: none"> Etat procoagulant Athérosclérose accélérée
Inflammatoire	Augmentation des taux de: <ul style="list-style-type: none"> VEGF CRP IL-6 	Proathérogène et résistance à l'insuline
Microcirculation	Dysfonction endothéliale	Réduction de la vasodilatation
Endocrinien	Sécrétions de l'ACTH et des glucocorticoïdes augmentées	Résistance à l'insuline

bénéfice cardiovasculaire chez les patients présentant un diabète de type 2 avec un traitement intensifié de la pression artérielle. La recherche d'une pression artérielle «normale» augmente les risques potentiels d'effets secondaires et de traitement multimédicamenteux. Le slogan «*lower is better*» n'est pas toujours indiqué. Enfin, au niveau des traitements des dyslipidémies, une attitude différente devrait être adoptée. Il ne s'agit plus d'atteindre une valeur identique de LDL-cholestérol pour tous les patients diabétiques (par exemple: 2,6 mmol/l ou 1,8 mmol/l), mais de réduire les taux de LDL-cholestérol de 30 à 50% par rapport au bilan lipidique initial en tenant compte du contexte clinique. Cette démarche, avec des objectifs individualisés et une décision partagée, a été introduite récemment dans les dernières recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) pour le traitement du diabète de type 2.

CONCLUSIONS

Le traitement du diabète de type 2 est complexe. Il exige une approche individualisée en tenant compte des paramètres biologiques, culturels et socio-économiques. Les nouvelles recommandations pour le traitement du diabète de type 2 ont introduit la notion de décision partagée pour les choix thérapeutiques.¹¹ L'étude des systèmes complexes nous révèle que tout changement du système introduit un nouvel état d'équilibre qui n'est jamais le retour à l'état antérieur et peut provoquer des effets non prédictibles. Les résultats des essais cliniques sont parfois inattendus. Le patient, la maladie, les traitements et l'environnement socioculturel ont des influences multiples, avec des conséquences qui peuvent être imprévisibles. Le moindre petit changement peut avoir de grands effets. Il nous faut donc adopter une attitude d'accompagnement thérapeutique et cheminer pas à pas avec nos patients pour le meilleur traitement possible à un moment donné. Une stratégie de petits objectifs partagés réalisables et évalués ensemble pourrait être une des démarches possibles. ■

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Bibliographie

- 1 Stalder H. La différence subtile entre «compliquée» et «complexe». *Bull Med Suisses* 2013;94:84.
- 2 Strouse SSS, Katz LM, Rubinfeld SH, et al. Treatment of older diabetic patients with cardiovascular disease. *JAMA* 1932;98:1703-6.
- 3 Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A, et al. Is hypoglycemia a marker for increased long term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8 year follow-up. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:135-43.
- 4 Abaira C, Colwell J, Nuttall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans affairs diabetes feasibility trial. Veterans affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Arch Intern Med* 1997;157:181-8.
- 5 Desouza C, Salazar H, Cheong B, et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: A study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003;26:1485-9.
- 6 Gill GV, Woodward A, Casson IF, et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycemia in type I diabetes: The «dead in bed» syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52:42-5.
- 7 Whitmore RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-72.
- 8 The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
- 9 NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critical ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
- 10 Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010;33:1389-94.
- 11 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centred approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

* à lire

** à lire absolument