

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

10 juin 2020

697

DIABÈTE

DIABÈTE: ET SI ON SE METTAIT À LA PLACE DU PATIENT?

Quelle place pour les inhibiteurs
de la DPP-4?

Traitement par pompe à insuline
en ambulatoire

NASH: une complication importante
du diabète

Diabète post-transplantation rénale

Impact des affects sur les compétences
d'autogestion du diabète sucré

Adhésion thérapeutique et
collaboration médecin-pharmacien

Volume 16, 1181-1224
ISSN 1660-9379

M.H
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



NOUVEAU

Forxiga® est le **premier et l'unique** antidiabétique indiqué pour la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire chez des patients DT2 avec et sans maladie cardiovasculaire^{1,*}



NOUVELLE
INDICATION

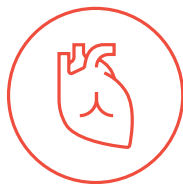


POUR AUJOURD'HUI POUR DEMAIN

Pour vos patients atteints de diabète de type 2*

pour une forte baisse du taux d'HbA_{1c}^{1,2}

pour la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire^{1,2}



-17 % RRR

Hospitalisation pour insuffisance cardiaque et mortalité cardiovasculaire^{1,2}

*Patients sans antécédents de maladies CV avec les facteurs de risque suivants: âge ≥55 ans (hommes), ≥60 ans (femmes), ainsi que dyslipidémie, hypertension ou tabagisme ou patients avec une maladie CV manifeste.

Références: 1. Information professionnelle de Forxiga®, www.swissmedicinfo.ch. 2. Information professionnelle de XigDuo® XR, www.swissmedicinfo.ch. **Informations professionnelles abrégées:** Forxiga® C: Dapagliflozine, comprimés pelliculés à 5 mg et à 10 mg; liste B. I: Forxiga® est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique chez les adultes (à partir de 18 ans) atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé: En monothérapie; En traitement adjuvant associé avec d'autres hypoglycémifiants; En traitement associé initial avec la metformine. Pour des informations sur les traitements combinés l'effet et les événements cardiovasculaires, voir sous www.swissmedicinfo.ch. P: Dose initiale 5 mg 1 x par jour, pouvant être augmentée ensuite à 10 mg 1 x par jour si le contrôle glycémique est insuffisant et que le traitement est bien toléré. CI: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. PR: Non recommandé lors de: diabète sucré de type 1 ou acidocétose diabétique, déplétion volémique, insuffisance rénale (DFGe constamment <45 ml/min/1.73m²), intolérance héréditaire au galactose, déficit en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. IA: La dapagliflozine peut renforcer l'effet diurétique des diurétiques. EI: Très fréquent: hypoglycémie (lors d'utilisation avec SU ou insuline). Fréquent: vulvovaginite, balanite et infections génitales associées, infections des voies urinaires, déplétion volémique, douleurs dorsales, polyurie, augmentation de l'hématocrite, dyslipidémie. Occasionnel, rare, très rare: voir sous www.swissmedicinfo.ch. Post-commercialisation: Acidocétose diabétique, gangrène de Fournier, sepsis urinaire, pyélonéphrite. **Mise à jour de l'information:** Avril 2020. XigDuo® XR C: Dapagliflozine, metformine à libération retardée (XR); comprimés pelliculés à 5 mg/500 mg, 5 mg/1000 mg, 10 mg/500 mg et 10 mg/1000 mg; liste B. I: XigDuo® XR est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique chez les adultes (à partir de 18 ans) atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé: À la place de la metformine; En substitution de la dapagliflozine et de la metformine administrées déjà séparément; En traitement adjuvant associé avec d'autres hypoglycémifiants; En traitement associé initial. Pour des informations sur les traitements combinés l'effet et les événements cardiovasculaires, voir sous www.swissmedicinfo.ch. P: En principe une fois par jour, en fonction du régime thérapeutique en cours ainsi que de l'efficacité et de la tolérance au traitement, dose maximale 10 mg/2000 mg. Traitement associé initial: XigDuo® XR 5 mg/1000 mg. CI: Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients; diabète de type 1; acidose métabolique aiguë ou chronique, y compris acidocétose diabétique; DFGe constamment <45 ml/min/1.73m², déshydratation, infection sévère, choc, Intoxication éthylique aiguë, insuffisance hépatique, grossesse, allaitement. PR: Acidose lactique, acidocétose, insuffisance rénale (DFGe constamment <45 ml/min/1.73m²), réactions d'hypersensibilité, patients âgés (≥75 ans), déplétion volémique, avant des interventions chirurgicales ou de l'administration de produits de contraste iodés. IA: Dapagliflozine: peut renforcer l'effet diurétique des diurétiques. Metformine: glucocorticoïdes, β2-sympathomimétiques, diurétiques, phénothiazines, hormones thyroïdiennes, œstrogènes, contraceptifs oraux, préparations de substitution hormonale, phénytoïne, acide nicotinique, antagonistes du calcium, isoniazide, tétracosactide, furosémide, nifédipine, alcool, antagonistes H₂, clonidine, réserpine, quinolones. EI: Très fréquent: hypoglycémie (lors d'utilisation avec insuline). Fréquents: vulvovaginite, balanite et infections génitales associées, infections des voies urinaires, polyurie. Occasionnels, rares et très rares: voir www.swissmedicinfo.ch. Post-commercialisation: Acidocétose diabétique, gangrène de Fournier, sepsis urinaire, pyélonéphrite. **Mise à jour de l'information:** Avril 2020. Plus d'informations: www.swissmedicinfo.ch ou AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch

AstraZeneca


forxiga
(dapagliflozin)

 ONCE-DAILY
xigduo XR
(dapagliflozin/metformin HCl
extended-release)

ÉDITORIAL

- 1183** Diabète: et si on se mettait à la place du patient? A. Wojtuszczyk et F. R. Jorjanyvaz

DIABÈTE

- 1186** Quelle place pour les inhibiteurs de la DPP-4 en 2020? V. Caironi, F. R. Jorjanyvaz et K. Gariani
- 1191** Traitement par pompe à insuline: pour qui et comment le mettre en place en ambulatoire? R. Mbundu Ilunga, C. Camponovo, O. Le Dizès, A. Wojtuszczyk
- 1197** La NASH: une complication moins connue mais importante du diabète. K. Gariani et F. R. Jorjanyvaz
- 1200** Diabète post-transplantation rénale: le point de vue du diabétologue. A. Pauchet, N. Schwotzer, F. Lamine, N. Perrottet, A. Zanchi, D. Golshayan, A. Wojtuszczyk
- 1206** Diabète sucré: impact des affects sur les compétences d'autogestion. M. Dos Santos Mamed, M. Castellsague, L. Perrenoud, G. Coppin, G. Gastaldi
- 1210** Adhésion thérapeutique et collaboration médecin-pharmacien. L'exemple du patient avec néphropathie diabétique. M. Schneider, C. Bandiera, J. Dotta-Celio, A. Zanchi
- 1185** Résumés des articles
- 1214** QCM d'autoévaluation

COURRIER

- 1215** Conseil en activité physique. P. Jenoure. Réponse: J. Spring, R. Bize, M. Saubade, D. Nanchen

INFOS PATIENTS

- 1217** Les différents moyens de contraception

COVIDWATCH

- 1222** Comparer la mortalité du COVID-19 et de l'influenza: tout faux? J.-F. Balavoine
- 1223** Le Covid-19 sur le site revmed.ch

POINT DE VUE

- 1218** COVID-19: remettre en question les essais thérapeutiques? J.-Y. Nau

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

- 1220** COVID-19: à la recherche des anticorps protecteurs. J.-Y. Nau

EN MARGE

- 1222** Miscellanées coronavirales, médicamenteuses, climatiques et saisonnières. J.-Y. Nau

ACTUALITÉ

- 1219** Carte blanche. La toile d'araignée. F. Pilet
- 1220** Lu pour vous. Remdésivir et Covid-19: résultats négatifs mais méthode de recherche (enfin) appropriée! T. Fumeaux

BLOC-NOTES

- 1224** Lancet et New England: les facteurs de l'impact. B. Kiefer

Impressum

Revue Médicale Suisse | Chemin de la Mousse 46 | CP 475, 1225 Chêne-Bourg | Tél. 022 702 93 11 | www.revmed.ch

ÉDITION

Médecine et Hygiène,
société coopérative;
www.medhyg.ch
Président du Conseil d'administration:
Pr Jean-François Balavoine
Directeur: Dr Bertrand Kiefer

RÉDACTION

Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer
Rédacteurs en chef adjoints:
Dr Gabrielle de Torrenté de la Jara,
Pr Alain Pécoud et Dr Pierre-Alain Plan
Rédacteurs: Marina Casselgn, Michael Balavoine et Stéphanie Gardier

Secrétaires de rédaction:
Chantal Lavanchy (resp.),
Joanna Szymanski et Dominique Baud
Fax rédaction: 022 702 93 55
E-mail: redaction@revmed.ch
Publicité: Michaela Kirschner (resp.)
et Jeanine Rampon
Tél. publicité: 022 702 93 41
E-mail: pub@medhyg.ch
Responsable web:
Dr Pierre-Alain Plan
E-mail: webmaster@revmed.ch
Préresse:
Frédéric Michiels (resp.),
Impression: AVD Goldach AG

ABONNEMENTS RMS
(version imprimée + internet + iPad)
Tél.: 022 702 93 11
E-mail: abonnement@revmed.ch
Suisse (CHF):
individuel: 195.-;
médecins assistants: 130.-;
étudiants: 75.-;
institutionnel: 268.- par an
(version imprimée)
Etranger (CHF): individuel: 286.-;
médecins assistants et étudiants:
198.-; institutionnel: 349.- par an
Institutions (accès électronique)
en Suisse et à l'étranger: contacter
pub@medhyg.ch

Organe officiel de la Société médicale
de la Suisse romande (www.smsr.ch)
Revue officielle de la Société suisse
de médecine interne générale
La Revue Médicale Suisse bénéficie
d'un soutien de la FMH (Fédération
des médecins suisses)

Indexée dans:
• MEDLINE/PubMed
• EMBASE/Excerpta Medica
• EMCare
• Scopus

Médecine et Hygiène éditée aussi
le site de santé grand public:
www.planetesante.ch

NOUVEAU
Stylo FixDose 3 ml, 1 Stylo = 1 mois

Les patients atteints de diabète de type 2
peuvent attendre plus après la metformine

EXPLOITE LE POTENTIEL avec Ozempic®

L'analogue du GLP-1 s'administrant
1x par semaine de Novo Nordisk

Caractéristiques:



**CONTRÔLE
SUPÉRIEUR DE
LA GLYCÉMIE^{1-7,‡}**



**PERTE
DE POIDS
SUPÉRIEURE^{1-7,‡}**



**26 % D'ÉVÉNEMENTS
CV EN MOINS
VS PLACEBO^{6,§}**

* Études SUSTAIN 1-7 : versus sitagliptine², exénatide ER³, dulaglutide⁷, insuline glargine U100⁴ et placebo^{1,5,6}

‡ Étude SUSTAIN 6: Ozempic® + traitement standard versus placebo + traitement standard; événements CV (cardiovasculaires): Accident vasculaire cérébral non mortel, infarctus du myocarde non mortel, décès d'origine cardiovasculaire

Références: 1. Sorli et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(4):251-60. 2. Ahren et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(5):341-54. 3. Ahmann et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41(2):258-66. 4. Aroda et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(5):355-66. 5. Rodbard et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomised, controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103(6):2291-301. 6. Marso et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-44. 7. Pratley et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):275-86.

Limitatio: Pour le traitement de patients souffrant du diabète de type 2, exclusivement en association avec la metformine, une sulfonilurée ou une combinaison de la metformine et une sulfonilurée, n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces traitements oraux. Pour le traitement en association avec une insuline basale seule ou une combinaison d'une insuline basale et la metformine, lorsque ces traitements ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Au moins BMI 28. Des médicaments supplémentaires destinés à une réduction pondérale ne sont pas pris en charge par les assureurs-maladie.

Information professionnelle abrégée Ozempic®: C: sémaglutide 1.34 mg/ml. I: Ozempic® est utilisé chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique; en monothérapie, lors de contre-indication ou d'intolérance à la metformine; en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants. PO: La dose initiale d'Ozempic® est de 0.25 mg une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0.5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0.5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer le contrôle glycémique. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez des patients âgés, ni lors d'insuffisance hépatique ou rénale. Ozempic® est utilisé une fois par semaine à n'importe quelle heure, indépendamment des repas. CI: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la «composition». PR: Ozempic® ne doit pas être utilisé chez des patients atteints du diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. L'utilisation d'agonistes du récepteur du GLP-1 peut être associée à des réactions indésirables gastro-intestinales. En cas de suspicion de pancréatite, Ozempic® devra être arrêté. Les patients traités à Ozempic® en association à une sulfonilurée ou à l'insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Chez les patients présentant une rétinopathie diabétique, Ozempic® ne doit être utilisé que sous contrôle ophtalmique rigoureux. IA: Le ralentissement de la vidange gastrique observé avec le sémaglutide est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. EI: Très fréquents: Hypoglycémie lors d'utilisation avec insuline ou sulfonilurée, nausées, diarrhée. Fréquents: Hypoglycémie lors d'utilisation avec d'autres ADO, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique, vomissements, douleurs abdominales, tension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids, épuisement. Occasionnels: Dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, réactions au site d'injection. P: Ozempic® DualDose 0.25 mg ou 0.5 mg: 1 stylo pré-rempli de 1.5 ml; Ozempic® FixDose 1 mg: 2 stylos pré-remplis de 1.5 ml, 1 stylo pré-rempli de 3 ml (B). Des informations détaillées se trouvent sous www.swissmedicinfo.ch.



Articles publiés
sous la direction de

**ANNE
WOJTUSCISZYN**

Service
d'endocrinologie,
diabétologie et
métabolisme
CHUV, Lausanne

**FRANÇOIS R.
JORNAYVAZ**

Service
d'endocrinologie,
diabétologie,
hypertension et
nutrition,
HUG, Genève

Diabète: et si on se mettait à la place du patient?

Pre ANNE WOJTUSCISZYN et Dr FRANÇOIS R. JORNAYVAZ

Le diabète est une des maladies chroniques les plus fréquentes dans nos sociétés modernes: en Suisse, 7,4% de la population en souffre. Mais, finalement, que veut dire exactement vivre avec une maladie chronique?

Une des premières conséquences pour un «malade chronique» est la nécessité d'un suivi médical régulier: c'est donc trouver un médecin en qui remettre sa confiance, c'est vieillir et évoluer avec lui. Nos patients, en effet, vivent avec nous les évolutions (et révolutions?) actuelles de la diabétologie. Elles ont été riches dans le domaine de l'éducation thérapeutique, dans la relation humaine avec les soignants; elles ont été importantes en pharmacologie et restent en constante progression dans le domaine de la technologie. Par exemple, pour les patients diabétiques de type 2, depuis quinze années maintenant, les traitements ne cessent d'évoluer. La mise à jour récente – par l'American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes et la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie^{1,2} – des recommandations concernant la prise en charge du diabète met clairement en avant les inhibiteurs du SGLT2 et les agonistes du GLP-1. Ces recommandations bouleversent nos pratiques, et parfois déstabilisent nos patients. La place des inhibiteurs de la DPP-4, classe médicamenteuse d'utilisation confortable, sans risque majeur de mauvaise tolérance, sans induction d'hypoglycémie mais également sans effet cardiovasculaire positif démontré, est peut-être plus difficile à trouver actuellement. Cependant, ne faut-il pas oublier les recommandations modernes devant nos patients intolérants, à risque, dénutris, ou ayant présenté des complications sous les nouveaux médicaments stars de la diabétologie?

Pour les patients diabétiques de type 1, modernité rime souvent avec technologie.

Les capteurs de mesure en continu du glucose (MCG) sont omniprésents dans nos consultations, ils ont prouvé leur utilité chez nos jeunes ou nos patients âgés. Les pompes à insuline évoluent et s'adaptent pour une personnalisation toujours plus grande des soins offerts à nos patients. Cependant, la technologie ne remplace pas tout, surtout pas le bon sens.

Vivre avec une maladie chronique, c'est aussi accepter une certaine vulnérabilité. C'est vivre avec la peur de l'apparition de comorbidités. Et elles sont nombreuses. Outre les complications dégénératives micro ou macro-angiopathiques du diabète, la stéatose hépatique non alcoolique est une complication métabolique extrêmement fréquente chez nos patients: elle toucherait plus de 50% des diabétiques de type 2. La dépistons-nous systématiquement? Pas sûr! Car nous souffrons souvent du flou quant à la méthode d'assertion optimale (les enzymes hépatiques ne sont pas toujours perturbées, et nous n'imposons par la biopsie, méthode de référence, à 50 % de nos patients), et surtout, nous ne savons pas bien la traiter! Un point sur les méthodes actuelles de dépistage et les traitements à venir est donc le bienvenu.

La vulnérabilité de la maladie chronique, les patients transplantés la connaissent bien. Eux qui ont reçu une greffe d'organe savent qu'ils sont plus à risque de développer des complications infectieuses ou néoplasiques sous immunosuppresseurs, même si elles restent rares. Peut-être sont-ils moins informés du risque métabolique qu'ils encourent? Le diabète post-transplantation est une entité diagnostique finalement assez peu connue mais fréquente chez les patients greffés. Une sorte de double peine. Son dépistage, ses présentations cliniques et sa prise en charge diabétologique méritent une mise au point.

**LE DIABÈTE,
SURTOUT S'IL EST
DÉPENDANT DE
L'INSULINE, EST
LA PATHOLOGIE
QUI ENLÈVE LE
PLUS DE SPONTA-
NÉITÉ À LA VIE**

Bibliographie

- 1 – American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43 (Suppl. 1):S98-S110.
- 2 – https://www.sgdssed.ch/fileadmin/user_upload/6_Diabetologie/61_Empfehlungen_Facharzt/2020_Swiss_Recomm_Medis_EN_def.pdf

Enfin, vivre correctement avec une maladie chronique c'est se projeter dans un avenir serein, c'est accepter ses contraintes pour construire (se construire?) un futur. Et y penser. Car chacun d'entre nous se construit un futur sans y penser, sans projeter sa propre vulnérabilité physique sur ses proches ou son entourage. La vie, la carrière professionnelle, le couple, l'arrivée d'un enfant dans la famille: tout cela est finalement usuellement assez spontané. Mais le diabète, surtout s'il est dépendant de l'insuline, est la pathologie qui enlève le plus de spontanéité à la vie. Comment partir sur un coup de tête sans ses insulines et sa réserve de capteur? Comment faire la fête jusqu'au bout de la nuit sans craindre une hypoglycémie? Comment penser garder encore nos petits enfants dans dix ans quand les sites de santé connectée nous alarment sans cesse sur les risques encourus par l'hyperglycémie chronique? Alors, bien sûr, le diabète peut avoir un retentissement sur les affects; les contraintes qu'il impose

peuvent limiter la compliance au traitement et un cercle vicieux peut alors s'installer, avec une baisse de l'efficacité thérapeutique, une augmentation du risque des complications chroniques et un nouvel impact sur la psychologie de notre patient.

En ces temps mouvementés de pandémie due au coronavirus, nos patients diabétiques expérimentent la révélation de leur fragilité: ils sont «étiquetés» à risque. Quand nous avons peur pour nos aînés, ils ont peur pour eux et l'avenir de leurs enfants. Quand nous raisonnons en termes de santé publique, ils sont à l'aube de révéler leur santé personnelle à leurs collègues pour aménager leurs postes et se protéger. Dans notre prise en charge globale, c'est le moment de les rassurer si le diabète est bien équilibré ou de les motiver pour une prise en charge plus intensive lors de cette période si particulière de retour à domicile, avec éventuellement, enfin, du temps pour prendre soin de soi

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 1197-9

La NASH: une complication moins connue mais importante du diabète

K. Gariani et F. R. Jornayvaz

La stéatohépatite non alcoolique (Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH) est l'affection hépatique chronique la plus fréquente; elle est associée au diabète de type 2 dans près de 60% des cas. Sa physiopathologie est complexe: elle est caractérisée par l'accumulation de lipides intrahépatocytaires et le développement d'inflammation et de fibrose. Son diagnostic repose sur les résultats de l'imagerie et des tests sanguins, afin d'exclure d'autres causes d'atteinte hépatique. En cas de doute, la biopsie hépatique représente le gold-standard. Il n'y a à l'heure actuelle pas de traitement spécifique disponible, mais de nombreuses molécules vont prochainement arriver sur le marché. Il est donc important de rechercher activement la NASH chez les patients diabétiques de type 2, afin notamment d'éviter la progression vers la cirrhose.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1206-9

Diabète sucré: impact des affects sur les compétences d'autogestion

M. Dos Santos Mamed, M. Castellsague, L. Perrenoud, G. Coppin et G. Gastaldi

L'autogestion du diabète sucré (AGDM) est un processus basé sur une série d'apprentissages complexes. La conceptualisation du rôle des dimensions affectives qui sous-tendent et structurent ce processus permet d'appréhender différemment le vécu des patients avec un diabète sucré. Une vignette clinique illustre l'intrication des dimensions affectives et cognitives et les possibles conséquences sur l'AGDM. La régulation des émotions s'avère être un des facteurs déterminants de l'AGDM, tout comme l'accès à des dispositifs d'éducation thérapeutique du patient (ETP). La prise en compte du rôle respectif des dimensions émotionnelles, des nouvelles technologies et des avancées thérapeutiques sur l'AGDM est à considérer pour développer des dispositifs d'ETP performants.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1210-3

Adhésion thérapeutique et collaboration médecin-pharmacien. L'exemple du patient avec néphropathie diabétique

M. Schneider, C. Bandiera, J. Dotta-Celio et A. Zanchi

La polypharmacie concerne de nombreux patients avec une maladie chronique. Elle est appropriée lorsque chaque médicament a été prescrit dans un but thérapeutique spécifique discuté avec un patient motivé et capable de gérer ses médicaments. Elle peut cependant être inappropriée lorsque le traitement devient trop complexe pour une personne fragile. Le risque est une non-adhésion au traitement, dont découle souvent une intensification de la thérapie en raison d'objectifs thérapeutiques non atteints. La collaboration médecin-pharmacien est donc primordiale pour l'accompagnement éducatif du patient complexe dans la gestion de ses médicaments. Dans cet article, nous revoyons les études examinant l'adhésion thérapeutique chez le patient diabétique avec une atteinte rénale lors d'une collaboration médecin-pharmacien.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1186-90

Quelle place pour les inhibiteurs de la DPP-4 en 2020?

V. Caironi, F. R. Jornayvaz et K. Gariani

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) représentent un traitement d'usage courant pour le diabète de type 2. Leur action permet une amélioration du contrôle glycémique via l'effet incrétine. Cette classe de médicaments est généralement bien tolérée et caractérisée par un bon profil de sécurité avec un faible risque d'hypoglycémie associé à son utilisation. Toutefois, l'efficacité des iDPP-4 dans le contrôle glycémique est relativement modérée et ils n'offrent pas de bénéfices en termes de protection cardiovasculaire ou rénale. Bien que le profil de sécurité semble bon, certains iDPP-4 doivent être évités chez les patients à haut risque d'insuffisance cardiaque. Il existe aussi un risque de pancréatite. Cet article donne une vue d'ensemble de l'utilisation et la place de ce traitement en 2020.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1200-5

Diabète post-transplantation rénale: le point de vue du diabétologue

A. Pauchet, N. Schwotzer, F. Lamine, N. Perrottet, A. Zanchi, D. Golshayan et A. Wojtusciszyn

Le diabète post-transplantation (PTDM) expose le patient à une morbidité accrue (cardiovasculaire, infectieuse ou dysfonction précoce du greffon), ainsi qu'à un risque de décès prématuré. La reconnaissance des facteurs de risque est primordiale pour une prise en charge précoce et individualisée. La prise en charge d'un PTDM d'apparition progressive recourt à l'utilisation d'anti-diabétiques oraux (metformine ou inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4) ou aux agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 dont l'effet pondéral et néphroprotecteur semble idéal dans ce contexte. Un diabète cortico-induit ou, plus rare, une acidocétose aiguë seront traités par une insulinothérapie précoce. À long terme, l'objectif reste d'intégrer le traitement du PTDM dans une prise en charge plus globale ciblant la réduction du risque cardiovasculaire de ces patients transplantés fragiles.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1191-6

Traitement par pompe à insuline: pour qui et comment le mettre en place en ambulatoire?

R. Mbundu Ilunga, C. Camponovo, O. le Dizès et A. Wojtusciszyn

L'insulinothérapie par pompe existe depuis plus de 40 ans et permet une délivrance plus flexible de l'insuline. À ce jour, près de 25% des patients diabétiques de type 1 ont choisi cette option thérapeutique. Depuis quelques années, elle est aussi proposée aux patients diabétiques de type 2 insulino-requérants. Le choix de la pompe à insuline repose sur son indication, la préférence du patient, son style de vie et ses connaissances de la maladie. Un risque de survenue d'acidocétose en cas d'interruption de la délivrance d'insuline existe. Sa mise en place nécessite donc une équipe de soins interdisciplinaire spécialisée et disponible en cas d'urgence.

Quelle place pour les inhibiteurs de la DPP-4 en 2020?

Drs VERDIANA CAIRONI^a, FRANÇOIS R. JORNAYVAZ^a et KARIM GARIANI^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1186-90

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) représentent un traitement d'usage courant pour le diabète de type 2. Leur action permet une amélioration du contrôle glycémique via l'effet incrétine. Cette classe de médicaments est généralement bien tolérée et caractérisée par un bon profil de sécurité avec un faible risque d'hypoglycémie associé à son utilisation. Toutefois, l'efficacité des iDPP-4 dans le contrôle glycémique est relativement modérée et ils n'offrent pas de bénéfices en termes de protection cardiovasculaire ou rénale. Bien que le profil de sécurité semble bon, certains iDPP-4 doivent être évités chez les patients à haut risque d'insuffisance cardiaque. Il existe aussi un risque de pancréatite. Cet article donne une vue d'ensemble de l'utilisation et la place de ce traitement en 2020.

Still a role for DPP-4 inhibitors in 2020?

DPP-4 inhibitors are a well-established treatment for type 2 diabetes. They act by improving glycemic control through the incretin system. This class of molecules are well-tolerated and are associated with a low risk of hypoglycemia. Yet, their efficacy in glycemic control is rather moderate and they don't offer a benefit in terms of cardiovascular or renal protection. Even if they have a good safety profile, it is important to pay attention to the risk of cardiac failure and pancreatitis. This article provides an overview of the use of DPP-4 inhibitors in 2020.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4), ou gliptines, sont une classe d'antidiabétiques oraux disponibles en Suisse depuis 2007. Ils permettent une amélioration du contrôle glycémique par le biais d'une augmentation des concentrations des hormones incrétines dont principalement le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Les hormones incrétines telles que le GLP-1 sont sécrétées par les cellules L intestinales en réponse à l'ingestion d'hydrates de carbone et induisent une sécrétion d'insuline, une diminution de la sécrétion de glucagon et un ralentissement de la vidange gastrique. L'enzyme DPP-4 a pour effets une hydrolyse rapide des incrétines et une transformation en molécules inactives. Son inhibition permet donc une augmentation des concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1.^{1,2} De par leur action *via* l'effet incrétine, les iDPP-4 ont un effet insulino-sécréteur glucose-dépendant et, contrairement aux sulfonurées, n'ont pas d'action en cas de normoglycémie. Par conséquent, leur utilisation n'est pas associée à un risque accru d'hypoglycémie. L'utilisation des iDPP-4

permet une réduction des glycémies à jeun et postprandiales ainsi qu'une baisse de la concentration de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}).^{3,4} Les iDPP-4 n'induisent pas de sentiment de satiété, ni de ralentissement de la vidange gastrique, contrairement aux agonistes du récepteur du GLP-1 (AR GLP-1), cela en lien avec une augmentation nettement moins importante des taux circulants de GLP-1 qu'avec les AR GLP-1.⁵

INHIBITEURS DE LA DPP-4 DISPONIBLES EN SUISSE

Nous avons actuellement à disposition en Suisse au total cinq molécules différentes au sein de la classe thérapeutique des iDPP-4: sitagliptine, saxagliptine, linagliptine, alogliptine et vildagliptine. La vildagliptine et la sitagliptine ont été les premiers iDPP-4 à recevoir l'approbation pour la mise sur le marché par l'European Medicines Agency (EMA) en 2007, suivies par la saxagliptine en 2009, la linagliptine en 2011 et l'alogliptine en 2013.

Le **tableau 1** résume les différentes gliptines disponibles en Suisse, les combinaisons à doses fixes avec les autres antidiabétiques oraux (metformine, metformine XR et inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)) et les ajustements de dosage à faire en cas d'insuffisance rénale.

Il s'agit d'une classe de médicaments qui nécessite une prise orale une fois par jour, sauf la vildagliptine qui, en cas de fonction rénale normale ou d'insuffisance rénale légère (jusqu'à un DFGe > 60 ml/min/1,73 m²), doit être prise deux fois par jour.

EFFETS SUR LE CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

Les gliptines permettent une réduction des valeurs d'HbA_{1c} entre 0,5 et 1,0%. Elles semblent être moins efficaces sur la réduction de l'HbA_{1c} par rapport à la metformine, les sulfonurées, les iSGLT2 ou les AR GLP-1. Il faut souligner qu'il s'agit de données obtenues à l'aide de comparaisons souvent indirectes dans la littérature et qu'il faut aussi tenir compte d'autres facteurs comme l'HbA_{1c} de départ (plus elle est élevée et plus la réduction est importante).⁶⁻⁸

EFFETS CARDIOVASCULAIRES

Concernant l'aspect cardiovasculaire (CV), quatre grandes études prospectives ont évalué la sécurité CV des iDPP-4 (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS et CARMELINA) (**tableau 2**).⁹⁻¹² Les iDPP-4 présentent un effet CV neutre chez les patients à haut risque ou avec atteinte CV déjà établie,

^aService d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et éducation thérapeutique du patient, HUG, 1205 Genève



Photo d'agence. Représentation par un mannequin.

FreeStyle Libre 2 : AVERTIR. SCANNER. AGIR.

Disponible
maintenant
avec des alarmes
de glucose
optionnelles^{1,2}

LIBERTÉ DE RÊVER

SANS PIQÛRE³⁻⁵



Le système de mesure basé sur le capteur mesure et enregistre **automatiquement les valeurs du glucose jour et nuit pendant 14 jours maximum**



Grâce au **capteur calibré en usine**, aucun calibrage à l'aide de piqûre au doigt n'est nécessaire^{3,4}



Disponible dès maintenant avec des **alarmes optionnelles^{1,2}** en cas de valeur trop basse ou trop élevée de glucose



FreeStyle
Libre 2

Télécharger dans
l'App Store

DISPONIBLE SUR
Google Play

Rendez-vous sur
www.FreeStyleLibre.ch



life. to the fullest.

Abbott

1. Les alarmes sont désactivées de manière standard et doivent être activées. 2. L'appli FreeStyle LibreLink ne peut émettre des alarmes que si le capteur n'a pas été démarré avec le lecteur au préalable. Si vous utilisez simultanément l'appli FreeStyle LibreLink et le lecteur FreeStyle Libre 2, le capteur doit être scanné en premier avec le lecteur FreeStyle Libre 2. Dans ce cas, seul le lecteur FreeStyle Libre 2 peut émettre les alarmes. 3. La mise en place d'un capteur implique l'introduction du filament du capteur sous la peau. Le capteur peut être porté pendant 14 jours maximum. 4. Un contrôle supplémentaire des niveaux glycémiques par un lecteur de glycémie sanguine est nécessaire en cas de variation rapide du taux de glucose, car les niveaux glycémiques mesurés dans le liquide interstitiel ne reflète pas toujours exactement le taux sanguin, ou si le système indique une hypoglycémie ou l'imminence d'une hypoglycémie, ou en cas de non-concordance des symptômes avec la lecture faite par le système. 5. Pickup, John C, et al. Diabetes Care 2015; 38: 544-550.

FreeStyle, Libre et les marques apparentées sont des marques commerciales d'Abbott Diabetes Care, Inc. dans plusieurs pays. Les autres noms de marque sont la propriété des fabricants respectifs. Apple et le logo d'Apple sont des marques déposées de Apple Inc. dont le siège est aux U.S.A. et dans d'autres pays. App Store est une marque de commerce et de service déposée par Apple Inc. I Google Play ainsi que son logo sont des marques déposées de Google Inc.

© 2020 Abbott | ADC-19422 v1.0 | CH-FR | 02.2020

TABLEAU 1

Gliptines commercialisées en Suisse

Adaptation en cas d'insuffisance rénale, formulations combinées.

DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; SGLT2: sodium-glucose de type 2.

Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Nom commercial	Dosages disponibles	Adaptation fonction rénale	Combinaison avec la metformine	Combinaison avec un inhibiteur du SGLT2 (gliflozines)
Sitagliptine	Januvia	25, 50 et 100 mg	- DFGe > 60: 50-100 mg/j - DFGe 30-45: 50 mg/j - DFGe < 30: 25 mg/j	+ metformine (Janumet) + metformine retard (Janumet XR)	+ ertugliflozine (Steglujan)
Saxagliptine	Onglyza	2,5 et 5 mg	- DFGe > 60: 5 mg/j - DFGe < 45: 2,5 mg/j - non indiqué si dialyse	+ metformine retard (Kombiglyze XR)	+ dapagliflozine (Qtern)
Linagliptine	Trajenta	5 mg	Pas d'ajustement nécessaire	+ metformine (Jentadueto)	+ empagliflozine (Glyxambi)
Alogliptine	Vipidia	6,5, 12,5 et 25 mg	- DFGe > 60: 25 mg/j - DFGe 60-30: 12,5 mg/j - DFGe < 30: 6,25 mg/j	+ metformine (Vipdomet)	
Vildagliptine	Galvus	50 mg	- DFGe ≥ 50: 50 mg 2x/j - DFGe < 50: 50 mg 1x/j	+ metformine (Galvumet)	

TABLEAU 2

Effets cardiovasculaires des iDPP-4

CV: cardiovasculaire; IC: IC à 95%; MACE: effets indésirables cardiovasculaires majeurs; * Upper Boundary of the One-Side Repeated Confidence Interval

Étude	Molécule	Durée du suivi	Nombre de patients	Critères de jugement CV	Événements CV, groupe traité vs placebo	Hospitalisations pour insuffisance cardiaque
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptine	24 mois	16 492	MACE (3 points): • Décès CV • Infarctus du myocarde non mortel • AVC non mortel	7,3% groupe saxagliptine vs 7,2% groupe placebo (HR: 1,00; IC: 0,89-1,12)	RISQUE AUGMENTÉ: 3,5% groupe saxagliptine vs 2,8% groupe placebo (HR: 1,27; IC: 1,07-1,51)
EXAMINE	Alogliptine	18 mois	5380	MACE (3 points): • Décès CV • Infarctus du myocarde non mortel • AVC non mortel	11,3% groupe alogliptine vs 11,8% groupe placebo (HR: 0,96; IC: 1,16*)	RISQUE AUGMENTÉ (analyse a posteriori (post hoc)): 3,9% groupe alogliptine vs 3,3% groupe placebo (HR: 1,19; IC: 0,90-1,58)
TECOS	Sitagliptine	36 mois	14 735	MACE (4 points): • Décès CV • Infarctus du myocarde non mortel • AVC non mortel • Hospitalisation pour angor instable	11,4% groupe sitagliptine vs 11,6% groupe placebo (HR: 0,98; IC: 0,89-1,08)	Non
CARMELINA	Linagliptine	36 mois	6991	MACE (3 points): • Décès CV • Infarctus du myocarde non mortel • AVC non mortel	12,4% groupe linagliptine vs 12,1% groupe placebo (HR: 1,02; IC: 0,89-1,17)	Non
CAROLINA	Linagliptine vs glimépiride	6,3 ans	6042	MACE (3 points): • Décès CV • Infarctus du myocarde non mortel • AVC non mortel	11,8% groupe linagliptine vs 12% groupe glimépiride (HR: 0,98; IC: 0,84-1,14)	Non

mais deux d'entre eux semblent néanmoins associés à un possible risque augmenté d'hospitalisation pour décompensation cardiaque.⁹ La FDA a d'ailleurs publié une alerte sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sur la notice de la saxagliptine et de l'alogliptine. En pratique, il est donc préférable d'éviter cette classe thérapeutique chez les patients à haut risque d'insuffisance cardiaque ou avec une insuffisance cardiaque connue et par conséquent de favoriser les iSGLT2 qui, eux, présentent un bénéfice de classe sur la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.¹³ L'étude de sécurité cardiovasculaire CAROLINA a comparé la linagliptine à une sulfonyleurée, le glimépiride, chez une population de diabétiques de type 2 avec un haut risque CV ou avec une maladie CV déjà établie. Cette étude a permis de montrer la non-infériorité de la linagliptine par rapport au glimépiride

sur le plan CV.¹⁴ Cependant, une étude de registre avait analysé la mortalité CV et le risque CV associés à différentes sulfonyleurées et les données montrent que le glimépiride par rapport à la metformine, médicament considéré comme neutre sur le plan CV, augmenterait le risque de décès CV et de décès secondaire à un infarctus du myocarde ou à un AVC (HR: 1,29; IC 95%: 1,20-1,39 pour les patients sans antécédents CV et HR: 1,22; IC 95%: 1,30-1,46 pour les patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde).¹⁵ Ainsi, les résultats de CAROLINA, au vu de cette étude de registre, qui présente bien entendu des limitations, sont cependant surprenants: compte tenu des données de la littérature comparant la sécurité CV d'un iDPP-4 et d'une sulfonyleurée, on se serait éventuellement attendu à une supériorité de la linagliptine sur le glimépiride dans l'étude CAROLINA, ce qui n'a pas été le cas.^{16,17}

Il faut souligner que les études de sécurité CV citées ont été effectuées sur des populations à haut risque et sont des études de relativement brève durée.

Sur le plan des facteurs de risque CV, l'effet sur le profil lipidique est plutôt neutre avec une discrète tendance à une réduction des triglycérides. L'effet des gliptines sur une éventuelle réduction de la pression artérielle semble également très discret, voire neutre.¹⁶ Contrairement à d'autres classes de traitements antidiabétiques, les iDPP-4 possèdent un effet neutre sur le poids corporel.¹⁸ Cela présente à la fois un avantage chez les patients jugés fragiles, pour lesquels une perte pondérale est à éviter afin notamment de limiter la perte musculaire, mais constitue un désavantage chez les patients en surpoids ou obèses en raison de l'absence de réduction pondérale escomptée.

SÉCURITÉ RÉNALE

Les iDPP-4 sont également efficaces sur la réduction de l'HbA_{1c} chez les patients avec une maladie rénale chronique. La linagliptine est éliminée quasi exclusivement par voie entéro-hépatique et par conséquent il n'est pas nécessaire d'ajuster sa posologie en cas d'insuffisance rénale.³ Pour l'alogliptine, la saxagliptine, la vildagliptine et la sitagliptine, une adaptation du dosage est nécessaire selon le degré d'insuffisance rénale (**tableau 1**).

Les effets rénaux des iDPP-4 ont été évalués au sein des études CV déjà mentionnées. Il semble que les iDPP-4 réduisent la progression de l'albuminurie, mais n'offrent pas de protection sur le déclin du taux de filtration glomérulaire, contrairement à d'autres classes thérapeutiques telles que les iSGLT2.

EFFETS SECONDAIRES

Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie dans les études sur la vildagliptine et la sitagliptine en monothérapie reste bas avec un risque d'hypoglycémie similaire au groupe placebo (en absence de traitement concomitant par insuline ou sulfonylurée).^{18,19}

Les iDPP-4 sont considérés comme des médicaments avec un bon profil de sécurité et généralement bien tolérés. La fréquence des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables est similaire à celle observée sous placebo. Les céphalées sont l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté (mais pas significativement plus que sous placebo). Les iDPP-4 ne présentent à ce jour pas d'interactions médicamenteuses significatives mises en évidence avec d'autres classes thérapeutiques. Cela représente un avantage chez des patients sous polypharmacothérapie.¹⁸

L'enzyme DPP-4 possédant un effet immunomodulateur, son inhibition par les gliptines pourrait expliquer des effets secondaires décrits comme les infections des voies respiratoires supérieures ou les infections urinaires. Toujours en lien avec son rôle dans l'immunité, les iDPP-4 semblent augmenter le risque de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de pemphigoïde bulleuse.^{3,20,21}

Les iDPP-4 peuvent également être associés à des douleurs articulaires ou à une toxicité musculaire se manifestant sous la forme de faiblesse, de douleurs ou de spasmes musculaires. En 2015, la FDA avait d'ailleurs émis une alerte de sécurité à ce propos.

Il convient d'être attentif à l'association des iDPP-4 avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Cette combinaison thérapeutique est associée à un risque augmenté d'angioedème *via* une augmentation des taux de bradykinines.¹⁸

L'association entre le risque de pancréatite aiguë et la prise d'iDPP-4 reste débattue au vu de données épidémiologiques indiquant un risque faible ou absent selon les études. Néanmoins, il est préférable de stopper les iDPP-4 en cas d'épisode de pancréatite et d'éviter leur introduction en cas d'antécédent de pancréatite.²²

Il faut rappeler que les patients sous traitement d'iDPP-4 ou d'AR GLP-1 montrent dans environ 20% des cas une augmentation de l'amylase et/ou de la lipase, sans signes de pancréatite clinique.²³ À noter qu'il n'est pas recommandé de contrôler les enzymes pancréatiques en routine en l'absence de signes cliniques de pancréatite, car cela peut entraîner un surdiagnostic de cas de pancréatite. Il convient d'envisager un diagnostic de pancréatite aiguë en cas d'élévation des enzymes pancréatiques à trois fois la norme associée à une symptomatologie compatible avec cette affection.^{24,25}

UTILISATION ET COMBINAISONS

En cas de cible glycémique non atteinte après mise en place des mesures hygiéno-diététiques puis d'un traitement par metformine, nous disposons actuellement de plusieurs options thérapeutiques, à savoir les iSGLT2, les AR GLP-1 ou les iDPP-4, bien que les sulfonylurées et l'insuline restent une option. En cas de présence de pathologie CV ou rénale, il convient de privilégier les iSGLT2 et les AR GLP-1. Les iDPP-4 pourraient être prescrits après la metformine chez des patients sans atteinte CV ou rénale ou non considérés à haut risque CV.²⁶ Les iDPP-4 ont certainement une place privilégiée chez les patients âgés considérés comme fragiles et indemnes d'atteinte cardiorénale connue. Les iDPP-4 peuvent également être prescrits après la metformine auprès des patients plus jeunes sans atteinte cardiorénale chez qui l'on souhaite une réduction de l'HbA_{1c} de 0,5 à 1,0% pour atteindre la cible souhaitée. Les iDPP-4 peuvent être également prescrits chez les patients déjà sous metformine et iSGLT2 à nouveau dans un but de baisse d'HbA_{1c} autour de 0,5%.

En pratique, il existe des comprimés combinés avec la metformine ou la metformine sous forme retard (XR) avec les cinq iDPP-4. À noter qu'en Suisse, la metformine XR n'est disponible que sous forme d'association avec les iDPP-4 ou les iSGLT2 et non sous forme seule. L'association de metformine XR avec un iDPP-4 présente un avantage en termes de compliance, avec la nécessité d'une prise quotidienne d'un seul comprimé. Nous disposons actuellement de trois différents comprimés associant un iDPP-4 à un iSGLT2, la linagliptine avec l'empagliflozine (Glyxambi), la saxagliptine avec la

dapagliflozine (Qtern) et la sitagliptine avec l'ertugliflozine (Steglujan). Cette association présente un avantage théorique physiopathologique, car les iSGLT2 semblent augmenter les taux de glucagon et ce phénomène pourrait donc être contre-carré par les iDPP-4. En revanche, l'association d'un iDPP-4 avec un AR GLP-1 ne fait pas de sens, car ces deux classes thérapeutiques agissent sur la même voie, à savoir l'effet incrétine, et n'ont donc pas d'effet additif sur le contrôle glycémique avec toutefois un risque d'effets secondaires, notamment digestifs, augmentés en cas d'association.²⁷

CONCLUSION

La metformine constitue le premier pilier pharmacologique du traitement du diabète de type 2 en absence de contre-indications, après les mesures hygiéno-diététiques qu'il convient de toujours favoriser. Les iDPP-4 peuvent être un choix de seconde ligne intéressant chez les patients indemnes d'atteinte cardiorénale et chez qui une baisse de l'HbA1c modérée est souhaitée, sans risque d'hypoglycémie, tels que les patients fragiles et/ou âgés. Les iDPP-4 sont des molécules généralement bien tolérées avec peu d'effets secondaires, faciles d'utilisation et qui peuvent être poursuivies même en cas d'insuffisance rénale avancée. Chez les patients à haut risque CV ou avec une maladie CV et/ou rénale avérée ou avec une surcharge

pondérale/obésité, il convient de favoriser les molécules de type iSGLT2 et AR GLP-1, les iDPP-4 n'ayant pas montré de bénéfices dans ces situations. D'ailleurs, même en prévention primaire, il pourrait être judicieux d'ajouter un antidiabétique ayant des bénéfices, ne serait-ce que sur la perte de poids, après la metformine et avant les iDPP-4.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) sont des antidiabétiques oraux faciles d'utilisation et associés à relative-ment peu d'effets secondaires
- L'impact des iDPP-4 sur la glycémie reste modeste avec une réduction de l'HbA1c autour de 0,5 à 1,0% en moyenne
- Ils sont à considérer après les mesures hygiéno-diététiques et la metformine chez les patients indemnes d'atteinte cardiaque ou rénale
- En cas de maladie cardiorénale, il faut privilégier un traitement de seconde ligne par iSGLT2 ou AR GLP-1

1 **Deacon CF. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl 1):34-46.
 2 Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2011;2:101-21.
 3 **Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr Rev* 2014;35:992-1019.
 4 Åhrén B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical implications. *Diabetes Care* 2007;30:1344-50.
 5 Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127-36.
 6 Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2019;56:605-17.
 7 Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors: meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients. *Endocrine* 2014;46:43-51.
 8 Scheen AJ. Reduction in HbA1c with SGLT2 inhibitors vs. DPP-4 inhibitors as

add-ons to metformin monotherapy according to baseline HbA1c: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab* 2020;Jan 30. pii: S1262-3636(20)30017-3. doi: 10.1016/j.diabet.2020.01.002.
 9 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
 10 White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
 11 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
 12 Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
 13 Scheen AJ. Cardiovascular Effects of New Oral Glucose-Lowering Agents: DPP-4 and SGLT-2 Inhibitors. *Circ Res* 2018;122:1439-59.
 14 Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; epub ahead of

print.
 15 Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8.
 16 Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012;29:14-25.
 17 *Scheen AJ. Sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de la DPP-4 comparée à celle des sulfamides hypoglycémisants. *Rev Med Suisse* 2018;14:1468-72.
 18 *Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:389.
 19 *Scheen AJ. The safety of gliptins: updated data in 2018. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:387-405.
 20 Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018;360:k872.
 21 Schaffer C, Buclin T, Jornayvaz FR, et al. Use of Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors and Bullous Pemphigoid. *Dermatology* 2017;233:401-3.
 22 Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:1061-72.
 23 Lando HM, Alattar M, Dua AP. Elevated amylase and lipase levels in patients using glucagonlike peptide-1 receptor agonists or dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in the outpatient setting. *Endocr Pract* 2012;18:472-7.
 24 Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:292-9.
 25 Malloy J, Gurney K, Shan K, Yan P, Chen S. Increased variability and abnormalities in pancreatic enzyme concentrations in otherwise asymptomatic subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:419-24.
 26 Paquot N, Scheen AJ. Inhibiteur de la DPP-4 ou des SGLT2 après échec de la metformine seule dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2017;13:1410-5.
 27 Nauck MA, Kahle M, Baranov O, Deacon CF, Holst JJ. Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:200-7.

* à lire

** à lire absolument

Traitement par pompe à insuline: pour qui et comment le mettre en place en ambulatoire?

Dr RICHARD MBUNDU ILUNGA^a, Dr CHIARA CAMPONOVO^a, OLIVIER LE DIZÈS^a et Pr ANNE WOJTUSCISZYN^{a,b}

Rev Med Suisse 2020; 16: 1191-6

L'insulinothérapie par pompe existe depuis plus de 40 ans et permet une délivrance plus flexible de l'insuline. À ce jour, près de 25% des patients diabétiques de type 1 ont choisi cette option thérapeutique. Depuis quelques années, elle est aussi proposée aux patients diabétiques de type 2 insulino-requérants. Le choix de la pompe à insuline repose sur son indication, la préférence du patient, son style de vie et ses connaissances de la maladie. Un risque de survenue d'acidocétose en cas d'interruption de la délivrance d'insuline existe. Sa mise en place nécessite donc une équipe de soins interdisciplinaire spécialisée et disponible en cas d'urgence.

Insulin pump treatment: For whom and how to set it up on an outpatient?

Pump therapy has existed for over 40 years and provides a more flexible delivery of insulin. To date, almost 25% of type 1 diabetic patients have chosen this therapeutic option. In recent years, it has also been offered to patients with type 2 insulin-requiring diabetes. The choice of insulin pump is based on its indication, the patient's preference, lifestyle and knowledge of the disease. A risk of developing ketoacidosis in case of interruption of insulin delivery exists. Its implementation therefore requires a specialized interdisciplinary care team available in case of emergency.

INTRODUCTION

L'insulinothérapie sous-cutanée en continu par pompe à insuline (*continuous subcutaneous insulin infusion* (CSII)) progresse et devient la méthode de choix pour près d'un quart des patients diabétiques de type 1 (DT1) actuellement. Au cours des années 2000, la supériorité sur l'HbA1c et les hypoglycémies du traitement par CSII a été démontrée par rapport aux injections multiples (*multiple daily injections* (MDI)) par basal-bolus utilisant la *neutral protamine hagedorn* (NPH).¹⁻⁴ En revanche, après la commercialisation des analogues de l'insuline rapide et lente, les études ultérieures comparant CSII et MDI «tout analogue» ont donné des résultats plus contradictoires: la supériorité sur l'HbA1c ou sur les hypoglycémies n'est pas toujours retrouvée, mais le gain sur la

variabilité glycémique ou la qualité de vie persiste.^{5,6} À l'ère de l'autosurveillance par enregistrement glycémique continu (MCG), l'étude COMISAIR a démontré une amélioration de l'HbA1c après trois ans de traitement par CSII + MCG versus MDI + MCG. L'impact sur la variabilité glycémique et la baisse du temps passé en hypoglycémie sont toujours présents en cas d'autosurveillance «classique».⁷ En 2010, l'utilisation des pompes à insuline chez les diabétiques de type 1 était autour de 20% des patients en Suisse.⁸ L'évolution du marché, avec l'arrivée des pompes patch et des pompes à insuline en boucle fermée hybride, a fait évoluer l'intérêt des patients et des soignants pour ce mode de traitement. Dans les équipes expérimentées, avec forte prévalence d'enfants et d'adultes jeunes, une augmentation de 50 à 68% de leur utilisation entre 2010 et 2018 a été notée.⁹ Il semble donc important de préciser les modalités de mise en place d'un tel traitement ainsi que les règles de sécurité à respecter pour en assurer le succès.

QU'EST-CE QU'UN TRAITEMENT PAR POMPE?

Un traitement par pompe consiste à administrer de l'insuline à l'aide d'un dispositif portable programmable pour fournir en continu de l'insuline à action rapide *via* un set de perfusion inséré par voie sous-cutanée. L'insuline utilisée est de l'insuline rapide sous forme de débit basal d'insuline en UI/h (qui remplace l'insuline basale, «lente»), et de bolus qui peuvent être administrés sous différentes formes:

- *Bolus standard* (libération immédiate d'insuline rapide et qui équivaut à l'injection d'insuline rapide par stylo).
- *Bolus carré* (libération prolongée de l'insuline sur une période définie pour un repas gras ou prolongé, ou en cas d'absorption ralentie lors de gastroparésie par exemple).
- *Bolus duo* (combinaison de bolus standard et carré, utilisés en cas de différence importante des index glycémiques du repas ou de consommation d'aliments gras ralentissant l'absorption d'une partie des glucides).

La plupart des pompes intègrent un *calculateur de bolus*, utilisant les ratios insuliniques, le facteur de sensibilité à l'insuline (prédéfinis par une éducation à l'insulinothérapie fonctionnelle) et l'insuline encore active si un bolus a été réalisé précédemment.

En pratique, la CSII permet de réduire le nombre de «piqûres» par rapport au basal-bolus (MDI) avec une seule pose de cathéter tous les trois jours, et la possibilité de compléter une injection ou de réaliser un correctif *via* ce même cathéter.

^aService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne,

^bService d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, Centre hospitalier universitaire de Montpellier, 191 avenue du Doyen-Giraud, 34295 Montpellier
richard.mbundu-ilunga@chuv.ch | chiara.camponovo@chuv.ch
olivier.le-dizes@chuv.ch | anne.wojtusciszyn@chuv.ch

INDICATIONS À UN TRAITEMENT PAR POMPE À INSULINE

Idéalement, ce mode de traitement pourrait être proposé comme *standard of care* chez tout DT1. Cependant, le port du dispositif 24 heures sur 24 reste parfois difficile à accepter et le choix du patient reste prépondérant. En Suisse, le surcoût souvent avancé comme limite à l'accessibilité du traitement n'est pas un vrai problème: les franchises sont souvent déjà largement dépassées par le coût annuel des insulines. Selon les sociétés savantes et l'univers économique dans lequel elles édictent leurs recommandations, les indications du traitement par pompe à insuline peuvent varier (**tableau 1**).

Il y a des prérequis indispensables pour la CSII: le patient doit accepter de porter en permanence un appareil sur soi et de réaliser une autosurveillance glycémique régulière. En cas d'hyperglycémie persistante, la gestion du risque d'acidocétose en cas d'interruption de l'apport en insuline (pas de «réserve sous-cutanée» car infusion d'insuline rapide uniquement) doit être enseignée et acquise par le patient. Enfin, l'hygiène corporelle est indispensable pour minimiser le risque – bien que minime – d'infection au point d'injection. Certaines situations sont à considérer comme des contre-indications absolues à la mise sous CSII:

- Une maladie psychiatrique sévère ou des troubles mnésiques importants (défaut d'autosurveillance).
- Une rétinopathie ischémique sévère ou une rétinopathie proliférative (risque d'aggravation par l'amélioration trop rapide de la glycémie).

- Une exposition quotidienne à des champs magnétiques intenses (risque de surdébit d'insuline).

La présence d'un handicap visuel ou moteur important est une contre-indication relative et peut être outrepassée à l'aide d'un proche aidant. Lors de pratique de sports violents (risque d'arracher le cathéter, de casser la pompe) ou d'exposition à des températures extrêmes, les conditions de sécurité de la pompe ne sont pas garanties et un retrait temporaire avec relais pour basal-bolus devrait être envisagé.

QUELLE POMPE POUR QUEL PATIENT?

Avant passage sous CSII, le patient rencontre l'équipe soignante interdisciplinaire pour discuter des avantages et inconvénients de la pompe. Il passera en revue les types de pompes disponibles afin de choisir le modèle qui répond le mieux à ses besoins (**tableau 2**). L'équipe soignante doit s'assurer que le modèle choisi convient aux besoins spécifiques du patient. Les patients insulino-résistants ou avec un *diabète de type 2* (DT2) se verront proposer une pompe avec gros réservoir. Les pompes avec petit réservoir et incréments de débit fins seront plutôt réservées aux enfants et aux patients très sensibles à l'insuline. Les pompes patch seront proposées à ceux qui veulent être discrets. Les patients moins technophiles seront orientés vers des pompes avec une maniabilité intuitive (menu composé par des icônes par exemple). L'équipe doit également convenir des objectifs précis qui détermineront le succès du dispositif (réduction de

TABLEAU 1

Indications à la pompe à insuline selon différentes sociétés savantes

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SFD: Société francophone du diabète; DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; ODG: Österreichische Diabetes Gesellschaft; SID: Società Italiana di Diabetologia; MDI: injections multiples (multiple daily injections).

INDICATIONS	AACE (États-Unis)	NICE (Angleterre)	SFD (France)	DDG/ODG (Allemagne et Autriche)	SID (Italie)
HbA1c	HbA1c > 7% ou 53 mmol/mol, malgré un traitement intensifié par MDI	HbA1c > 8,5% avec MDI et une prise en soins interdisciplinaire	Échec de traitement par MDI intensifié	Contrôle glycémique insatisfaisant	HbA1c > cible malgré MDI intensif
Hypoglycémies	Hypoglycémies récurrentes, nocturnes ou non ressenties	Hypoglycémies invalidantes	Hypoglycémies sévères	Hypoglycémies fréquentes	Hypoglycémies graves, fréquentes ou non ressenties
Variabilité	Variabilité glycémique marquée	Variabilité glycémique marquée	Variabilité glycémique marquée	Habitude de vie irrégulière	
Grossesse	Projet de grossesse ou grossesse	Échec du MDI durant la grossesse	Désir de grossesse	Planification de grossesse ou grossesse	
Sensibilité	Sensibilité extrême à l'insuline	Sensibilité extrême ou résistance à l'insuline	Insulino-résistance avec doses d'insuline importantes chez le diabétique de type 2	Faible besoin d'insuline	
Allergie à l'insuline		Allergie à l'insuline	Allergie à l'insuline		
Besoins variables en basale	Phénomène de l'aube		Besoins variables d'insuline		
Besoins spécifiques aux bolus	Gastroparésie	Gastroparésie			
Complications secondaires du diabète	Neuropathie ou néphropathie précoce	Neuropathie diabétique périphérique	Présence de complications évolutives		
Autres situations spécifiques		Phobie des aiguilles, lipohypertrophies	Raison socioprofessionnelle		

TABLEAU 2 Pompes disponibles en Suisse: caractéristiques, avantages et inconvénientsLiMA: liste des moyens et appareils; CGM: *continuous glucose monitoring*.

Modèles	Avantages	Désavantages
Pompes patch, sans tubulure		
Insulet Omnipod	 - Petit format - Pas de tubulure - Télécommande fait office de lecteur de glycémie et de cétonémie (Omnipod) - Télécommande pour envoyer les bolus - Facilité de pose - Intuitivité du système Dash	- Coûts supérieurs à ceux de la LiMA - Pas de bolus possible sans télécommande (attention oublis) - Petit réservoir: à déconseiller aux insulino-résistants - Circuit de recyclage complexe
Insulet Dash		
Roche Accu-chek Solo	 - Petit format - Pas de tubulure - Cartouches préremplies - Bolus réalisables sans télécommande, en pressant le patch lui-même	Non étanche
Pompes avec tubulure et cathéter		
Roche Accu-chek Combo	 - Grande capacité du réservoir - Robustesse - Possibilité d'envoi des bolus par télécommande et sur pompe	- Programmation nécessitant de nombreuses validations - Déverrouillage demande une certaine dextérité
Roche Accu-chek Insight	 - Interface agréable - Petit format - Possibilité d'envoi des bolus par télécommande et sur pompe - Utilisation de cartouches préremplies	- Programmation nécessitant de nombreuses validations - Déverrouillage demande une certaine dextérité
Ypsomed Ypsopump	 - Utilisation simple, icônes - Utilisation de cartouches préremplies ou cartouche à remplir - Cathéter avec rotation à 360° possible	Calculateur de bolus non actif
Pompes avec tubulure, couplées avec capteur		
Medtronic 640G	 - Suspension de la délivrance d'insuline en cas de prévision d'hypoglycémie - Affichage courbes CGM sur écran - Couplage au lecteur glycémique possible - Robustesse	2 calibrations par glycémie capillaire par jour si couplage au capteur - Risques d'alarmes accrues - Coûts parfois supérieurs à la LiMA suivant les options de contrat prises - Poids pompe
Medtronic 670G	 - Suspension de la délivrance d'insuline en cas de prévision d'hypoglycémie - Adaptation du débit de base automatisée - Affichage courbes CGM sur écran - Couplage au lecteur glycémique possible - Robustesse	- Coûts supérieurs à la LiMA quelles que soient les options de contrat 2 à 4 calibrations par glycémie capillaire par jour si couplage au capteur - Risques d'alarmes accrues - Poids pompe - Nécessité de l'acquisition du comptage des glucides et du calcul des ratios insuliniques

l'HbA_{1c}, des hypoglycémies, impact sur le phénomène de l'aube). Ceux-ci doivent être clairement documentés.

Pompe et capteurs: un plus?

La réduction de l'HbA_{1c} de 0,9% chez des patients sous pompe insuline avec MCG (*sensor augmented pump* (SAP)) comparés aux patients sous pompe insuline et *self monitoring of blood glucose* (SMBG) démontre bien la plus-value apportée par la MCG chez le patient DT1.⁷ Les dispositifs de MCG étant

plus discrets que les pompes en elles-mêmes, il est actuellement rare de voir des patients sous pompe sans MCG.

Pompe couplée au capteur: un plus?

Plusieurs études ont démontré la supériorité des pompes couplées au MCG, avec délivrance d'insuline selon les valeurs de glucose enregistrées, soit avec système d'arrêt avant hypoglycémie (*predictive low glucose suspend* (PLGS)), soit avec une détermination du débit de base (*hybrid closed loop* (HCL)) sur

l'augmentation du temps passé dans la cible (3,9-10 mmol/l), la réduction des hypoglycémies (en particulier sévères) et la variabilité glycémique comparée au SAP. Notons également que les systèmes HCL permettent généralement un équilibre nettement amélioré durant la nuit avec éviction quasi totale des hypo- et hyperglycémies.¹⁰⁻¹⁴ Une maîtrise du comptage des glucides est ici indispensable.

Pompe à insuline chez le patient DT2: un plus pour quel patient?

En 2014, l'étude randomisée contrôlée OpT2mise, comparant l'efficacité de CSII et MDI chez les patients DT2 hors cibles d'HbA1c malgré un schéma basal-bolus intensifié, a montré un avantage significatif en ce qui concerne la réduction de l'HbA1c, la diminution des besoins en insuline et l'absence de prise pondérale et d'événements hypoglycémiques.¹⁵ La CSII est donc une alternative thérapeutique intéressante à proposer aux patients DT2, en particulier insulino-résistants.

DÉFINITION DES PARAMÈTRES DE LA POMPE

Les 4 paramètres suivants peuvent être programmés dans la pompe, à savoir:

- Le **débit basal**: il est programmé sur 24 heures et ne doit jamais s'interrompre pendant plus de 2 heures. Pour le calculer, une réduction de 20% par rapport aux besoins en insuline lente est effectuée et répartie sur 24 heures pour déterminer un débit horaire. En Suisse, de nombreuses équipes utilisent l'échelle de Renner liant variabilité du besoin d'insuline sur un cycle circadien et variation du débit horaire.¹⁶ Cependant, une approche plus pragmatique est utilisée dans d'autres pays (**tableau 3**).^{17,18} Au besoin, une journée de jeûne peut être effectuée pour adaptation de la dose. Le jour de la pose, le débit basal peut s'additionner à l'insuline lente préalablement injectée et exposer le patient au risque d'hypoglycémie (attention en particulier au relais après insuline dégludec). En cas de doute, un débit temporaire pourra aider à faire la transition.
- Le **bolus prandial** et le **bolus de correction**: les mêmes bolus que lors du traitement par MDI sont souvent nécessaires. Lorsque le ratio insuline-hydrate de carbone et le facteur de sensibilité à l'insuline du patient sont connus, ils peuvent être rentrés dans les paramètres avancés de la pompe.
- La **durée d'action de l'insuline**: elle varie de 2 h 30 à 4 heures en fonction de l'insuline utilisée et du profil du patient. Cette fonction sert surtout à tenir compte de l'insuline active lors de la pratique de 2 bolus rapprochés avec calculateur de bolus.
- Les **paramètres d'arrêt avant hypoglycémie (pompe 640 ou 670, futur tandem)**: la définition du seuil d'hypoglycémie est importante et à discuter avec le patient. Il est souvent fixé à 3,9 mmol/l, voire plus haut en cas de risque d'hypoglycémies sévères et nocturnes.

COMMENT POSER UNE POMPE À INSULINE EN PRATIQUE?

Idealement, le patient envisageant une CSII a intégré un programme personnalisé d'éducation thérapeutique. Il

TABLEAU 3

Détermination du débit basal d'insuline sur le nyctémère (Royaume-Uni, États-Unis)

DTQ: dose totale quotidienne; MDI: injections multiples (*multiple daily injections*); DTP: dose totale pompe; DBT: débit basal théorique.

Calcul de la dose d'insuline basale

DTQ MDI = dose d'insuline lente + dose d'insuline rapide à chaque repas

(DTQ × 0,80) = DTP

Calcul débit basal:

- **DBT** = (DTP × 0,5)/24 h ou
- **DBT = 0,80 × dose de l'insuline lente sous MDI** et/ou
- Adaptation comme suit en fonction de la variabilité des besoins (cf. indication pompe)

Période	Si	Ajustement du débit horaire
00:00-04:00	Sensibilité à l'insuline accrue	DBT -20%
04:00-07:00	Phénomène de l'aube	DBT +20% (ou plus si phénomène de l'aube marqué)
07:00-10:00	En général peu d'adaptation, sauf si phénomène de l'aube prolongé en l'absence de repas le matin	DBT
10:00-18:00	Activité majorée ou sensibilité accrue (fin de matinée, fin d'après-midi ++)	DBT -10%
18:00-24:00	Augmentation des besoins avec le souper et la sédentarité	DBT +10%

TABLEAU 4

Les personnels soignants impliqués ainsi que leurs rôles respectifs

CSII : *continuous subcutaneous insulin infusion*.

Médecin

- Indication de la pompe
- Définition des objectifs précis de la mise sous CSII
- Révision des aspects sécuritaires (hypoglycémie, explication du risque d'acidocétose et de la résolution d'une hyperglycémie avec ou sans cétose)
- Élaboration ordonnance avec schéma de remplacement (insuline lente et rapide en stylo avec aiguilles) en cas de panne de pompe
- Prescription de glucagon et bandelettes de cétonémie/cétonurie
- Définition paramétrage de la pompe: ratios insuliniqes ou bolus-repas ainsi que schéma des débits de base (voir chapitre correspondant)
- Suivi: adaptation thérapeutique, suivi des objectifs, sécurité, complément d'apprentissage, accès aux options avancées...

Infirmier(ère)

- Discussion sur le choix et essai éventuel du dispositif
- Révision d'insulinothérapie (durée d'action de l'insuline rapide, rôle et réglage d'un débit basal, pratique des bolus-repas ou correctifs)
- Révision conduite à tenir en cas d'hypo- ou d'hyperglycémie, cétonémie
- Prise en charge de la formation technique du patient pour la pose du cathéter (horaires de changement, fréquence de remplacement, zones d'insertion...), le remplissage des réservoirs, le fonctionnement général et spécifique de la pompe
- Apprentissage de la réalisation des bolus d'insuline et de la programmation du débit de base
- Suivi: consignes de sécurité, complément d'apprentissage, accès aux options avancées, révision technique

Diététicien(ne)

- Révision du rôle de l'insuline-repas
- Réévaluation des connaissances du patient sur les principes de base de l'alimentation et des équivalences glucidiques
- Révision des ratios insuliniqes définis lors de l'éducation à l'insulinothérapie fonctionnelle et les modulateurs de la glycémie postprandiale (graisses, protéines, sport...) pour l'utilisation des fonctions avancées de la pompe (calculateurs de bolus, bolus carrés, débits de base temporaires...)

comprend donc les principes d'une insulinothérapie intensifiée. Le comptage des glucides est souhaité mais non indispensable. La gestion de l'hyperglycémie et de l'acétonémie doit être connue, ainsi que celle de l'hypoglycémie.

Pour l'acceptation du dispositif en lui-même, nous proposons souvent un essai des différents types de pompes et de cathéters. En pratique, la pose d'une pompe implique donc une équipe interdisciplinaire avec médecin, infirmier et diététicienne (**tableau 4**). La quasi-totalité de nos poses de pompe se faisant actuellement en ambulatoire, une hospitalisation est rarement nécessaire. Cette pratique ambulatoire est facilitée par le port de *continuous glucose monitoring* (CGM) dont les alarmes ou le suivi *online* permettent une adaptation rapprochée. En Suisse, le fournisseur de la pompe peut apporter une aide technique. Les étapes de la mise sous pompe sont résumées dans le **tableau 5**.

L'enseignement prévoit l'acquisition de compétences générales et techniques relatives à la pompe et liées à l'administra-

	TABLEAU 5	Les étapes de la mise sous pompe	
--	-----------	----------------------------------	--

NPH: *neutral protamine hagedorn*; CAT: conduite à tenir.

Étapes préalables

- Choix de la pompe selon les caractéristiques du patient et de la pompe
- Révision des principes d'une insulinothérapie intensifiée:
 - rôle de l'insuline basale
 - rôle de l'insuline rapide
 - facteur de correction
 - ratio insulinaire ou insuline-repas
- Révision de la conduite à tenir si hyperglycémie prolongée avec ou sans cétonémie
- Essai de l'acceptation du dispositif par port préalable du dispositif si doute
- Éducation technique, manipulation du dispositif, pose de cathéter
- Si le matériel est commandé via les soignants, vérification de conformité à la réception du matériel par le soignant
- La veille du jour de la mise en place, la dose d'insuline lente sera diminuée de moitié ou remplacée par de l'insuline NPH afin de mettre en place un débit de base remplaçant l'insuline lente dès la pose

Jour J

- Le soignant prépare l'initiation au traitement et poursuit l'éducation technique du patient. Préparation:
 - d'un flacon d'insuline analogue rapide de 10 ml (même type que l'insuline utilisée en bolus préalablement par le patient)
 - du matériel pour les rappels de sécurité: glucomètre + lecteur à cétonémie + kit hypoglycémie (glucagon + sucre)
 - du matériel technique pour la formation (cathéter, tubulure, réservoir, pompe)
- Mise en place du dispositif par le patient, révision des acquisitions indispensables au fonctionnement de la pompe
- Rappel des éléments de sécurité (durée d'action insuline rapide, CAT hyperglycémie, hypoglycémie, schéma de remplacement)
- Vérification de la possession des documents nécessaires: ordonnance pour flacon, stylos insuline pour schéma de remplacement (lente et rapide), glucagon, matériel d'autosurveillance, capteurs, bandelettes de cétonémie
- Vérification de la possession par le patient des numéros de la hotline du fournisseur et du numéro d'urgence du service

Suivi du patient

- Un suivi rapproché les premiers 15 jours est nécessaire avec une mise au point à J1, J7, J15 au moins par téléphone
- Une visite vers le médecin et l'infirmier(ère) est conseillée à 1 et 3 mois puis tous les 3 mois
- Révision systématique des mesures de sécurité (hyperglycémie, changement du cathéter...)
- Possibilité d'aborder l'enseignement des paramètres avancés de la pompe lors de ces visites ultérieures
- Évaluation des objectifs fixés

tion d'insuline, ainsi que les règles de sécurité d'utilisation. Le patient doit intégrer toutes les informations reçues durant l'enseignement afin de devenir autonome dans la gestion du dispositif à son domicile. Il doit recevoir les numéros de la hotline du fournisseur de la pompe et celui du piquet de diabétologie ou du diabétologue qui le suit pour l'assister en cas de difficulté. Afin de s'assurer que tous les points essentiels à la gestion de la CSII ont été abordés, on peut s'appuyer sur une check-list d'apprentissage (**tableau 6**).

Les spécificités concernant l'utilisation des pompes couplées à la MCG (PLGS et HCL) sont grandes, mais en pratique, les

	TABLEAU 6	Enseignement: check-list d'apprentissage	
--	-----------	--	--

En gras: les acquisitions indispensables lors de la mise en place.
CAT: conduite à tenir.

Fonctions basiques de la pompe

- **Fonctionnalité des boutons/affichage – utilisation du menu**
- **Insertion et changement des piles**
- **Démarrage/initiaisation de la pompe**
- Date et heure/écran de base
- Icônes et significations/écran de statut
- Vision du menu de base
- Option audio/vibration

Technique

- **Remplir et mettre en place le réservoir (avec ou sans tubulure)**
- **Quantité de remplissage minimal pour activation de la pompe**
- **Purge de la tubulure/canule si nécessaire**
- **Changement du réservoir/pompe et/ou canule à 48/72 h**
- **Changement du réservoir (tous les 3 à 6 jours)**
- **Rotation des sites de perfusion et risques de lipodystrophies**

Injection d'insuline: la basale

- **Programmer un débit basal**
- Programmer/modifier un nouveau débit basal
- Programmation basale max/incrément basale
- Menu de la basale temporaire: programmer, utiliser, modifier

Injection d'insuline: le bolus

- **Injecter un bolus**
- **Annuler un bolus**
- Programmer bolus max et incrément bolus
- Insuline active: signification et prise en compte
- Bolus spéciaux (carré, duo)
- Mode plus: assistant bolus: connaissance des ratios insuline-repas/insuline de correction/insuline active/plage de programmation

Sécurité et alarmes

- **Autosurveillance glycémique et fréquence**
- **Hypoglycémie et rappel CAT en cas d'hypoglycémie**
- **CAT en cas d'hyperglycémie +/- cétonémie**
- Les points d'attention: étanchéité, température – utilisation en milieu à risque
- Alarmes possibles et CAT sur la pompe – changement de cartouche/changement de sets de perfusion/apel hotline
- **Panne: utilisation du schéma de remplacement**
- **Retrait en cas d'examen radiologique**
- Documents pour passage aéroport et douanes

Divers

Suivant les modèles de pompe, voici quelques exemples:

- Mise en route et désactivation du Bluetooth
- Connecter et changer le matériel lié (indispensable si pompes couplées à capteur pour la diffusion d'insuline)
- Programmer la suspension d'insuline avant hypoglycémie
- Passage en mode automatique
- Application de téléchargement de données
- Cloud et loi sur les données informatiques des patients

patients peuvent être éduqués à leur utilisation en une demi-journée si les prérequis concernant le calcul des ratios insulino-liniques et des correctifs sont acquis. Pour les nouveaux utilisateurs de la pompe et du capteur, une durée d'enseignement plus importante est à prévoir.

Enfin, les systèmes *Do-it Yourself Artificial Pancreas Systems* (DIYAPS), hors réglementation, viennent actuellement interroger nos pratiques. Il convient, d'un point de vue médical, d'accompagner ces patients experts dans leur suivi.

CONCLUSION

L'insulinothérapie par pompe est une option thérapeutique de choix pour les patients DT1 et DT2 insulino-requérants. Elle nécessite la motivation et l'implication du patient dans la maîtrise de sa maladie, ainsi qu'une équipe de soins spécialisée pour l'enseignement de son utilisation optimale; des règles de sécurité strictes sont nécessaires. Les avantages sont multiples, avec une adaptation personnalisée des besoins basaux en insuline et la pratique de bolus et correctifs ajustés sans nécessité de piqure supplémentaire. La CSII reproduit ainsi plus fidèlement la sécrétion d'insuline physiologique. Si les pompes patch ont amorcé un nouvel essor de ce traitement, ce sont les premières pompes dont le débit est déterminé par la valeur de glucose fournie par le capteur qui rencontrent actuellement un engouement accru et des attentes majeures. Ces dispositifs nécessitent cependant un investissement important du patient, en particulier sur le comptage des glucides et la gestion technique. Une miniaturisation et une

gestion plus facile des repas sont les objectifs d'une future CSII en boucle fermée.

Conflit d'intérêts: Richard Mbundu Ilunga et Chiara Camponovo ont participé à des congrès sur invitation de Novonordisk. Olivier Le Dizès est intervenu dans un séminaire sur invitation de Medtronic Medtronic et a participé à des congrès sur invitation de Sanofi. Anne Wojtuszczyk est membre d'advisory boards et a participé à des formations postgraduées et à des congrès sur invitation de Medtronic, Abbott, Sanofi, Lilly et Novonordisk.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Près de 25% des patients diabétiques de type 1 sont actuellement traités par insulinothérapie par pompe (CSII), et depuis quelques années cette option thérapeutique est aussi proposée à certains patients diabétiques de type 2
- L'évolution du marché avec l'arrivée des pompes patch et des pompes à insuline en boucle fermée hybride a largement fait évoluer l'intérêt des patients et des soignants pour ce mode de traitement
- Le choix de la pompe à insuline repose sur la préférence du patient, son style de vie et ses connaissances de la maladie. La mise en place du dispositif nécessite une équipe de soins formée à l'utilisation de ces outils technologiques
- Une éducation thérapeutique par étapes est nécessaire pour donner les clés de l'utilisation d'une pompe à chaque patient et elle doit être individualisée
- La gestion de l'hyperglycémie et de la conduite à tenir en cas de cétose sont des apprentissages indispensables pour tout patient DT1 porteur de pompe à insuline

1 Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:593-8.
 2 Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008;25:765-74.
 3 REPOSE Study Group. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ* 2017;356:j1285.
 4 Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 2006;23:141-7.
 5 Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion

vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol* 2019;56:973-80.
 6 Scott ES, McGrath RT, Januszewski AS, et al. HbA1c variability in adults with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy compared to multiple daily injection (MDI) treatment. *BMJ Open* 2019;9:e033059.
 7 *Soupal J, Petruzelkova L, Flekac M, et al. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:532-8.
 8 Renard E. Insulin pump use in Europe. *Diabetes Technol Ther* 2010;12(Suppl.1):S29-32.
 9 Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:66-72.
 10 **Bosi E, Choudhary P, de Valk HW, et al. Efficacy and safety of suspend-be-

fore-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:462-72.
 11 Choudhary P, de Portu S, Arrieta A, Castaneda J, Campbell FM. Use of sensor-integrated pump therapy to reduce hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes: a real-world study in the UK. *Diabet Med* 2019;36:1100-8.
 12 Gomez AM, Henao DC, Taboada LB, et al. Impact of sensor-augmented pump therapy with predictive low-glucose management on hypoglycemia and glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: 1-year follow-up. *Diabetol Metab Syndr* 2019;13:2625-31.
 13 **Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1707-17.
 14 Anderson SM, Buckingham BA, Breton MD, et al. Hybrid Closed-Loop Control Is Safe and Effective for People with Type 1 Diabetes Who Are at

Moderate to High Risk for Hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:356-63.
 15 *Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (Opt2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet* 2014;384:1265-72.
 16 Wizemann E, Renner R, Reitberger U. Prospektive Evaluation einer standardisierten Basalratenverteilung für die CSII bei Typ 1 Diabetes über 6 Monate. *Diabetes und Stoffwechsel* 2001;10:57.
 17 Olivier N, Sufyan Hussain S. Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring Made Easy. 1re éd. Londres: Churchill Livingstone; 2016.
 18 Grunberger G, Abelson JM, Bailey TS, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology insulin pump management task force. *Endocr Pract* 2014;20:463-89.

* à lire
 ** à lire absolument

La NASH: une complication moins connue mais importante du diabète

Drs KARIM GARIANI^a et FRANÇOIS R. JORNAYVAZ^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1197-9

La stéatohépatite non alcoolique (Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH) est l'affection hépatique chronique la plus fréquente; elle est associée au diabète de type 2 dans près de 60% des cas. Sa physiopathologie est complexe: elle est caractérisée par l'accumulation de lipides intrahépatocytaires et le développement d'inflammation et de fibrose. Son diagnostic repose sur les résultats de l'imagerie et des tests sanguins, afin d'exclure d'autres causes d'atteinte hépatique. En cas de doute, la biopsie hépatique représente le gold-standard. Il n'y a à l'heure actuelle pas de traitement spécifique disponible, mais de nombreuses molécules vont prochainement arriver sur le marché. Il est donc important de rechercher activement la NASH chez les patients diabétiques de type 2, afin notamment d'éviter la progression vers la cirrhose.

NASH: a less known but severe complication of diabetes

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is the most common chronic liver disease and is associated with type 2 diabetes in almost 60% of the cases. Its pathophysiology is complex: it consists in the accumulation of intrahepatocyte lipids and in the development of inflammation and fibrosis. Its diagnosis is based on imaging and blood tests to rule out other causes of liver damage. In doubt, the liver biopsy is the gold standard. There is currently no specific treatment available, but many molecules will soon be on the market. Therefore, it is important to actively check for NASH in type 2 diabetic patients, specially to avoid its progression to cirrhosis.

INTRODUCTION

La stéatohépatite non alcoolique (Nonalcoholic Steatohepatitis, NASH) fait partie du spectre de la stéatose hépatique non alcoolique (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), qui est définie par la présence, dans la biopsie hépatique, d'une accumulation de lipides dans au moins 5% des hépatocytes, ceci en l'absence de consommation significative d'alcool (moins de 20 g/j pour la femme et moins de 30 g/j pour l'homme).^{1,3} La cirrhose peut être considérée comme une précancérose, du moment qu'elle prédispose au développement du carcinome hépatocellulaire. On estime que dans les pays industrialisés, environ 25% de la population souffre de NAFLD. Cette prévalence augmente jusqu'à 90% chez les patients dont l'IMC est supérieur à 40 kg/m². De nos jours, la NAFLD est donc la maladie hépatique chronique la plus fréquente sur le plan mondial.⁴ Dans le diabète, la prévalence de NAFLD au

niveau mondial, pour les patients diabétiques de type 2, a été récemment évaluée à 55,5%.⁴ La prévalence de NAFLD chez ces patients est donc 2 fois plus élevée que dans la population générale. La prévalence de NASH chez les patients avec diabète de type 2 est estimée à environ 40%. On a également remarqué que la biopsie hépatique des patients diabétiques de type 2 avec NAFLD connue montrait une fibrose avancée chez 17% d'entre eux. Ceci est important, car c'est la fibrose hépatique, et non pas les autres critères histologiques, qui est associée au pronostic de la NASH.⁵ Dès lors, en cas de NASH, il est primordial de déterminer si le patient est atteint de fibrose hépatique ou non, car cela va avoir des implications pronostiques. En Suisse, une étude récente a montré que les atteintes hépatiques de type NASH et les cas de cirrhose, avec ou sans diabète, allaient clairement augmenter d'ici 2030.⁶

Dans le diabète de type 1, on estime qu'il n'y a pas d'augmentation de la prévalence de NASH, notamment en raison de mécanismes physiopathologiques différents du diabète de type 2.⁷

PHYSIOPATHOLOGIE

L'homéostasie des lipides hépatiques est finement régulée par un système complexe de voies métaboliques, incluant des hormones telles que l'insuline et l'adiponectine, parmi d'autres. L'accumulation de triglycérides observée dans la NASH résulte d'un déséquilibre entre la synthèse et l'utilisation des triglycérides. Trois organes semblent jouer un rôle majeur dans ce processus, à savoir le tissu adipeux blanc, l'intestin et le foie. Les patients diabétiques de type 2 et/ou obèses présentent souvent une lipolyse augmentée au niveau du tissu adipeux blanc, en lien avec la résistance à l'insuline, favorisant un afflux augmenté au niveau hépatique d'acides gras, qui seront ensuite stockés dans les hépatocytes. Au niveau intestinal, un apport alimentaire important conduit à une absorption augmentée de lipides, qui seront ensuite acheminés par voie sanguine jusqu'au foie. Enfin, au niveau hépatique, les patients diabétiques de type 2 présentent souvent une lipogenèse *de novo* augmentée en lien avec l'excès de glucose capté par le foie, ce qui favorise l'accumulation de triglycérides dans les hépatocytes et par conséquent le développement de la NASH, induisant secondairement des phénomènes inflammatoires et fibrotiques.²

DIAGNOSTIC

Le diagnostic clinique est relativement difficile, puisque ces patients présentent des symptômes aspécifiques tels que

^aService d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et éducation thérapeutique du patient, HUG, 1205 Genève
karim.gariani@hcuge.ch | francois.jornayvaz@hcuge.ch

fatigue ou inconfort abdominal. Il faut rappeler que la NASH est avant tout un diagnostic d'exclusion et qu'il convient donc d'exclure certaines causes d'atteinte hépatique selon la suspicion clinique.¹ Le **tableau 1** permet d'orienter le médecin sur cet aspect. Bien que les tests hépatiques (aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT)) soient réalisés de routine chez nos patients, il faut savoir qu'environ 50% des sujets diabétiques de type 2 avec NASH ont des transaminases normales. Dès lors, il convient d'aller rechercher activement un diagnostic de NASH chez ces patients, puisque la prévalence dans ce groupe s'élève à près de 60%. Ainsi, même en présence de transaminases normales, il peut être recommandé d'effectuer un ultrason hépatique, avec éventuellement aussi une mesure de l'élastographie hépatique (FibroScan), permettant d'évaluer l'éventuelle présence de fibrose hépatique. Nous recommandons aussi de calculer le *NAFLD Fibrosis Score* (www.naflscore.com), un score basé sur les items suivants: âge, IMC, présence d'un prédiabète ou d'un diabète, ASAT, ALAT, plaquettes et albumine. Il a été démontré que ce score présentait une valeur prédictive positive ou négative relativement élevée selon le *cut-off* du résultat obtenu.⁸ Ainsi, en fonction du résultat du *NAFLD Fibrosis Score*, de l'échographie hépatique et éventuellement du FibroScan, il conviendra d'adresser le patient à un gastroentérologue pour discuter le bien-fondé d'une biopsie. Celle-ci permettra un diagnostic précis de l'atteinte hépatique, ce qui peut avoir des implications pronostiques, mais aussi thérapeutiques. La **figure 1** propose un algorithme pour le diagnostic et la prise en charge de la NASH.

PRISE EN CHARGE

Comme mentionné dans l'introduction, l'important est d'éviter l'apparition d'une fibrose hépatique, ou de permettre une régression de celle-ci, puisque c'est cette dernière qui est associée à la survie du patient. En effet, il est relativement facile de réduire la quantité de graisse dans le foie, notamment par une activité physique ou une perte pondérale. On estime

TABLEAU 1	Pathologies à exclure avant de poser un diagnostic de NASH
-----------	--

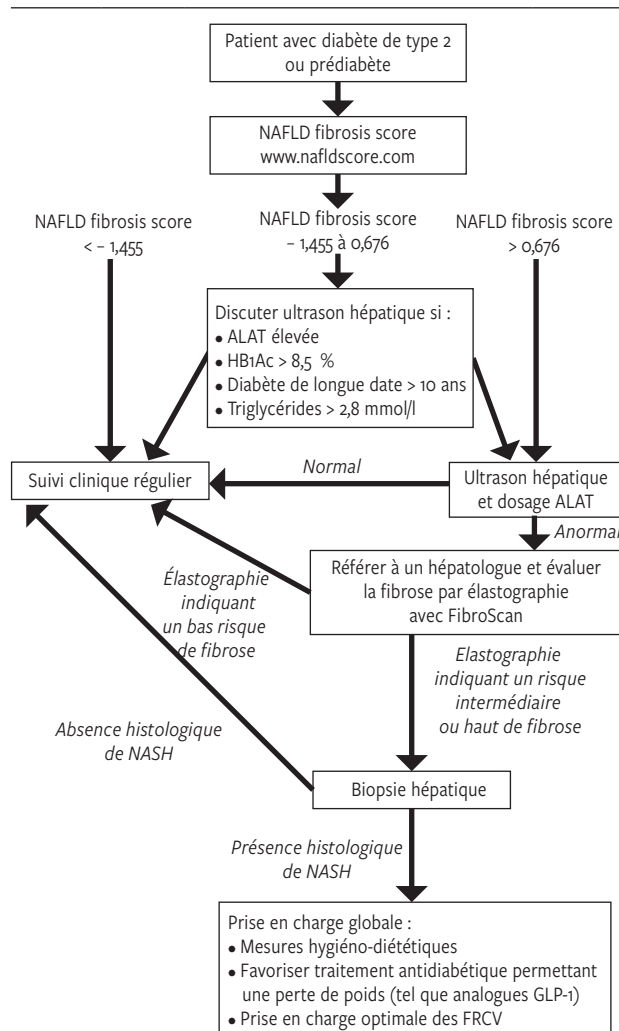
Il ne convient pas d'exclure toutes les pathologies proposées. Elles sont à rechercher en fonction de la suspicion clinique.

NASH: stéatohépatite non alcoolique; FAN: facteur antinucléaire; LKM: Liver and Kidney Microsome.

Pathologie	Test
Hépatites virales B, C	Sérologies virales
Consommation d'alcool à risque	Définie par une consommation journalière d'alcool > 20 g pour les femmes et > 30 g pour les hommes
Prise de médicaments hépatotoxiques (stéroïdes, tétracyclines, œstrogènes, amiodarone, méthotrexate)	Lecture attentive du Compendium des médicaments
Hémochromatose	Dosage ferritine et coefficient de saturation de la transferrine
Hépatite auto-immune	Anticorps FAN, anticorps anti-muscle lisse, anti-LKM
Maladie de Wilson	Cuprurie, céruloplasmine sérique
Déficit en alpha-1-antitrypsine	Dosage alpha-1-antitrypsine

FIG 1	Algorithme de dépistage et prise en charge de la NASH/NAFLD dans le diabète de type 2
-------	---

FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire; NAFLD: stéatose hépatique non alcoolique; NASH: stéatohépatite non alcoolique; ALAT: alanine aminotransférase; Hb1Ac: hémoglobine glyquée; GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1



qu'une perte pondérale de plus de 7% est associée à un score histologique de NASH significativement meilleur qu'avec une perte de poids inférieure à 7%.⁹ Cela signifie que, dans certains cas, la chirurgie bariatrique pourrait avoir une place. Il a d'ailleurs été montré que cette dernière pouvait améliorer le score de fibrose chez des patients avec NASH.¹⁰ À l'heure actuelle, on ne dispose pas de traitements spécifiques pour la NASH, hormis peut-être l'acide obéticholique qui, dans une étude de phase 3, a permis récemment une amélioration significative de la fibrose par rapport au placebo. Cette étude a inclus environ 55% de patients diabétiques.¹¹ Cette molécule n'est cependant pas encore disponible en Suisse.

En ce qui concerne les traitements antidiabétiques, la pioglitazone est la molécule qui a présenté le plus de bénéfices en termes de réduction de la NASH. Mais, à l'heure actuelle, selon le Compendium suisse des médicaments, ce médicament ne peut pas être prescrit durant plus de 2 ans, en

raison notamment d'un risque potentiellement augmenté de cancer de la vessie. Il est donc difficile de recommander l'utilisation d'un traitement à visée en principe chronique, qui devrait être arrêté après 2 ans. Dans les autres catégories médicamenteuses, la metformine a un effet neutre. Les sulfonurées sont plutôt délétères, puisqu'elles font prendre du poids. Les analogues du récepteur du GLP-1 présentent potentiellement des effets positifs, notamment suite à des études effectuées avec le liraglutide.¹² Cependant, cet effet est controversé, car l'amélioration de la NASH pourrait être médiée principalement par la perte de poids. Il sera intéressant de suivre les études cliniques avec le sémaglutide, spécifiquement dédiées à l'aspect hépatique (plusieurs études sont en cours). Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (gliptines) semblent être associés à un effet très modéré, voire absent, sur la NASH.^{13,14} Finalement, les études sur les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) semblent indiquer un effet potentiellement bénéfique de cette classe thérapeutique sur l'évolution de la NASH, mais cela reste à confirmer.^{15,16} À noter qu'au vu de la prévalence importante de NASH au niveau mondial, d'autres traitements sont en cours d'évaluation, d'ailleurs pas uniquement dans le diabète de type 2.¹⁷

CONCLUSION

On connaît bien les complications micro- et macrovasculaires du diabète, et on sait que certaines molécules antidiabétiques permettent d'en ralentir la progression. Mais les dégâts pourtant fréquents causés par la NASH sont moins connus, alors qu'ils touchent environ 60% des patients diabétiques de type 2. Dès lors, il convient dans un premier temps de rechercher pro-

activement la NASH, notamment avec le calcul du *NAFLD Fibrosis Score*, qui se base uniquement sur des valeurs biologiques obtenues par une prise de sang. Il faut aussi effectuer une échographie hépatique et éventuellement un FibroScan. Selon le degré d'atteinte hépatique, le gastroentérologue pourra alors prendre en charge le patient et proposer une biopsie si indiquée. La prise en charge spécifique reste à l'heure actuelle encore insuffisante, mais dans un proche avenir, plusieurs traitements, ayant ou non un effet antidiabétique, seront disponibles. Il est donc important de rester attentif à l'évolution de la prise en charge de la NASH, notamment dans le diabète de type 2, afin d'éviter des complications chroniques à long terme, telles que la nécessité de transplantation hépatique.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La stéatohépatite non alcoolique (NASH) se rencontre très fréquemment dans le diabète de type 2
- La NASH est actuellement sous-diagnostiquée
- Il manque des données sur la prise en charge de la NASH par les antidiabétiques actuellement disponibles
- Cependant, des études sont en cours, avec des médicaments antidiabétiques ou non

1 **Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.

2 Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol* 2018;13:321-50.

3 **Barigou M, Favre L, Fraga M, Artru F. Nouveautés dans la stéatose non alcoolique du foie (NAFLD). *Rev Med Suisse* 2020;16:586-91.

4 Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793-801.

5 Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With

Nonalcoholic Fatty Liver Disease.

Gastroenterology 2015;149:389-97.e10.

6 * Goossens N, Bellentani S, Cerny A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden – Switzerland 2018-2030. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20152.

7 Petit JM, Pedro L, Guio B, et al. Type 1 diabetes is not associated with an increased prevalence of hepatic steatosis. *Diabet Med* 2015;32:1648-51.

8 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.

9 Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.e5; quiz e14-5.

10 Laursen TL, Hagemann CA, Wei C, et al. Bariatric surgery in patients with

non-alcoholic fatty liver disease – from pathophysiology to clinical effects. *World J Hepatol* 2019;11:138-49.

11 Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:2184-96.

12 Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of Liraglutide Therapy on Liver Fat Content in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The Lira-NAFLD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:407-15.

13 Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016;65:369-76.

14 Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol*

2017;23:141-50.

15 Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes care* 2018;41:1801-8.

16 Kahl S, Gancheva S, Strassburger K, et al. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020;43:298-305.

17 Marjot T, Moolla A, Cobbald JF, Hodson L, Tomlinson JW. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults: Current Concepts in Etiology, Outcomes, and Management. *Endocr Rev* 2020;41.

* À lire

** À lire absolument

Diabète post-transplantation rénale: le point de vue du diabétologue

Drs AMÉLIE PAUCHET^a, NORA SCHWOTZER^{b,d}, FAIZA LAMINE^a, NANCY PERROTTET^c, ANNE ZANCHI^a, Prs DÉLA GOLSHAYAN^d et ANNE WOJTUSCISZYN^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1200-5

Le diabète post-transplantation (PTDM) expose le patient à une morbidité accrue (cardiovasculaire, infectieuse ou dysfonction précoce du greffon), ainsi qu'à un risque de décès prématuré. La reconnaissance des facteurs de risque est primordiale pour une prise en charge précoce et individualisée. La prise en charge d'un PTDM d'apparition progressive recourt à l'utilisation d'anti-diabétiques oraux (metformine ou inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4) ou aux agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* dont l'effet pondéral et néphroprotecteur semble idéal dans ce contexte. Un diabète cortico-induit ou, plus rare, une acidocétose aiguë seront traités par une insulinothérapie précoce. À long terme, l'objectif reste d'intégrer le traitement du PTDM dans une prise en charge plus globale ciblant la réduction du risque cardiovasculaire de ces patients transplantés fragiles.

Post-transplantation diabetes in kidney transplant: from the diabetologist point of view

Post-transplantation diabetes (PTDM) exposes to increased morbidity (cardiovascular or infectious complications, early graft dysfunction) and to a risk of premature death. Recognition of risk factors is essential for early and individualized care. The management of a PTDM requires the use of oral antidiabetic treatments (metformin or DPP4 inhibitors) or GLP1 receptor agonists for their favorable effects on weight and kidney that seem ideal in this context. Corticosteroid-induced diabetes or the rare occurrence of diabetic ketoacidosis require insulin therapy. In the long term, the main objective remains to integrate PTDM treatment in a more comprehensive management, targeting the reduction of cardiovascular risk of vulnerable transplant patients.

INTRODUCTION

Malgré un risque de rejet moindre grâce aux immunosuppresseurs actuels, le pronostic à long terme d'une transplantation a peu changé. Les complications cardiovasculaires, infectieuses et néoplasiques restent limitantes. Ainsi, environ un tiers des décès avec un greffon fonctionnel est dû à une maladie cardiovasculaire évolutive, elle-même fréquemment liée à un état dysmétabolique.^{1,2} La prévention cardiovasculaire en lien avec le diabète, l'hypertension et la dyslipidémie devient donc une priorité.

^aService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne,

^bService de néphrologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^cService de pharmacie, CHUV, 1011 Lausanne, ^dCentre de transplantation d'organes (CTO), CHUV, 1011 Lausanne

amelie.pauchet@chuv.ch | nora.schwotzer@chuv.ch | faiza.lamine@chuv.ch
nancy.perrottet@chuv.ch | anne.zanchi@chuv.ch | dela.golshayan@chuv.ch
anne.wojtusciszyn@chuv.ch

Le diabète post-transplantation (PTDM) est une complication fréquente après transplantation d'organes et notamment après greffe rénale. Il touche des patients fragiles, présentant souvent des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants après plusieurs années de dialyse. Le PTDM augmente le risque de dysfonction du greffon et de morbidité cardiovasculaire de 2 à 3 fois.¹

FACTEURS DE RISQUE

Le PTDM se développe chez 10 à 40% des patients, le plus souvent dans la première année après transplantation. Selon les données de la Cohorte Suisse de Transplantation (STCS), la prévalence du PTDM est d'environ 22%, avec des variations selon le type d'organe greffé.³

Facteurs de risque prétransplantation

Communs au diabète de type 2, certains facteurs de risque (tableau 1) ne sont pas modifiables. D'autres, comme l'obésité, l'intolérance au glucose ou la dyslipidémie, peuvent être pris en charge avant la transplantation par la mise en place de mesures hygiénodietétiques. En effet, une prise pondérale significative⁴ (+10% du poids initial) survient souvent durant la première année après une greffe rénale, et majore un état dysmétabolique prédisposant à un risque accru de PTDM. Des pathologies spécifiques présentes avant la transplantation sont également associées à un risque majoré de PTDM: c'est

TABLEAU 1		Facteurs de risque de PTDM chez les patients transplantés rénaux
Facteurs de risque PRÉTRANSPLANTATION		Facteurs de risque POST-TRANSPLANTATION
Facteurs non modifiables		Régime immunosuppresseur
- Âge (risque × 2 dès > 45 ans)⁵ - Antécédents familiaux de diabète de type 2 - Origine ethnique à risque - Polykystose rénale		- Corticoïdes > 5 mg/j - Anticalcineurines (tacrolimus > ciclosporine)
Facteurs modifiables		Autres facteurs
- Syndrôme métabolique: obésité, intolérance au glucose, dyslipidémie - Greffes de donneur décédé > donneur vivant - Hépatite C active		- Hyperglycémie postopératoire précoce - CMV - Rejets aigus (bolus de corticostéroïdes) - Hypomagnésémie (souvent liée à une toxicité tubulaire des anticalcineurines) - Levée du régime alimentaire strict de la dialyse, prise pondérale

CMV: infection à cytomégalovirus; PTDM: diabète post-transplantation.

L'effet Toujeo®

Quand le bon devient meilleur



Pourquoi marcher lorsque l'on peut danser ?


Toujeo®
insuline glargine 300 U/ml



Efficacité robuste et consistante²



Profil d'action plat, stable et durable²



Moins d'hypoglycémies que l'insuline degludec dans la phase de titration¹



Flexibilité et individualité pour vos patients²

¹ Rosenstock JR. *et al.* More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018. doi.org/10.2337/dc18-0559 (Epub ahead of print); ² Information professionnelle Toujeo®, www.swissmedinfo.ch.

Toujeo® SoloStar®. PA : insuline glargine DCI 10,91 mg/ml corresp. à 300 U/ml. **I :** Diabète sucré de l'adulte. **P :** 1 fois par jour par voie SC. Adaptation individuelle de la dose. Patients insulino-naïfs : Type 1, dose initiale : 0,2 à 0,4 unité/kg de poids corporel/jour, administration d'1/3 à 1/2 de la dose totale puis répartir le reste comme insuline à action rapide entre les différents repas de la journée - Type 2, dose initiale : 0,2 unité/kg de poids corporel/jour, puis adaptation individuelle de la dose. **CI :** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **MP :** administration d'insuline normale en cas d'acidocétose diabétique. Ne pas mélanger à une autre insuline, ni diluer. En cas d'insuffisance de la fonction rénale ou hépatique, respecter les besoins réduits en insuline. Surveillance accrue chez les patients présentant une sténose importante des artères coronaires ou carotidiennes, une rétinopathie proliférante et en cas de maladies intercurrentes. **IA :** diminution ou augmentation du besoin en insuline en cas d'utilisation simultanée de différentes substances. Renforcement ou diminution des effets en cas d'utilisation de dérivés d'octéotide, d'acide salicylique et de sels de lithium. En cas d'utilisation de bêta-bloquants, aggravation possible de la résistance à l'insuline ou hypoglycémie. Les symptômes prélabiles à une hypoglycémie peuvent être atténués, voire masqués. **EI :** hypoglycémie, réactions au site d'injection, lipohypertrophie. **Pr :** stylos préremplis à 300 unités/ml avec 1,5 ml de solution (450 unités par stylo pré-rempli) : emballages de 3 stylos. **Cat.rem. :** B*. **Tit.AMM :** sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE. M&J : avril 2015 (SACH.TJO.18.07.0568). Pour de plus amples informations, voir l'information destinée aux professionnels sous www.swissmedinfo.ch.

SANOFI 

le cas de l'hépatite C⁵ (majorant l'insulino-résistance et multipliant le risque de PTDM par 4) ou de la polykystose rénale. Enfin, le PTDM est moins fréquent en cas de greffes provenant de donneur vivant, possiblement en lien avec un état pro-inflammatoire moins important.⁴

Facteurs de risque post-transplantation

Immunosuppresseurs

Après l'induction de l'immunosuppression par corticoïdes à fortes doses, basiliximab ou anticorps déplétants, le traitement antirejet d'entretien consiste généralement en une trithérapie comprenant des stéroïdes, un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) et des antiprolifératifs (l'acide mycophénolique le plus souvent, l'azathioprine ou un inhibiteur *mammalian target of rapamycin* (mTOR) sinon). Du plus au moins diabétogène,^{4,6} on retrouve (**tableau 2, figure 1**):

1. **Stéroïdes**. Le diabète cortico-induit est une entité bien

décrite. Leur effet hyperglycémiant est dose-dépendant. Pour la majorité des patients, les stéroïdes débutés à hautes doses au moment de la greffe vont être progressivement diminués pendant les 3 premiers mois, puis arrêtés après 1 an. Alors que de faibles doses (prednisone ≤ 5 mg/j) au long cours semblent avoir un impact mineur,^{5,6} l'incidence de PTDM est nettement influencée par la survenue d'épisodes de rejet aigu qui nécessitent l'administration de hautes doses de corticoïdes.⁴

2. **Inhibiteurs de la calcineurine (CNI)**. Le tacrolimus a remplacé la ciclosporine dans la plupart des protocoles, en raison de sa supériorité sur la prévention du rejet, et ce malgré une plus grande incidence de PTDM. Le risque de PTDM est aussi majoré par l'hypomagnésémie induite par les CNI, souvent difficile à substituer.⁴

3. **Inhibiteurs mTOR**. L'effet diabétogène du sirolimus ou de l'évérolimus est moindre et n'apparaît qu'en association avec les CNI.

4. **Azathioprine et mycophénolate mofétil**. Aucun risque majoré de PTDM n'a été décrit.

Le consensus du groupe de travail Euro-NODAT en 2013 conclut de choisir l'immunosuppression qui a démontré les meilleurs résultats en termes de survie du greffon et du patient, sans tenir compte du risque de PTDM. Le tacrolimus reste donc en première ligne. En cas de survenue d'un PTDM, il n'est pas recommandé de changer de CNI, car une étude randomisée contrôlée a démontré qu'après changement, le risque de rejet aigu était accru.⁷

Infection à cytomégalovirus (CMV)

L'infection à cytomégalovirus (CMV) post-transplantation expose à un risque multiplié par 4 de développer un PTDM.⁵

Hyperglycémie post-transplantation immédiate

L'hyperglycémie post-transplantation immédiate apparaît aussi comme un facteur de risque de PTDM. La glucotoxicité qu'elle induit augmente le stress oxydatif, réduit la sécrétion d'insuline et favorise l'apoptose des cellules bêta. La prise en charge de cette hyperglycémie précoce pourrait diminuer l'incidence du PTDM de 73% dans la première année post-transplantation.⁸

DIAGNOSTIC

Tout diabète chez un patient transplanté prend le nom de PTDM,⁸ peu importe le moment où le diagnostic est posé (1, 3, 10 ou 20 ans après la greffe). Ce diagnostic inclut probablement des diabètes préexistants à la transplantation et exposant aux mêmes risques. Un diagnostic de PTDM doit donc être posé en situation ambulatoire stable, à distance du geste opératoire, sous doses réduites et stabilisées d'immunosuppresseurs, hors situation infectieuse et hors rejet aigu (**tableau 3**). Un délai de 45 jours postgreffe est généralement admis.

PRÉSENTATION CLINIQUE ET STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La majorité des PTDM apparaît dans la première année post-transplantation. Néanmoins, l'incidence suit une courbe bimodale avec un pic précoce après la transplantation (dans

TABLEAU 2

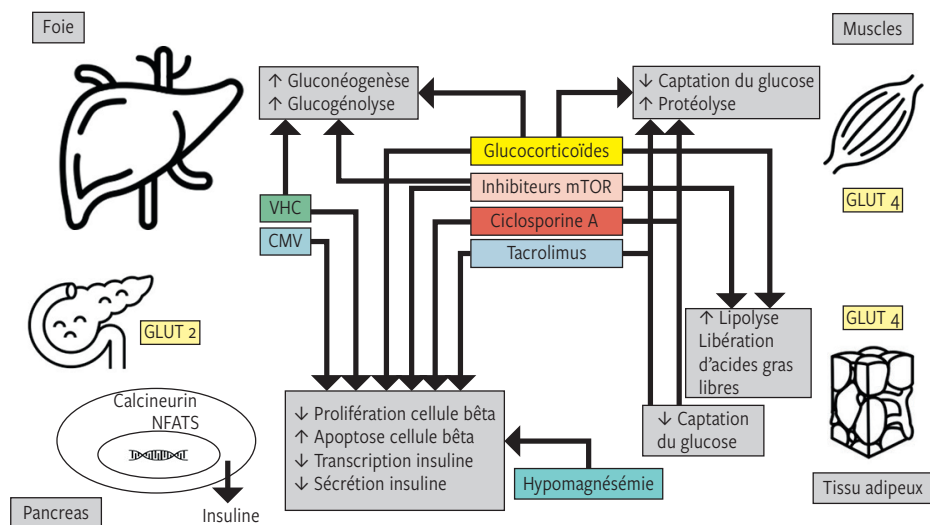
Mécanisme diabétogène des immunosuppresseurs, des virus et de l'hypomagnésémie

↓ : diminution; ↑ : augmentation; CMV : infection à cytomégalovirus; CNI : inhibiteurs de la calcineurine; mTOR : *mammalian target of rapamycin*; VHC : virus de l'hépatite C.

	Mécanisme	Remarque
Immunosuppresseur		
Glucocorticoïdes	↓ Sécrétion d'insuline ↑ Apoptose des cellules bêta (à hautes doses) ↑ Insulinorésistance périphérique ↑ Gluconéogenèse hépatique ↑ Dégradation protéines ↑ Lipolyse ↓ Glycogénèse musculaire ↑ Appétit et poids	Dose-dépendant Pas démontré pour la prednisone à des doses ≤ 5 mg/jour
Inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus > ciclosporine A)	↓ Synthèse et sécrétion d'insuline ↓ Masse des cellules bêta pancréatiques ↑ Insulinorésistance périphérique (au niveau musculaire et du tissu adipeux)	Dose-dépendant ↑ Effet diabétogène avec stéroïdes
Inhibiteur mTOR	↑ Insulinorésistance périphérique ↑ Triglycérides ↑ Gluconéogenèse hépatique ↓ Réponse des cellules bêta par toxicité directe	Diabétogène en présence de CNI
Virus		
VHC	↑ Résistance périphérique à l'insuline ↓ Captation du glucose par le foie ↑ Toxicité sur les cellules bêta	
CMV	↓ Sécrétion insuline ↑ Toxicité sur les cellules bêta	Physiopathologie encore hypothétique (infection directe des cellules bêta, inflammation des îlots pancréatiques, insulinorésistance par état inflammatoire para-infectieux)
Hypomagnésémie		
	↓ Sécrétion insuline	Cofacteur à la sécrétion insuline

FIG 1 Effet des immunosuppresseurs lors de transplantation rénale

↓ : diminution; ↑ : augmentation; CMV : infection à cytomégalo virus; mTOR : mammalian target of rapamycin; VHC : virus de l'hépatite C.

**TABLEAU 3** Diagnostic de dysglycémie post-transplantation selon l'OMS et l'ADA

ADA: American Diabetes Association; HGPO: hyperglycémie provoquée orale; OMS: Organisation mondiale de la santé; PTDM: diabète post-transplantation.

Temps après la greffe		PTDM	Intolérance au glucose	Hyperglycémie modérée à jeun
0-45 jours		Ne pas diagnostiquer un PTDM mais dépister et traiter une hyperglycémie précoce		
45-365 jours	HGPO 75 g (examen gold standard)	Glycémie à jeun (T0) $\geq 7,0$ mmol/l et/ou glycémie à T120 min $\geq 11,1$ mmol/l	Glycémie à T120 min $\geq 7,8$ mmol/l et $\leq 11,0$ mmol/l	Glycémie à jeun (T0) $\geq 5,6$ mmol/l et $\leq 6,9$ mmol/l
	Glycémie à jeun (la plus souvent utilisée)	$\geq 7,0$ mmol/l à confirmer par une deuxième valeur à jeun ou une HGPO		$\geq 5,6$ mmol/l et $\leq 6,9$ mmol/l Effectuer une HGPO pour exclure un PTDM
	Glycémie aléatoire (random)	$\geq 11,1$ mmol/l	$\geq 7,8$ et $\leq 11,0$ mmol/l Effectuer une glycémie à jeun et/ou une HGPO pour exclure un PTDM	
	HbA1c	$\geq 6,5\%$ Ne pas l'utiliser comme dépistage (risque de sous-estimation de PTDM, p. ex. situation d'anémie)	$\geq 5,7\%$ et $< 6,5\%$ Effectuer une glycémie à jeun et/ou une HGPO pour exclure un PTDM	
> 365 jours	HGPO, glycémie à jeun, glycémie random, HbA1c	Selon les critères ci-dessus avec une fiabilité diagnostique correcte pour tous les tests Deux tests positifs sont nécessaires pour affirmer le diagnostic		

En pratique:

- Une glycémie à jeun est recommandée de manière hebdomadaire jusqu'à 1 mois, ensuite toutes les 2 semaines pour le 2^e mois, puis à 3, 6, 9 et 12 mois et par la suite annuellement.
- L'HGPO est le *gold standard* mais parfois difficile à mettre en place en routine: elle doit être réalisée en cas de doute sur les formes frontalières.
- L'HbA1c est recommandée tous les 3 mois dès 12 mois.
- En cas de changement de régime d'immunosuppresseurs, un contrôle plus précoce est recommandé.
- Deux tests positifs sont toujours nécessaires pour affirmer le diagnostic (selon les guidelines ADA 2019).

(Adapté de réf. 4,5)

les premières semaines ou les premiers mois) et un deuxième pic plus tardif (après quelques années).

- Dans la période précoce post-transplantation, une hyperglycémie est très fréquente (jusqu'à 90% des patients greffés rénaux dans les premiers jours postgreffe, liée à l'induction par fortes doses de corticoïdes et au stress de la

chirurgie).⁹ Cette hyperglycémie immédiate est exclue du diagnostic de PTDM, mais peut se prolonger et faire place à un diabète cortico-induit lié aux doses de maintien utilisées. La glycémie à jeun est souvent normale suivie d'une hyperglycémie marquée en journée puis d'une baisse de la glycémie allant parfois jusqu'à l'hypoglycémie durant la

nuit. Une insulinothérapie par insulines de type NPH ou mix, injectées le matin et/ou le midi, doit être privilégiée en raison de sa plus grande adaptabilité. Une désescalade thérapeutique peut avoir lieu ensuite avec relais par anti-diabétiques oraux.

- Plus à distance de la greffe, les patients transplantés peuvent développer progressivement une intolérance au glucose puis un diabète de manière semblable au développement d'un diabète de type 2. Une approche thérapeutique similaire au diabète de type 2 est adéquate: une intensification des mesures hygiéno-diététiques (pour viser une perte pondérale) associée à l'introduction d'antidiabétiques oraux ou d'agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP1a) avant l'instauration d'un traitement d'insuline en cas d'échec ou d'insuffisance rénale avancée (**tableau 4**).
- Rarement, particulièrement sous tacrolimus, certains PTDM sont diagnostiqués lors d'une décompensation acidocétosique aiguë inaugurale.¹⁰ Ces patients montrent un profil insulino-pénique d'emblée nécessitant une mise sous schéma insulinaire intensifié par multi-injections. Parfois, une décroissance thérapeutique peut être envisagée au décours de l'épisode aigu. Une sidération des cellules bêta avec glucotoxicité aiguë parfois réversible est évoquée.

La cible d'hémoglobine glyquée doit prendre en considération la durée du diabète, les comorbidités, l'espérance de vie et le risque d'hypoglycémie. Pour les patients transplantés rénaux, il est recommandé de viser une cible entre 7 et 7,5%.¹¹ Comme déjà mentionné, l'HbA1c n'est pas toujours fiable. Des mesures d'autocontrôle glycémique restent nécessaires, en visant une moyenne glycémique de 7 à 9 mmol/l ou un temps dans la cible > à 60% si utilisation d'appareil *continuous glucose monitoring* (CGM).

La metformine peut être introduite en cas de PTDM dès que la fonction rénale est stabilisée, avec les mêmes limitations que chez les patients non transplantés. Un enseignement au patient est indispensable pour adapter ce traitement à sa

fonction rénale. En cas d'imagerie avec produit de contraste ou de déshydratation, la metformine doit être arrêtée. Il n'y a pas d'interaction avec les immunosuppresseurs.

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (gliptines) ont été particulièrement étudiés dans le contexte de post-transplantation: ils sont utilisés avec succès dans les formes peu sévères de diabète et présentent une sécurité d'utilisation remarquable (pas d'interaction avec les immunosuppresseurs, pas d'hypoglycémie). Les doses doivent être adaptées à la fonction rénale, sauf pour la linagliptine. Ils n'ont pas démontré à ce jour de bénéfice à long terme sur le plan cardiovasculaire. Des restrictions existent en cas d'insuffisance cardiaque pour la saxagliptine.

Les sulfonylurées (surtout à longue demi-vie) sont à éviter étant donné le risque d'hypoglycémie dans un contexte d'insuffisance rénale. Ils sont par ailleurs suspectés d'épuiser la sécrétion d'insuline par les cellules bêta et d'entraîner un surcroît d'événements cardiovasculaires. Les glinides et le gliclazide dont le profil cardiovasculaire semble plus neutre gardent une utilité en cas de difficulté à mettre en place un traitement injectable.

Les GLP1a injectables majorent la sécrétion d'insuline, ralentissent la vidange gastrique et augmentent la sensation de satiété aboutissant à une baisse d'HbA1c et à une perte pondérale. Ils confèrent une protection cardiovasculaire et rénale.¹² Le liraglutide, le sémaglutide et le dulaglutide peuvent être donnés jusqu'à des clearances de 15 ml/min/1,73 m². Leur utilisation dans la transplantation rénale reste limitée.¹³ Les GLP1a ne sont pas impliqués dans les interactions médicamenteuses médiées par les cytochromes (CYP), ni les transporteurs. En revanche, le ralentissement de la vidange gastrique sous GLP1a pourrait influencer l'absorption de médicaments immunosuppresseurs même si aucun effet sur les taux sériques de tacrolimus ou sur le risque de rejet n'a été démontré. Un monitoring accru est préconisé à leur introduction. Les effets

TABLEAU 4 Prise en charge thérapeutique du PTDM

ADO: antidiabétique oral; DPP4: dipeptidyl peptidase 4; GFR: taux de filtration glomérulaire; GLP1: *glucagon-like peptide-1*; IMC: indice de masse corporelle; PTDM: diabète post-transplantation.

	Diabète cortico-induit	Diabète de type 2		Diabète aigu
Type de présentation	Précoce postopératoire	Progressive		Acidocétose inaugurale
1 ^{re} ligne de traitement	<u>Insulinothérapie</u> Typiquement insuline lente de type NPH (Insulatard) vu le profil d'action et la durée de l'effet pour couvrir l'hyperglycémie de journée ± insuline rapide aux repas du matin-midi (soir) ou éventuellement insuline mix le matin et/ou midi	<u>Metformine</u> Dès que la fonction rénale est normalisée, pleine dose possible Demi-dose si GFR entre 30 et 60 ml/min Stopper si GFR < 30 ml/min		<u>Insulinothérapie</u> Schéma basal-bolus généralement
2 ^e ligne de traitement	+ <u>metformine</u> Dès que fonction rénale normalisée, pleine dose possible Demi-dose si GFR entre 30 et 60 ml/min Stop si GFR < 30 ml/min	+ <u>inhibiteurs de la DPP4</u>	+ <u>analogues du GLP1</u> si IMC > 28 kg/m ²	
3 ^e ligne de traitement		+ éventuellement glinides		
4 ^e ligne de traitement		+ insulinothérapie		
Évolution	Possible sevrage progressif de l'insulinothérapie lors de la réduction des doses de corticoïdes et possible relais par ADO	Maintien du traitement au long cours		Décroissance des doses d'insuline après régression de la glucotoxicité et possible relais par ADO

secondaires digestifs peuvent être majorés en cas d'atteinte rénale. En résumé, une sécurité d'emploi est attendue avec un profil idéal chez le patient transplanté (prévention cardiovasculaire, rénale et sur le poids).

Les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) induisent un effet diurétique avec une glycosurie rapide par inhibition partielle du transport proximal sodium-glucose SGLT2 dépendant, en fonction de la masse néphronique. L'effet sur la glycémie sera ainsi moindre chez les patients avec un seul rein fonctionnel. Leur action est bénéfique sur le plan cardiovasculaire en réduisant les événements cardiovasculaires majeurs et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2.¹³ De plus, leur utilisation est associée à une diminution de l'hyperfiltration glomérulaire et à un ralentissement du déclin de la fonction rénale. En 2019, l'empagliflozine ou la canagliflozine ont montré un effet bénéfique sur le contrôle glycémique, le poids, la pression artérielle et la protéinurie de patients transplantés rénaux. Néanmoins, une augmentation de la créatinine, des épisodes d'infection urinaire, de mycose génitale et un cas d'urosepsis ont été notés dans ces études courtes incluant peu de patients. Aucun effet de l'empagliflozine sur les taux sériques du tacrolimus, de la ciclosporine et de l'évérolimus n'a été rapporté.¹⁴ Enfin, la supériorité des iSGLT2 sur la préservation de la fonction rénale doit encore être démontrée, en particulier en comparaison avec d'autres traitements qui diminuent l'hyperfiltration glomérulaire, comme les bloqueurs du système rénine-angiotensine. Les nouvelles directives KDIGO ne les recommanderont donc pas chez les transplantés rénaux.

AUTRES TRAITEMENTS À VISÉE CARDIOVASCULAIRE

Le patient transplanté avec un PTDM est à très haut risque cardiovasculaire. La prise en charge des autres facteurs de risque (hypertension, dyslipidémie, sevrage tabagique) reste donc primordiale. Une cible tensionnelle¹¹ < 130/80 mmHg et un LDL (*low density lipoprotein*) cholestérol < 1,8 mmol/l, voire < 1,4 mmol/l, selon les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC), sont donc visés. L'introduction d'une statine est possible après 3 mois post-

transplantation (en cas de prise concomitante de CNI et de stéroïdes, il existe un risque majoré de myopathie par interaction via le CYP3A4).

CONCLUSION

Le PTDM est une complication fréquente après transplantation d'organes et grevé d'une morbidité accrue, en particulier sur le plan cardiovasculaire. La reconnaissance des facteurs de risque pré- et post-transplantation est primordiale pour une prise en charge précoce et individualisée. Le traitement doit être adapté à la présentation clinique et, parmi les nouvelles classes thérapeutiques, les analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP1) peuvent être utilisés avec certaines précautions, tandis que les inhibiteurs du SGLT2 sont encore à éviter.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les facteurs de risque de diabète post-transplantation (PTDM) (obésité, intolérance au glucose, hypertriglycémie) sont à prendre en charge précocement avant la transplantation pour éviter la survenue d'un PTDM
- Le risque de PTDM doit être annoncé au patient avant sa transplantation
- Le traitement immunosuppresseur doit être individualisé en fonction du patient et de son risque de développer un PTDM, tout en faisant primer le devenir du greffon. Le tacrolimus, bien que diabéto-gène, reste donc très souvent en première ligne
- Le diagnostic de PTDM ne doit pas reposer sur une HbA1c dans la première année post-transplantation
- La prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, dyslipidémie, tabac) reste primordiale pour diminuer la mortalité cardiovasculaire des patients transplantés

1 Seoane-Pillado MT, Pita-Fernández S, Valdés-Cañedo F, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients: a competing risks survival analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:72.

2 Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Kasiske BL, PORT Investigators. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transpl Int* 2012;25:748-57.

3 Quteineh L, Wójciewicz A, Bochud PY, et al. Genetic immune and inflammatory markers associated with diabetes in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2019;19:238-46.

4 **Ahmed SH, Biddle K, Augustine T, Azmi S. Post-Transplantation Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2020;11:779-801.

5 Hornum M, Lindahl JP, von Zur-Mühlen B, Jenssen T, Feldt-Rasmussen B. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation. *Transpl Int* 2013;26:1049-60.

6 *Shivaswamy V, Boemer B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev* 2016;37:37-61.

7 Torres A, Hernández D, Moreso F, et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Rep* 2018;3:1304-15.

8 **Sharif A, Hecking M, De Vries APJ, et al. Proceedings from an International Consensus Meeting on Post-transplantation Diabetes Mellitus : Recommendations and Future directions. *Am J Transplant*

2014;14:1992-2000.

9 Wojtuszczyk A, Mourad G, Bringer J, Renard E. Continuous glucose monitoring after kidney transplantation in non-diabetic patients: early hyperglycaemia is frequent and may herald post-transplantation diabetes mellitus and graft failure. *Diabetes Metab* 2013;39:404-10.

10 Maruyama K, Chujo D. Tacrolimus-induced diabetic ketoacidosis with subsequent rapid recovery of endogenous insulin secretion after cessation of tacrolimus: A case report with review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16992.

11 **KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl.3):S1-155.

12 **Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.

13 *Kukla A, Hill J, Merzkani M, et al. Use of GLP-1 Receptor Agonists for the treatment of type 2 Diabetes in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Direct* 2020;6:e524.

14 Halden TAS, Kvite KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2019;42:1067-74.

* à lire

** à lire absolument

Diabète sucré: impact des affects sur les compétences d'autogestion

Drs MARCELO DOS SANTOS MAMED^{a,b}, MONTERRAT CASTELLSAGUE^c, LUZ PERRENOUD^c, Pr GÉRALDINE COPPIN^{b,d} et Dr GIACOMO GASTALDI^e

Rev Med Suisse 2020; 16: 1206-9

L'autogestion du diabète sucré (AGDM) est un processus basé sur une série d'apprentissages complexes. La conceptualisation du rôle des dimensions affectives qui sous-tendent et structurent ce processus permet d'appréhender différemment le vécu des patients avec un diabète sucré. Une vignette clinique illustre l'intrication des dimensions affectives et cognitives et les possibles conséquences sur l'AGDM. La régulation des émotions s'avère être un des facteurs déterminants de l'AGDM, tout comme l'accès à des dispositifs d'éducation thérapeutique du patient (ETP). La prise en compte du rôle respectif des dimensions émotionnelles, des nouvelles technologies et des avancées thérapeutiques sur l'AGDM est à considérer pour développer des dispositifs d'ETP performants.

Diabetes mellitus: impact of affects on self-management skills

Diabetes self-management (DSM) is a process based on a series of complex learnings. The conceptualization of the role of the emotional dimensions that underlie and structure this process is critical to better understand why living with diabetes can become a burden. A clinical case illustrates the intertwining of the affective and cognitive dimensions of diabetes burden and its influence on DSM skills. Emotional regulation is a recognized determinant to implement effective and long-term DSM skills as well as access to DSM interventions. In order to improve DSME/S interventions efficacy, the role of emotional dimensions, new technologies and therapeutic advances needs to be considered.

INTRODUCTION

Le diabète sucré ou mellitus (DM) est une maladie chronique et sévère caractérisée par un excès de glucose sanguin. En cas de déséquilibre glycémique, il existe un risque de complications à court et à long terme. La prise en charge du DM est centrée sur le contrôle des glycémies et des facteurs de risque cardiovasculaire. Malgré les progrès réalisés, tant sur le plan thérapeutique que technologique, moins de 40% des patients avec un DM parviennent à maintenir durablement une hémoglobine glyquée (HbA1c) < 7% et un risque de complications cardiovasculaires équivalent à l'absence de DM.¹

Le manque de contrôle métabolique en cas de DM s'observe aussi lorsque l'accès aux soins, aux médecins spécialistes et à des dispositifs d'éducation thérapeutique du patient (ETP) est assuré.² Par ailleurs, de nombreux patients rapportent un état de souffrance vis-à-vis de leur DM et des contraintes liées à l'autogestion du diabète sucré (AGDM).

Les sciences affectives nous permettent de conceptualiser la complexité inhérente à l'AGDM; les multiples tâches nécessaires à la prise en charge d'une maladie chronique. Pour parvenir à une AGDM performante et durable, la fédération internationale du diabète a publié une liste des connaissances et apprentissages essentiels. Or les approches actuelles des émotions suggèrent qu'émotions et fonctions cognitives agissent de pair. Ainsi, les émotions soutiennent différents processus cognitifs, comme l'attention, la mémoire, la prise de décision, mais aussi les fonctions exécutives (c'est-à-dire mémoire de travail, inhibition et flexibilité cognitive), autant de processus clés à l'AGDM.³

Cet article propose une réflexion sur les liens entre les dimensions affectives et cognitives impliquées dans l'AGDM.

TÂCHES PLURIQUOTIDIENNES NÉCESSAIRES À LA GESTION DU DIABÈTE ET CHARGE MENTALE

TÂCHES PLURIQUOTIDIENNES NÉCESSAIRES À LA GESTION DU DIABÈTE ET CHARGE MENTALE

Le diagnostic d'une maladie chronique signe souvent pour l'individu *un avant et un après*. Cette assertion fait écho à la souffrance inhérente à la condition *d'individu malade* et à l'indicible deuil de la *perte du sentiment d'intégrité*.⁴

En cas de DM, les repas et les contraintes liées au traitement renvoient à la condition *d'individu malade*. Le patient avec un DM est supposé réaliser des multiples tâches afin de préserver sa santé (contrôler la glycémie, compter les hydrates de carbone, adapter le dosage de l'insuline, anticiper les effets de l'activité physique, des affects, des médicaments, etc.), ce qui présuppose une série d'apprentissages préalables. Les modèles actuels d'autogestion, figurant dans les recommandations européennes et américaines, sont principalement construits sur des processus cognitifs spécifiques au DM tant pour le patient que ses proches (parents d'enfants avec un diabète, conjoints, etc.).⁵ Ils préconisent «une éducation générale standardisée à propos du diabète proposée de façon individuelle ou par groupe, en privilégiant des programmes validés, insistant sur les interventions diététiques et l'importance d'augmenter l'activité physique associée à la thérapeutique».⁶

^aUniversité de Lausanne, 1015 Lausanne, ^bUniDistance, Überlandstrasse 12, 3900 Brigue, ^cDirection des soins médicaux, HUG, 1205 Genève, ^dCentre interfacultaire en sciences affectives, Université de Genève, 1205 Genève, ^eService d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et éducation thérapeutique du patient, HUG, 1205 Genève
marcelo.dossantosmamed@unil.ch | montserrat.castellsague@hcuge.ch
luz.perrenoud@hcuge.ch | geraldine.coppin@unidistance.ch
giacomo.gastaldi@hcuge.ch

Enseignement thérapeutique du patient

L'ETP ou *diabetes self-management education and support* (DSME/S) dans la littérature anglo-saxonne fait partie des piliers de la prise en charge du DM.^{5,6} Une des premières démonstrations de l'importance d'une approche éducative date de 1972.⁷ Elle avait permis une réduction drastique des jours d'hospitalisation, des comas acidocétosiques et des amputations. Depuis lors, l'équipe de Genève a grandement contribué à établir le champ de l'ETP⁸ et à promouvoir son essor à d'autres maladies chroniques.

En 1998, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ETP comme «un processus de renforcement des capacités du malade et/ou de son entourage à prendre en charge l'affection qui le touche sur la base d'actions intégrées au projet de soins. Elle vise à rendre le malade plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences (apprentissage) afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'événements majeurs de la prise en charge (initiation du traitement, modification du traitement, événements intercurrents...) mais aussi plus généralement tout au long du projet de soins, avec l'objectif de disposer d'une qualité de vie acceptable par lui».⁴

Les termes employés dans cette définition (*renforcement des capacités, compétences, apprentissage, comportement*) renvoient principalement aux cognitions et non aux dimensions affectives qui soutiennent le processus d'apprentissage. Pourtant, dans les fondements de l'ETP revendiqués par l'équipe de Genève, les affects sont déterminants et considérés comme une des cinq dimensions essentielles de l'ETP.⁹

Rôle des affects dans l'apprentissage

Le rôle des émotions comme facteur promouvant ou interférant le processus d'apprentissage est de plus en plus étudié. Tout processus d'apprentissage confronte l'apprenant à différents types d'émotions (plaisir, intérêt, frustration, ennui, etc.), y compris celles liées à la perception de réussite ou d'échec (joie, espoir, fierté, etc., vs anxiété, honte, tristesse, etc.). Il s'agit des émotions d'accomplissement qui sont liées au but de réussite des apprenants et elles vont de pair avec celles qualifiées d'épistémiques (l'intérêt) qui sous-tendent l'acquisition de connaissances.¹⁰

Dans les mois qui suivent le diagnostic, il est fréquent d'observer des stratégies d'adaptation dysfonctionnelles caractérisées par des affects négatifs en lien avec le DM (fatalisme, sentiment de désespoir, d'impuissance, tristesse, etc.).¹¹ Lorsque le sentiment d'impuissance est prédominant, il est associé à un manque d'adhésion thérapeutique et à l'abandon des mesures hygiéno-diététiques.¹² À l'inverse, lorsque les patients se sentent «efficaces»,¹³ les émotions d'accomplissement (soulagement, fierté) renforcent les compétences acquises.

Les apprentissages associés au DM renvoient l'apprenant-patient à la considération de «sa représentation de son état de santé». L'identification de cet état affectif n'est pas aisée et la notion d'intelligence émotionnelle (IE) permet d'illustrer les potentiels enjeux sous-jacents. L'IE a été décomposée en une série de 7 compétences:

1. La compréhension des émotions.
2. La reconnaissance de ses propres émotions.
3. La reconnaissance de celles d'autrui.
4. La capacité à ressentir des émotions appropriées aux situations.
5. L'apprentissage de la valeur émotionnelle de nouvelles situations.
6. La régulation de ses propres émotions.
7. La gestion des émotions d'autrui.

En cas de DM, toutes ces compétences peuvent être sollicitées et influencer l'HbA1c.¹⁴ La récurrence d'émotions négatives contribue au fardeau du diabète et constitue la notion anglophone de *diabetes distress* (DD), ou mal-être du diabète en français.

DD: une charge mentale excessive

En effet, les sentiments d'anxiété, de crainte, et le fardeau que peut représenter l'AGDM au quotidien ont été résumés par la notion de DD. Le DD est présent chez environ 40% des patients, indépendamment du type de diabète, et il peut devenir si envahissant que le terme «burnout» du DM a été proposé.¹⁵

Le concept anglais *distress* renvoie étymologiquement autant à la détresse émotionnelle qu'aux stress physiques et mentaux consécutifs au fait d'avoir un DM et aux contraintes de l'AGDM (danger vital réel, crainte de la survenue de complications, gestion de l'incertitude). Les manifestations du DD peuvent être des éléments de la lignée dépressive ou anxieuse. La tension psychique qui en résulte est associée à un risque augmenté de récurrence d'un état dépressif ou d'un trouble anxieux. Le diagnostic peut être établi avec l'aide d'un questionnaire largement validé (*diabetes distress scale*).¹⁵

Régulation des émotions: un domaine à explorer dans la prise en charge du DM

Dans les années 1990, il était question de la dimension psychodynamique du DM en référence à l'expérience vécue de la maladie. La tension psychique liée au DM conduisait l'individu à osciller entre deux trajectoires: l'une désignant le processus d'intégration psychique de la perte de la santé, l'autre sa mise à distance ou sa dénegation; deux mécanismes distincts de défense du «Moi» freudien.⁴ Les sciences affectives proposent une conceptualisation qui renvoie aussi bien aux affects qu'aux cognitions en suggérant la notion de stratégie adaptative ou maladaptative. L'expérience vécue, par exemple l'annonce d'une amputation, peut conduire à la recherche d'une aide physique et à des ressources cognitives ou, à l'inverse, à se figer et ruminer. Récemment, il a été démontré que le DD découle d'un trouble de la régulation des émotions.^{16,17} Enfin, chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2), il existe une association entre le contrôle glycémique, la capacité à accepter des récompenses différées et l'état de santé ressenti. En d'autres termes, les patients qui déconsidèrent leur état de santé ont tendance à préférer des récompenses immédiates (par exemple la prise alimentaire) au détriment du contrôle glycémique (récompense différée). Cette observation, si elle devait être confirmée de manière prospective, suggère que la façon dont le résultat découlant de l'action de santé est présenté (gain de santé et réduction du risque de complication) peut influencer l'AGDM.¹⁸

AFFECTS, COGNITIONS ET COMPORTEMENT: UNE PROPOSITION DE LECTURE DE LA SITUATION CLINIQUE

La vignette clinique de cet article est inspirée d'une situation réelle et est destinée à illustrer le cadre théorique proposé. L'enregistrement de l'entretien s'est déroulé avec l'accord du patient à la suite du report de son rendez-vous (fin de la phase 4). Les éléments pouvant conduire à l'identification du patient ont été remplacés.

Vignette clinique

Phase 1: Entrée dans la maladie

Homme de 54 ans, comptable, vivant avec son épouse et ses 3 enfants adolescents. Un DT2 a été diagnostiqué depuis 2 ans dans un contexte de syndrome métabolique (HTA, dyslipidémie et obésité de stade 1).

L'année du diagnostic, le patient modifie son hygiène de vie, débute un traitement par 2 g/j de metformine et perd 9 kg. Il réalise 2-3 mesures glycémiques par jour et il est au fait de sa situation médicale, des enjeux liés au traitement, à l'alimentation et au contrôle des glycémies. Les 6 mois suivants, alors que la situation familiale et professionnelle est harmonieuse, l'HbA1c remonte, ainsi que le poids (+ 8 kg et HbA1c à 9,5%). Il n'a pas toléré les gliflozines ni les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

Phase 2: Déséquilibre glycémique

Malgré l'ajout du gliclazide MR 90 mg à la metformine, l'HbA1c reste > 9,0% et le patient ne mesure plus ses glycémies. Le médecin traitant l'informe de la nécessité d'introduire de l'insuline ou un analogue du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), GLP-1a, et l'invite à réaliser plus de mesures glycémiques pour guider le traitement et lui permettre d'identifier l'impact des choix alimentaires sur le profil du diabète. Lors du rendez-vous suivant, l'HbA1c est > 10%, le patient a mesuré moins de 10 fois sa glycémie en 6 mois et l'assistante médicale confirme la maîtrise technique du geste. Le patient refuse le passage à l'insuline.

Phase 3: Consultations chez un médecin spécialiste

Alors que son médecin traitant lui a recommandé un avis spécialisé depuis plus de 1 an, le patient finit par prendre rendez-vous. La visite (V1) révèle qu'il passe parfois plus de 1 heure devant son appareil à glycémie sans parvenir à réaliser la mesure. Le patient rapporte un terrible sentiment de culpabilité lorsque les glycémies sont > 8 mmol/l et une sévère appréhension vis-à-vis d'autres glycémies à faire pendant la journée. Il décrit une spirale d'anxiété qui l'empêche de faire le geste pourtant parfaitement compris et une très forte anxiété de devoir être traité par de l'insuline.

Le médecin spécialiste lui explique les fonctions de l'insuline. Les cibles glycémiques sont élargies (entre 4 et 10 mmol/l) et un rendez-vous est fixé 1 mois après. Lors de cette visite (V2), le patient accepte facilement la

prise d'un GLP-1a 1 fois par semaine (apprentissage des auto-injections en 10 minutes durant la consultation) et de réaliser quelques mesures de la glycémie. L'HbA1c étant > 10%, un rendez-vous est proposé 2 mois après.

Phase 4: Rôle des affects sur la gestion du diabète

Lors de la consultation de suivi (V3), l'HbA1c est à 7,9% sous metformine, gliclazide et GLP-1a. Les thèmes abordés sont à nouveau les difficultés de mesure des glycémies et la cible souhaitée d'HbA1c (< 7%). Une visite de suivi est agendée dans 3 mois. Deux semaines avant le rendez-vous, le patient le repousse de 6 mois.

Le diagnostic de DM a confronté le patient à plusieurs niveaux d'informations et à différents apprentissages (connaissance générale de la maladie, but du suivi, cibles de la glycémie et de l'HbA1c, réalisation de mesures de glycémie, prise du traitement, etc.). Dans un premier temps, il parvient à perdre du poids et à normaliser ses glycémies. L'anxiété déclenchée par son état et la charge de l'AGDM sont contrebalancées par l'équilibre glycémique observé.

L'évolution est marquée par la survenue d'un déséquilibre glycémique, qui s'explique par une alimentation moins restrictive, une diminution de l'activité physique et l'intolérance à deux antidiabétiques, sans oublier la reprise du poids. L'anxiété et la peur des conséquences se réactivent et conduisent à un changement de stratégie: l'évitement progressif des glycémies et la dénégation du diabète.

En termes affectifs, l'éventualité d'être confronté à une glycémie élevée déclenche une anxiété anticipatoire. Elle se traduit initialement par des négociations internes de plus de 1 heure avant de réaliser la mesure. L'observation répétée de valeurs de glycémie élevées conduit à une anxiété de résultat, notamment celle de présenter des complications du diabète et de devoir être traité par insuline. Il existe aussi des sentiments de culpabilité et de honte. Le patient se considère responsable des valeurs observées car il estime ne pas respecter suffisamment les recommandations. La résultante est l'arrêt complet des mesures de glycémie, l'accentuation des sentiments de culpabilité et de honte concernant l'AGDM et l'évitement de la visite chez le spécialiste (peur du passage à l'insuline).

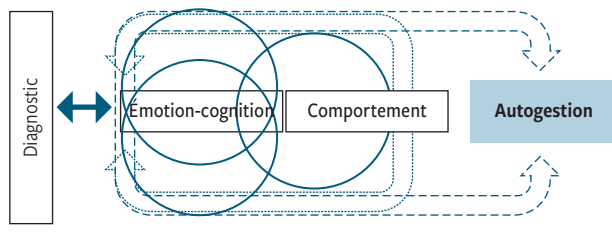
Lors du premier rendez-vous (V1), le médecin spécialiste lui donne l'occasion de verbaliser le fardeau du diabète (anxiété des complications, honte de son AGDM, peur de l'insuline, etc.) et de mieux comprendre les facteurs du déséquilibre glycémique. Il est soulagé d'avoir une alternative à l'insuline et il accepte d'autant mieux l'injection de GLP-1a (1 x/semaine) qu'elle devrait améliorer les glycémies et l'aider à perdre du poids (V2).

Lors de la consultation de suivi (V3), l'évolution est favorable pour l'HbA1c mais l'incertitude de devoir introduire de l'insuline persiste, tout comme la difficulté avec les glycémies. Le médecin spécialiste propose de continuer le suivi et à nouveau de mesurer quelques glycémies. N'étant pas parvenu à en réaliser, le patient repousse la visite suivante de 6 mois (stratégie d'évitement).

FIG 1

Dimensions cognitivo-émotionnelles et leur impact sur le comportement

La figure indique l'agencement des dimensions cognitivo-émotionnelles et leur impact sur le comportement et l'autogestion du diabète sucré.



La consultation enregistrée a permis de clarifier le rôle de la dimension émotionnelle lors des différentes visites et son influence sur le comportement du patient. Néanmoins, alors que celui-ci rapporte une diminution de son anxiété vis-à-vis du DM, il a reproduit une stratégie dysfonctionnelle d'AGDM (évitement des glycémies et des visites).

IMPACT SUR LA PRATIQUE

À l'aune de ces connaissances, les personnes touchées par le diabète devraient donc bénéficier d'une prise en charge comprenant les avancées thérapeutiques et technologiques, la participation à des dispositifs d'ETP validés et une évaluation de l'impact des dimensions spécifiques aux affects sur l'AGDM. La **figure 1** schématise l'interrelation des dimensions cognitives et affectives sous-jacentes à l'autogestion du DM. Or, comme illustré par la vignette, la compréhension des enjeux de santé et la verbalisation des affects ne suffisent pas.² Pour parvenir à influencer l'AGDM de manière durable,

il semblerait qu'il faille privilégier une prise en charge de groupe, l'aspect expérientiel, et tenir compte de la régulation des émotions.¹⁷

CONCLUSION

L'amélioration de la prise en charge du DM est facilitée par les développements thérapeutiques et technologiques, mais elle ne peut faire l'impasse sur les compétences d'AGDM. Une meilleure conceptualisation du rôle synergique des dimensions affectives et cognitives sur ce processus devrait permettre d'améliorer l'AGDM et la qualité de vie des patients avec un DM.

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

Remerciements: Les auteurs remercient Unidistance pour le soutien apporté dans leurs réflexions et recherches.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'autogestion du diabète sucré (AGDM) demande de nombreux apprentissages et passe par la réalisation d'une multitude de tâches au quotidien
- Les émotions soutiennent les processus cognitifs et les fonctions exécutives indispensables à l'AGDM
- Le mal-être du diabète semble découler d'une difficulté à réguler les émotions
- La meilleure conceptualisation du rôle des émotions et l'intégration des nouvelles technologies font partie des défis à relever pour améliorer les dispositifs d'éducation thérapeutique

1 Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407-18.

2 *Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med* 2005;22:1379-85.

3 Sander D. Models of emotion: the affective neuroscience approach. In: Armony J, Vuilleumier LAP. *The Cambridge Handbook of Human Affective Neuroscience*. Cambridge; Cambridge University Press; 2013, p. 5-53.

4 Assal JP, Lacroix A. *L'éducation thérapeutique du patient*. Paris: Maloine; 2011.

5 Funnell MM, Brown TL, Childs BP, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*

2012;35(Suppl.1):S101-8.

6 Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl.1):S3.

7 Miller LV, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. *N Engl J Med* 1972;286:1388-91.

8 Assal JP, Golay A. Patient education in Switzerland: from diabetes to chronic diseases. *Patient Educ Couns* 2001;44:65-9.

9 Golay A, Lagger G, Lasserre Moutet A, Chambouleyron M, Giordan A. *Éducation thérapeutique des patients diabétiques*. In: *Éducation thérapeutique*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010. p. 377-94.

10 **Denervaud S, Franchini M, Gentaz E, Sander D. Les émotions au cœur des processus d'apprentissage. *Neurosciences et pédagogie spécialisée*

2017;4:21-5.

11 Rane K, Wajngot A, Wändell E, Gåfvels C. Psychosocial problems in patients with newly diagnosed diabetes: number and characteristics. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:371-8.

12 Hernandez-Tejada MA, Campbell JA, Walker RJ, et al. Diabetes empowerment, medication adherence and self-care behaviors in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:630-4.

13 Jiang X, Wang J, Lu Y, Jiang H, Li M. Self-efficacy-focused education in persons with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Res Behav Manag* 2019;12:67-79.

14 *Coccaro EF, Drossos T, Phillipson L. HbA1c levels as a function of emotional regulation and emotional intelligence in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2016;10:334-41.

15 **Fisher L, Polonsky WH, Hessler D.

Addressing diabetes distress in clinical care: a practical guide. *Diabet Med* 2019;36:803-12.

16 Fisher L, Hessler D, Polonsky W, et al. Toward effective interventions to reduce diabetes distress among adults with type 1 diabetes: Enhancing Emotion regulation and cognitive skills. *Patient Educ Couns* 2019;102:1499-505.

17 Fisher L, Hessler D, Polonsky W, et al. Emotion regulation contributes to the development of diabetes distress among adults with type 1 diabetes. *Patient Educ Couns* 2018;101:124-31.

18 Lebeau G, Consoli SM, Le Bouc R, et al. Delay discounting of gains and losses, glycemic control and therapeutic adherence in type 2 diabetes. *Behav Processes* 2016;132:42-8.

* à lire

** à lire absolument

Adhésion thérapeutique et collaboration médecin-pharmacien. L'exemple du patient avec néphropathie diabétique

Dre MARIE SCHNEIDER^{a,b}, CAROLE BANDIERA^{a,c}, Dres JENNIFER DOTTA-CELIO^c et ANNE ZANCHI^d

Rev Med Suisse 2020; 16: 1210-3

La polypharmacie concerne de nombreux patients avec une maladie chronique. Elle est appropriée lorsque chaque médicament a été prescrit dans un but thérapeutique spécifique discuté avec un patient motivé et capable de gérer ses médicaments. Elle peut cependant être inappropriée lorsque le traitement devient trop complexe pour une personne fragile. Le risque est une non-adhésion au traitement, dont découle souvent une intensification de la thérapie en raison d'objectifs thérapeutiques non atteints. La collaboration médecin-pharmacien est donc primordiale pour l'accompagnement éducatif du patient complexe dans la gestion de ses médicaments. Dans cet article, nous revoyons les études examinant l'adhésion thérapeutique chez le patient diabétique avec une atteinte rénale lors d'une collaboration médecin-pharmacien.

Medication adherence and physician-pharmacist collaboration. Focus on the patient with diabetic nephropathy

Polypharmacy is common in patients with a chronic disease. It is appropriate when both the patient and the physician discuss the goal of each prescribed medication with a motivated patient capable of managing his/her medication. It can however be inappropriate when treatment becomes too complex for the frail patient. The risk is non-adherence to therapy, which often results in an intensification of treatment due to unmet therapeutic goals. Collaboration between physicians and pharmacists is therefore essential for the educational support of patients with polypharmacy. In this article, we review the studies examining the impact of a physician-pharmacist collaboration on the medication adherence of diabetic patients with renal impairment.

COMPLEXITÉ ET POLYPHARMACIE

La polymorbidité et la prescription de plusieurs médicaments (polypharmacie) sont communes et leur prévalence augmente avec l'âge des patients. Malgré cela, il n'y a pas de définition consensuelle de la polypharmacie. Elle est fondée sur des seuils arbitraires, comme la prescription concomitante de plus de 3 ou 4 médicaments.¹ Cette définition est limitée par le fait qu'elle ne distingue pas la polypharmacie appropriée de la

polypharmacie inappropriée. La polypharmacie peut s'avérer bénéfique, comme dans la prise en charge du diabète avec néphropathie ou en présence de facteurs de risque cardiovasculaires. Pour être bénéfique, chaque médicament devrait être prescrit pour un objectif thérapeutique spécifique, discuté avec le patient; les objectifs thérapeutiques devraient être atteints ou s'en approcher raisonnablement, le traitement devrait être optimisé afin de minimiser la survenue d'effets indésirables et le patient devrait être motivé et capable de gérer son traitement. En revanche, la polypharmacie est inappropriée si toutes les conditions précédentes ne sont pas remplies, lorsqu'elle devient trop complexe à gérer pour le patient, ou encore si celui-ci est fragile ou très âgé. À ce stade, le traitement doit être réévalué et les médicaments inappropriés (*potentially inappropriate medication* (PIM)) progressivement retirés. La pertinence de la polypharmacie est à documenter dans les différentes étapes clés que sont la prescription, la dispensation et l'administration des médicaments. L'établissement de cette pertinence implique une bonne communication et écoute du patient, et une bonne collaboration interprofessionnelle (médecin, pharmacien et infirmière).

Les conséquences délétères de la polypharmacie inappropriée sont, entre autres, la survenue d'effets indésirables, une adhésion thérapeutique suboptimale, des erreurs de médication ou une rupture de confiance thérapeutique patient-professionnel de la santé. La non-adhésion induite par la polypharmacie peut être volontaire ou involontaire. Dans certaines situations, elle est étroitement associée à des effets indésirables/symptômes ressentis par le patient ou à la complexité du traitement.

Dans le diabète, il a été montré que la complexité du traitement (médicaments multiples, doses multiples, exigences diététiques et temporelles de prises) altère l'adhésion. D'une part, la complexité du traitement augmente le risque de non-adhésion, mais, d'autre part, un historique de non-adhésion peut conduire le prescripteur à intensifier et complexifier le traitement. La relation de causalité est donc difficile à déterminer. Il est important que le professionnel y soit sensible.

À ce jour, la littérature scientifique n'a pas démontré d'amélioration de l'adhésion thérapeutique par réduction de la polypharmacie, bien que les premiers résultats avancent cette hypothèse.² Des études confirmatoires sont donc nécessaires. En présence de polypharmacie, deux aspects cruciaux s'imposent. Premièrement, il est important de prescrire des traitements nécessaires et efficaces avec des modalités d'administration

^aInstitut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale (ISPSO), Université de Genève, 1211 Genève, ^bPharma24, pharmacie ambulatoire académique, Boulevard de la Cluse 38, 1205 Genève, ^cPharmacie d'Unisanté, Département des policliniques, Centre de médecine générale et santé publique (Unisanté), Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne, ^dServices d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, et de néphrologie, CHUV, 1011 Lausanne
marie.schneider@unige.ch | carole.bandiera@unisante.ch
jennifer.celio@unisante.ch | anne.zanchi@chuv.ch

simples dans la mesure du possible, sans enfreindre l'efficacité (par exemple, une prise journalière unique peut être inefficace chez les métaboliseurs rapides). Deuxièmement, les patients, en faisant partie intégrante de la démarche thérapeutique, doivent être invités autant que possible à participer au mieux à la décision. Ils doivent pouvoir bénéficier d'un accompagnement éducatif interprofessionnel afin de renforcer leur littératie en santé et leur autogestion des médicaments.

L'EXEMPLE DE LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

La néphropathie diabétique est une complication micro-vasculaire du diabète qui touche environ un tiers des patients diabétiques; elle est actuellement la première cause de dialyse. L'objectif du soignant sera d'accompagner le patient diabétique avec une atteinte rénale dans la gestion de ses multiples comorbidités avec une prise en charge non pharmacologique (activité physique, tabac, nutrition) et pharmacologique, comme le traitement antidiabétique, antihypertenseur et hypolipémiant. À des stades plus avancés de la néphropathie diabétique, s'ajoute le traitement de l'hyperkaliémie, de l'acidose et de l'anémie. Le patient doit gérer une grande quantité de médicaments, dont l'utilité n'est pas toujours bien comprise en raison de pathologies souvent silencieuses.

En Suisse, la prévalence d'un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 ml/min/1,73 m² est de 22,4% dans un échantillon de 1359 patients diabétiques de type 2 suivis chez leur médecin de premier recours.³ Dans cette étude, seuls 2,2% ont atteint tous les objectifs de contrôle tensionnel, glycémique et lipidique.⁴ Les causes sont certes multiples (inertie dans l'introduction et l'adaptation du traitement, manque de temps du médecin, non-adhésion aux visites), mais la non-adhésion au traitement pharmacologique est certainement une cause importante qui doit être recherchée.

BARRIÈRES À UNE GESTION OPTIMALE DE LA MALADIE

Les barrières à une bonne gestion de la maladie les plus fréquemment rapportées par les patients sont notamment la faible continuité des soins, des propos discordants et une communication pauvre entre les spécialistes.⁵ Les patients rapportent également une mauvaise compréhension de la maladie rénale, engendrant un stress, surtout dû à la possibilité de devoir débuter une dialyse. Le faible soutien familial ou amical était également rapporté comme un facteur défavorable.

Ces barrières sont à explorer chez les patients diabétiques avec atteinte rénale afin de les atténuer le plus possible. Il a d'ailleurs été montré que la forte implication de ces patients dans la gestion de leur maladie était associée à une meilleure qualité de vie.

ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

La non-adhésion aux antidiabétiques oraux atteint 40% chez les patients avec néphropathie diabétique.⁶ Elle est associée à

un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale terminale. Or, les évaluations de programmes de soutien de l'adhésion médicamenteuse destinés aux patients avec néphropathie diabétique sont rares; elles démontrent néanmoins une amélioration des paramètres de contrôle métabolique et tensionnel avec une amélioration des activités d'autosoins.⁷ La majorité des programmes d'intervention est menée en collaboration interprofessionnelle avec des pharmaciens ou des infirmières spécialisées. Du fait de leurs expertises différentes, leurs rôles dans le soutien de l'adhésion se complètent.⁸

Dans ces programmes, l'adhésion médicamenteuse est peu investiguée. Figurant uniquement dans les objectifs secondaires des études d'intervention, l'estimation de l'adhésion résulte souvent d'une méthodologie faible. Des questionnaires autorapportés sont généralement utilisés,⁹ la qualité d'administration de ces questionnaires et l'intervention de soutien à l'adhésion sont peu détaillées. D'autre part, un faible taux de patients éligibles participe à ces études. Elles sont donc composées de petits effectifs avec parfois un taux d'attrition non négligeable, diminuant la validité externe des résultats.

Une étude observationnelle de 24 mois chez 160 patients comparant une prise en charge structurée médecin-pharmacien à une prise en charge standard a montré que la prise en charge structurée ralentit le déclin de la fonction rénale. Dans cette étude interprofessionnelle, le pharmacien évaluait l'adhésion médicamenteuse en questionnant les patients sur leur prise médicamenteuse, les accompagnait et émettait des recommandations thérapeutiques au médecin. Cependant, l'aspect subjectif de l'estimation de l'adhésion n'a pas permis de corrélérer l'amélioration de l'adhésion et le ralentissement du déclin rénal.¹⁰

L'amélioration de l'adhésion n'a pas non plus été démontrée dans une étude qui consistait à la remise d'un plan de médication, au visionnage d'un DVD d'éducation thérapeutique et à des entretiens motivationnels téléphoniques réguliers réalisés par une infirmière spécialisée. Dans cette étude, les auteurs rapportent la difficulté d'évaluer l'adhésion par le comptage des comprimés et concluent que des méthodes plus rigoureuses accessibles aux chercheurs sont nécessaires. Finalement, une autre étude a montré une amélioration tensionnelle suite à un programme de soutien mensuel par une infirmière communautaire spécialisée avec une évaluation de l'adhésion par un questionnaire. Le processus du soutien n'est cependant pas décrit, ni les domaines de compétences en adhésion médicamenteuse soutenus par l'infirmière.¹¹

PROGRAMME DE SOUTIEN DE L'ADHÉSION POUR DIABÉTIQUES AVEC ATTEINTE RÉNALE (PANDIA IRIS)

Dès 1995, la Pharmacie d'Unisanté (Lausanne) a implémenté, en collaboration interprofessionnelle, un programme d'adhésion thérapeutique pour les patients chroniques (*Interprofessional Medication Adherence Program* (IMAP)).^{12,13} Une cohorte de 300 patients-année atteints d'une maladie chronique y est suivie. Depuis 2019, la consultation d'adhésion existe également à Pharma24, pharmacie académique ambulatoire sise dans les bâtiments des HUG (Genève). L'intégration de la

consultation d'adhésion dans un concept d'accompagnement des patients chroniques (*chronic care management*) est en cours à l'échelle des pharmacies suisses (exemple: programme SISCARE)^{14,15}. La consultation d'adhésion est assurée par les pharmaciens en coordination avec les équipes médicale et infirmière afin de soutenir l'adhésion thérapeutique et promouvoir la continuité des soins.

Afin de combler les faiblesses méthodologiques des études publiées dans la littérature, un programme de soutien à

l'adhésion médicamenteuse des patients diabétiques et insuffisants rénaux a été développé et implémenté à la pharmacie d'Unisanté en 2016 (programme PANDIA IRIS), en collaboration avec les services d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, et de néphrologie du CHUV. Ce programme interprofessionnel, toujours en cours, combine la mesure objective de l'adhésion médicamenteuse par le pilulier électronique à des entretiens motivationnels brefs mais répétés qui engagent le patient activement et à son rythme dans l'autogestion de son traitement (cf. encadré).

Exemple d'une patiente diabétique avec atteinte rénale présentant une adhésion suboptimale (participant au programme PANDIA IRIS)

Une patiente diabétique de 63 ans présente une insuffisance rénale chronique développée sur une néphropathie diabétique. Elle travaille de nuit et exprime sa difficulté à avoir un rythme régulier de prise de ses 6 médicaments.

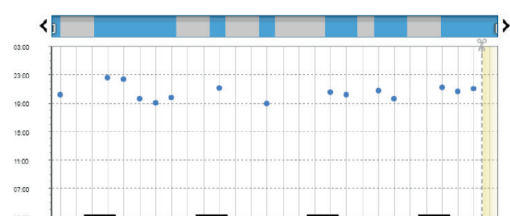
FIG 1 Ouvertures quotidiennes du pilulier électronique

Chaque point représente une ouverture du pilulier (les jours sur l'axe des abscisses et les heures sur l'axe des ordonnées).

A

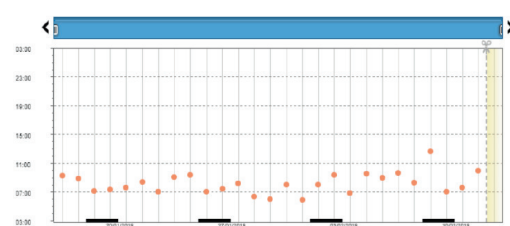
Adhésion_{pravastatine} = 60%

Pravastatine cpr 20mg (1 x par jour)



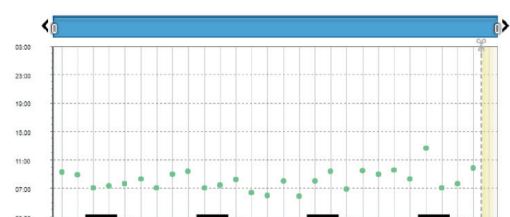
Adhésion_{olmésartan} = 100%

Olmésartan cpr 10mg (1 x par jour)



Adhésion_{lercanidipine} = 100%

Lercanidipine cpr 10mg (1 x par jour)



Lors de la lecture du graphique représentant les ouvertures quotidiennes du pilulier électronique, la pharmacienne s'aperçoit que la prise de la statine est suboptimale (60%) alors que l'adhésion aux deux antihypertenseurs est excellente (partie A de la **figure 1**). Durant l'entretien d'adhésion, la patiente indique avoir régulièrement des vertiges qui diminuent sa qualité de vie au quotidien; elle a parfois «du mal à marcher droit». La tension moyenne mesurée lors de l'entretien est de 125/77 mm Hg, la fréquence cardiaque est de 78 bpm. Elle attribue cet effet indésirable à la prise de la statine et a donc décidé par elle-même de ne pas avaler quotidiennement ce médicament.

S'apercevant de la confusion, la pharmacienne revoit, avec l'accord de la patiente, l'indication des traitements et lui indique que les vertiges sont probablement dus aux antihypertenseurs. Elle détaille son intervention dans le rapport d'adhésion pour le médecin qui décide d'interrompre la lercanidipine.

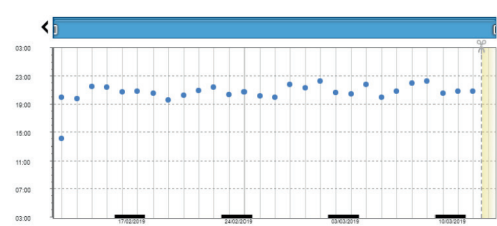
Lors de l'entretien suivant, l'adhésion à la statine et à l'olmésartan est optimale (partie B de la **figure 1**). Suite à l'arrêt de la lercanidipine, la patiente ne présente plus de vertiges.

Ainsi, l'arrêt de la lercanidipine, décidé de manière interprofessionnelle et selon un décours temporel favorable, a permis d'améliorer significativement la qualité de vie de la patiente. Un tel exemple illustre l'importance de la collaboration et de la communication patient-médecin-pharmacien pour soutenir la gestion médicamenteuse complexe des patients diabétiques avec atteinte rénale.

B

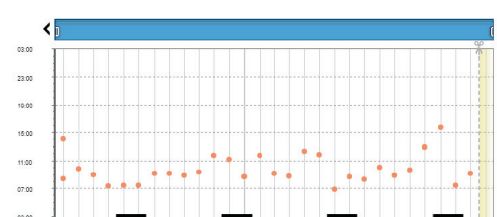
Adhésion_{pravastatine} = 100%

Pravastatine cpr 20mg (1 x par jour)



Adhésion_{olmésartan} = 100%

Olmésartan cpr 10mg (1 x par jour)



Les résultats de PANDIA IRIS donneront les lignes directrices pour:

1. Mieux définir la plus-value d'une approche interprofessionnelle de l'adhésion thérapeutique et définir le rôle de chaque professionnel dans ce contexte.
2. Mieux définir la population de patients cibles (diabétiques avec prémisses d'insuffisance rénale).
3. Optimiser la durée du programme d'intervention sur l'adhésion thérapeutique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Malgré un arsenal thérapeutique efficace et consensuel, un tiers des patients diabétiques développe une néphropathie diabétique. La majorité de ces patients sont polymédiqués de longue date, leurs parcours thérapeutiques sont pluriels et leurs besoins d'accompagnement évoluent avec le temps. Le médecin joue un rôle clé pour questionner régulièrement la pertinence de chaque traitement selon les guidelines cliniques mais également selon les possibilités individuelles du patient, afin d'ancrer au mieux l'adhésion thérapeutique de ce dernier. L'adhésion thérapeutique du patient devrait ensuite être renforcée au travers d'une approche interprofessionnelle médecin-pharmacien-infirmier assurant la continuité des soins et des messages thérapeutiques, et capitalisant sur le patient comme membre à part entière de l'équipe. Les professionnels de la santé ont urgemment besoin de guidelines interprofessionnelles afin de définir comment mieux accompagner le patient diabétique à long terme et ralentir le déclin de la fonction rénale. Les programmes interprofessionnels sont

une réelle opportunité de mieux soigner ces patients, il est temps de les mettre sur pied au travers d'études d'interventions de bonne qualité méthodologique.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. L'étude PANDIA IRIS est soutenue par le Fonds qualité et recherche de santé suisse, curafutura et pharmaSuisse (fonds sans restriction).

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La néphropathie diabétique touche environ un tiers des patients diabétiques
- L'adhésion thérapeutique fluctue au cours du temps, les professionnels de santé doivent donc s'en soucier dès le début et tout au long du suivi, particulièrement en cas de polymédication, afin de préserver au mieux la fonction rénale des patients diabétiques
- Le médecin doit réévaluer la liste des traitements régulièrement avec le patient afin d'en vérifier la pertinence et le pharmacien complète la prise en charge en identifiant les facteurs influant sur l'adhésion pour offrir un soutien individuel de la gestion médicamenteuse
- L'accompagnement interprofessionnel et individualisé entre médecins, pharmaciens et infirmières spécialisées a le potentiel d'améliorer les résultats cliniques des patients; ce potentiel doit être vérifié dans des études adaptées aux besoins des patients et bien menées méthodologiquement

1 *Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17:230.

2 Ulley J, Harrop D, Ali A, Alton S, Fowler Davis S. Deprescribing interventions and their impact on medication adherence in community-dwelling older adults with polypharmacy: a systematic review. *BMC Geriatr* 2019;19:15.

3 Lamine F, Lalubin F, Pitteloud N, Burnier M, Zanchi A. Chronic kidney disease in type 2 diabetic patients followed-up by primary care physicians in Switzerland: prevalence and prescription of antidiabetic drugs. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14282.

4 *Corcillo A, Pivin E, Lalubin F, et al. Glycaemic, blood pressure and lipid goal attainment and chronic kidney disease stage of type 2 diabetic patients treated in primary care practices. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14459.

5 Lo C, Teede H, Fulcher G, et al. Gaps and barriers in health-care provision for co-morbid diabetes and chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC nephrology* 2017;18:80.

6 Williams A, Manias E, Walker R, Gorelik A. A multifactorial intervention to improve blood pressure control in co-existing diabetes and kidney disease: a feasibility randomized controlled trial. *J Adv Nurs* 2012;68:2515-25.

7 Helou N, Dwyer A, Shaha M, Zanchi A. Multidisciplinary management of diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JBI database of systematic reviews and implementation reports* 2016;14:169-207.

8 Celio J, Ninane F, Bugnon O, Schneider MP. Pharmacist-nurse collaborations in medication adherence-enhancing interventions: A review. *Patient Educ Couns* 2018;101(7):1175-92.

9 Li T, Wu HM, Wang F, Huang CQ, et al.

Education programmes for people with diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD007374.

10 Leung WY, So WY, Tong PC, Chan NN, Chan JC. Effects of structured care by a pharmacist-diabetes specialist team in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med* 2005;118:1414.

11 Hotu C, Bagg W, Collins J, et al. A community-based model of care improves blood pressure control and delays progression of proteinuria, left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in Maori and Pacific patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3260-6.

12 *Burnier M, Schneider MP, Chiolerio A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens* 2001;19:335-41.

13 **Lelubre M, Kamal S, Genre N, et al. Interdisciplinary Medication Adherence Program: The Example of a University Community Pharmacy in Switzerland. *BioMed research international* 2015;2015:103546.

14 Lelubre M, Clerc O, Grosjean M, et al. Implementation study of an interprofessional medication adherence program for HIV patients in Switzerland: quantitative and qualitative implementation results. *BMC Health Serv Res* 2018;18:874.

15 Bawab N, Rossier C, Perraudin C, Bugnon O. Evaluation of the implementation of an interprofessional type 2 diabetes adherence program in Swiss primary care setting. Disponible sur : www.pcne.org/script25.php?abstractid=184

* à lire

** à lire absolument

QCM D'AUTO-ÉVALUATION

Testez vos connaissances...

Quelle place pour les inhibiteurs de la DPP-4 en 2020?

(voir article p. 1186)

1. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. Les inhibiteurs de la DPP-4 ne nécessitent jamais d'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale
 - ☐ B. Les inhibiteurs de la DPP-4, en augmentant la sécrétion de GLP-1, induisent un sens de satiété et un ralentissement de la vidange gastrique
 - ☐ C. L'alogliptine et la saxagliptine sont à éviter chez les patients à risque de développer une insuffisance cardiaque
 - ☐ D. Même si les inhibiteurs de la DPP-4 semblent réduire la progression de l'albuminurie, ils n'offrent pas de protection sur le déclin du taux de filtration glomérulaire

La NASH: une complication moins connue mais importante du diabète

(voir article p. 1197)

4. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. Environ 60% de patients diabétiques de type 2 sont atteints de NAFLD/NASH
 - ☐ B. La metformine a montré une réduction de la NAFLD/NASH
 - ☐ C. Les transaminases peuvent être normales même en cas de NAFLD/NASH
 - ☐ D. Une biopsie hépatique est à recommander chez tout patient diabétique de type 2

Adhésion thérapeutique et collaboration médecin-pharmacien. L'exemple du patient avec néphropathie diabétique

(voir article p. 1210)

2. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Les évaluations de programmes de soutien de l'adhésion médicamenteuse destinés aux patients avec néphropathie diabétique sont rares. Cependant, elles ont permis de montrer les effets suivants:
- ☐ A. Une amélioration des paramètres de contrôle tensionnel
 - ☐ B. Une amélioration des activités d'autosoins
 - ☐ C. Une diminution de la mortalité
 - ☐ D. Une amélioration des paramètres de contrôle métabolique

Diabète sucré: impact des affects sur les compétences d'autogestion

(voir article p. 1206)

5. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? La régulation des émotions influence l'autogestion du diabète (AGDM), ce qui peut conduire à:
- ☐ A. La réduction de l'adhésion thérapeutique
 - ☐ B. L'altération des capacités d'attention utiles aux apprentissages
 - ☐ C. L'accentuation du mal-être du diabète (DD)
 - ☐ D. L'acquisition des compétences indispensables à l'AGDM
 - ☐ E. L'ensemble de ces propositions

Diabète post-transplantation rénale: le point de vue du diabétologue

(voir article p. 1200)

3. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. Le diagnostic de diabète post-transplantation (PTDM) est posé généralement par une HbA_{1c} à 1 mois postopératoire
 - ☐ B. En cas de survenue de PTDM, un changement de régime immuno-suppresseur est recommandé d'emblée
 - ☐ C. Une insulinothérapie est nécessaire en cas de PTDM d'apparition précoce avec profil cortico-induit
 - ☐ D. Les analogues du GLP1 peuvent être utilisés, mais les inhibiteurs du SGLT2 sont encore à éviter

Traitement par pompe à insuline: pour qui et comment le mettre en place en ambulatoire?

(voir article p. 1191)

6. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Lors de l'insulinothérapie par pompe:
- ☐ A. Les risques de survenue d'acidocétose sont nuls vu que la pompe délivre toujours un débit d'insuline stable
 - ☐ B. Le patient doit absolument connaître le comptage des glucides
 - ☐ C. La surveillance régulière de la glycémie est indispensable
 - ☐ D. On s'attend à observer une réduction des hypoglycémies et de la variabilité glycémique

Réponses correctes: 1CD, 2ABD, 3CD, 4AC, 5E, 6CD

CONSEIL EN ACTIVITÉ PHYSIQUE

À PROPOS DE L'ARTICLE: NANCHEN D, RODONDI N. FAUT-IL PARLER DU STYLE DE VIE À CHAQUE PATIENT?

Rev Med Suisse 2020;16:431.

ET DE L'ARTICLE: SPRING J, SAUBADE M, BIZE R, PASCHE M, NANCHEN D. CONSEIL EN ACTIVITÉ PHYSIQUE. SA DÉLÉGATION VERS UN-E SPÉCIALISTE EN ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE: LE PROJET PAS À PAS+

Rev Med Suisse 2020;16:444-7.

«En théorie, il n'y a pas de différence entre la théorie et la pratique, par contre, en pratique si!» Cette assertion pleine de bon sens, attribuée à Yogi Berra (joueur de baseball connu pour ses aphorismes tautologiques), m'est venue à l'esprit après la lecture (et la relecture) des très intéressantes contributions concernant – entre autres – le rôle du médecin de premier recours à motiver ses patients à pratiquer une activité physique dans le but de contrecarrer l'inexorable avancée des maladies cardiovasculaires et non transmissibles en général.

Pour soutenir mon propos ultérieurement, j'ai retenu, en résumé de la lecture de ces deux articles, qu'après une période d'amélioration, l'incidence des maladies cardiovasculaires est en augmentation, que la sédentarité ou l'insuffisance d'une activité physique dès le jeune âge en est une cause importante, et que la consultation chez le médecin de premier recours est un lieu privilégié pour aborder la question de cette sédentarité et pour mettre en place des stratégies de neutralisation de ce délétère phénomène. Enfin, le rôle important du médecin de premier recours, le plus fréquemment consulté, est considéré comme primordial. En tant que médecin du sport «pur-sang», je ne puis que me montrer pleinement d'accord avec ces affirmations. Il est également écrit que le temps nécessaire à consacrer à cette importante activité n'est pas très long et facilement intégrable dans une consultation dont, il faut se le rappeler, la raison était généralement tout autre. Si j'ai bien saisi la chose, il s'agit là d'une affirmation issue d'une publication d'origine étrangère, et de ce fait pas nécessairement reproductible chez nous. Ne pensons qu'aux récents raccourcissements des durées de consultation. Mais plus important encore, considérons le statut de la médecine du

sport dans notre pays – nous y revenons – et deux obstacles pour ainsi dire infranchissables à la réalisation de ce vœu pieux! Je ne partage donc pas du tout cet argument. Il est ensuite fait état d'une option de substitution du médecin par des spécialistes en activité physique dont les prestations ne sont pas prises en compte par les caisses-maladie. Un contexte au départ déjà très défavorable au vu de la situation critique des coûts de la santé, et qui sous-entend en plus que le médecin n'est en général pas en mesure de faire le travail lui-même, même si des possibilités de perfectionnement d'une demi-journée existent (sic!). Cette triste et en même temps vexante constatation est pourtant le reflet de la réalité. Seuls de très rares médecins sont en mesure de proposer à leur patient inactif un programme structuré et précis comme une ordonnance de médicaments, chose qui, soit dit en passant, ne s'apprend pas en quelques heures. Globalement, je partage donc cet avis.

C'est donc dans ce défavorable contexte que j'aimerais présenter mon propos effectif: il est proprement incroyable qu'au XXI^e siècle, dans notre pays qui se targue de disposer d'une des meilleures médecines de la planète, il n'y ait pas un seul institut de médecine du sport dans au moins l'une de nos Facultés de médecine et, surtout, que l'enseignement des vertus du mouvement, de l'exercice pour utiliser le nom fréquemment adopté en complément de celui de sport en rapport avec la médecine, n'existe pas pour les étudiants en médecine suisses, indépendamment d'où ils effectuent leur formation! À cet égard, l'article de Carrard et coll. est très instructif!¹ Si le système de santé suisse veut (enfin) profiter des nombreux effets positifs sur la santé d'une activité physique raisonnable et mesurée, démontrés scientifiquement, et en conséquence aussi des effets financiers plus que favorables qu'une telle prescription engendrerait, alors il est grand temps, urgent même, d'instaurer, au niveau académique, une médecine du sport et de l'exercice en mesure de diffuser le plus largement possible la masse de connaissances disponibles sur la question. Le bénéfice en sera plus que significatif, vu l'effet non seulement thérapeutique de l'activité physique pratiquée de manière régulière, mais également préventif,

indiscutable, efficace sur toute la population, indifféremment du genre et de l'âge. Et que l'on ne vienne pas nous dire que la mise sur pied d'un tel enseignement serait difficile à réaliser, ou onéreuse encore, car dans notre pays, les compétences médicales pour l'enseignement de la médecine du sport sont disponibles, il suffit de les rechercher au bon endroit!

Les heures critiques que nous vivons démontrent (enfin) que, dans l'adversité, il est possible de faire fi des nombreuses barrières juridiques, structurelles et souvent surtout mentales.

PS: Et absolument rien contre les spécialistes en activité physique adaptée, bien au contraire!

1 Carrard J, Pandya T, Niederhauser L, et al. Should sports and exercise medicine be taught in the Swiss undergraduate medical curricula? A survey among 1764 Swiss medical students. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2019;5:e000575. doi:10.1136/bmjsem-2019-000575.

Dr PETER JENOURE

Fédération Internationale de Médecine du Sport
Rédacteur du numéro de Médecine du Sport de la
Revue Médicale Suisse de 1979 à 1999.
jenoure@bluewin.ch

Réponse

Dr JÉRÔME SPRING
Dr RAPHAËL BIZE
Dr MATHIEU SAUBADE
Dr DAVID NANCHEN

Cher Dr Jenoure,

Merci pour votre intérêt concernant notre article «Conseil en activité physique, sa délégation vers un-e spécialiste en activité physique adaptée, le projet Pas à Pas+».

Votre remarque portant sur le temps nécessaire pour apporter un conseil en matière d'activité physique et son intégration dans une consultation qui n'a pas pour motif l'activité physique est pertinente. Effectivement, le temps consacré à ce conseil ne doit pas être négligé et impacte inévitablement le déroulement de la consultation. Nos propos s'appuient sur le rapport d'évaluation du programme vaudois PAPRICA conduit par l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive à Lausanne.¹ Cette évaluation se base sur des données obtenues auprès de médecins généralistes formés au conseil en activité physique dans le cadre du programme PAPRICA. Le rapport montre que l'activité physique est abordée lors de l'anamnèse ou lors de la rédaction d'une ordonnance. Les conseils les plus souvent mis en œuvre sont: «Le bref encouragement à pratiquer davantage d'activité physique», «L'orientation vers des offres d'activité physique» et «Le conseil médical dans l'esprit entretien motivationnel», avec une durée moyenne du conseil de 5 minutes. Un autre résultat à relever est que le manque de reconnaissance tarifaire spécifique ne représente pas un frein au conseil pour 77% des personnes interrogées. En Suisse, bien que l'importance de l'activité physique soit globalement bien acceptée par les médecins généralistes, nous ne pouvons que confirmer vos propos et le besoin de relever encore de nombreux défis lors de la consultation médicale. Les

enjeux sont le rapport temps-efficacité, les opportunités de conseil lorsque le motif de consultation est peu adapté à l'activité physique, le manque d'outils, et probablement une diffusion des connaissances insuffisante entre médecins spécialistes et généralistes.

Dans votre courrier, vous indiquez également: «Il est ensuite fait état d'une option de substitution du médecin par des spécialistes en activité physique». La prestation offerte par Pas à Pas+ via les spécialistes en activité physique adaptée ne souhaite en aucun cas se substituer aux médecins, car l'efficacité de l'accompagnement repose précisément sur la collaboration et l'implication des différents professionnels de la santé autour du patient. La prestation se propose de prolonger le conseil du médecin de premier recours en accompagnant la personne dans sa démarche sur le terrain, puis de restituer les éléments collectés afin d'enrichir le dialogue entre le médecin et son patient. Dans ce modèle, le médecin traitant réévalue le mode de vie du patient lors des futures consultations et poursuit ainsi le suivi sur le long terme.

Finalement, nous partageons votre remarque concernant le manque d'enseignement prégradué en médecine du sport et de l'exercice. Dans l'étude de Carrard et coll. que vous citez, 95% des 1764 étudiants en médecine suisses interrogés ont exprimé le souhait d'avoir un enseignement en médecine du sport et de l'exercice, et seules 4 des 8 facultés de médecine humaine intègrent dans leurs cursus des cours spécifiques en lien avec la médecine du sport et de l'exercice.² Ce message est relayé récemment par l'Association suisse des étudiants en médecine.³ Concernant la Faculté de médecine et biologie de l'Université de Lausanne, à laquelle les auteurs sont affiliés, il existe quelques cours obligatoires et un cours à option de plus de 30 heures. Particulièrement, deux périodes obligatoires sont consacrées à la

problématique de la sédentarité sous les angles de la santé publique et du rôle du médecin de premier recours. Il nous paraît en effet important que la lutte contre la sédentarité ne soit pas uniquement abordée dans le cadre d'enseignements en médecine du sport et de l'exercice. Des discussions sont en cours pour mieux coordonner cet enseignement prégradué. Nous espérons vivement que ces initiatives permettront l'amélioration de la sensibilisation et des compétences de nos futurs médecins à la promotion de l'activité physique dans la population.

1 Koutaissoff D, Jeannin A, Dubois-Arber F. Evaluation de la formation PAPRICA (Physical Activity promotion in Primary Care). Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive (Raisons de santé 2012;200).

2 Carrard J, Pandya T, Niederhauser L, et al. Should sports and exercise medicine be taught in the Swiss undergraduate medical curricula? A survey among 1764 Swiss medical students. BMJ Open Sport Exerc Med 2019;5:e000575.

3 Prise de position sur l'enseignement prégradué en médecine du sport et de l'exercice. Disponible sur : https://swimsa.ch/download/1771/AK_20191031_Prise_de_position_SGSM_F.pdf

Drs Jérôme Spring, Mathieu Saubade et David Nanchen

Consultation de prévention cardiovasculaire-cholestérol et style de vie
Département promotion de la santé et prévention
Unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, 1011 Lausanne
jerome.spring@unisante.ch
mathieu.saubade@chuv.ch
david.nanchen@unisante.ch

Dr Mathieu Saubade

Centre de médecine du sport,
Division de médecine physique et réadaptation
CHUV, 1011 Lausanne

Dr Raphaël Bize

Département épidémiologie et systèmes de santé,
Unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, 1011 Lausanne
raphael.bize@unisante.ch

Les différents moyens de contraception

En Suisse comme ailleurs en Europe, l'utilisation de la pilule contraceptive est en recul ces dernières années, au profit d'autres méthodes. Focus sur les principaux modes de contraception.

En Suisse,
4
personnes sexuellement actives
sur 5
ont recours à une méthode contraceptive.

Source :
Observatoire suisse de la santé

CONTRACEPTION NON HORMONALE

• Dispositif intra-utérin (stérilet) avec cuivre

- 1) Inhibe la fertilisation d'un ovule par les spermatozoïdes
- 2) Empêche l'implantation d'un éventuel ovule fécondé

• Préservatif (féminin ou masculin) • Diaphragme

Empêchent le passage des spermatozoïdes

CONTRACEPTION « NATURELLE »

- Méthode symptothermique qui combine :
-méthode Billings (observation de la glaire cervicale)
-méthode de la température
-méthode Ogino (calculs de calendriers)

Requiert un apprentissage et l'adhésion du partenaire

AUTRES MÉTHODES DE CONTRACEPTION

Spermicides
utilisés
seuls

Rapport
sexuel
interrompu
ou «retrait»

La plupart
des Apps
smartphone
prédisant la
fertilité



Méthodes de contraception peu sûres

CONTRACEPTION HORMONALE

Empêche la prolifération de la muqueuse utérine et le passage des spermatozoïdes. Inhibe l'ovulation.

Œstrogènes et progestatifs



- Pilule œstroprogestative



- Patch



- Anneau vaginal

Progestatifs (sans œstrogènes)



- Pilule progestative



- Implant sous-cutané



- Injection trimestrielle



- Dispositif intra-utérin (stérilet) imprégné de progestérone

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES (IST)

La meilleure façon de se protéger d'une infection par le VIH ou d'une autre IST est d'appliquer les règles du «safer sex» : **toujours utiliser des préservatifs (masculin ou féminin) lors de rapports avec pénétration vaginale ou anale.**

Trouvez le centre de conseil de santé sexuelle et planning familial de votre canton sur :
www.sante-sexuelle.ch

planète
santé

COVID-19: REMETTRE EN QUESTION LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES?

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

C'est l'un des phénomènes les plus étonnants donnés à voir aujourd'hui en France: la pandémie de COVID-19 a conduit un nombre conséquent de personnalités médicales et scientifiques à renoncer aux méthodes codifiées de la recherche médicale – et ce au profit d'affirmations établies dans l'urgence et sans réelle évaluation. C'est tout particulièrement vrai du Pr Didier Raoult, microbiologiste et directeur de l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection – désormais connu à l'échelon international pour sa promotion de l'hydroxychloroquine contre la Covid-19.

«En pratique, les partisans majeurs des essais randomisés ont fini par les introduire comme la preuve unique de l'efficacité d'un traitement, ce qui signifie que l'on ne devrait plus pouvoir utiliser un traitement en disant qu'il est efficace sans avoir fait un essai randomisé, expliquait-il il y a peu dans les colonnes du *Quotidien du Médecin*.¹ Dans ma propre expérience, j'ai déjà mis au point dix traitements différents, dont la plupart se retrouvent dans tous les livres de médecine rapportant des maladies sur lesquelles j'ai travaillé, sans jamais avoir fait d'essais randomisés.»

Selon lui, les éléments qui amènent, généralement, à la découverte des traitements sont «l'observation anecdotique et les observations de séries correctement analysées». «Il est clair, si on a la curiosité de regarder, par exemple, Wikipédia "Randomized Controlled Trial" en anglais, que la plupart des gens reconnaissent que la découverte ne vient pas des effets randomisés, mais des initiatives individuelles,

ajoutait-il. C'est ce qu'il s'est passé dans 99% des traitements de maladies infectieuses. Par ailleurs, pour beaucoup de maladies, comme pour le sida ou pour les hépatites, l'efficacité du traitement est extrêmement facile à évaluer par les dosages dans le sang du virus, qui ne nécessite pas d'étude randomisée mais simplement des dosages réguliers.»

En écho de cette prise de position provocatrice, deux anciens responsables de l'Institut national français de la santé et de la recherche médicale (Inserm) reviennent, dans les colonnes de *Médecine/Sciences*,² sur la question des «essais thérapeutiques» tels que nous les connaissons et sur les attaques dont ils font aujourd'hui l'objet. «Autant l'on peut comprendre que certains praticiens recourent à ce qui leur est ainsi proposé, autant cette confusion entre action dans l'urgence et recherche scientifique serait lourde de conséquences si elle venait à se généraliser, et cela à de multiples points de vue: image et rôle de la science, qualité et éthique de la recherche médicale et, en fin de compte, sort des malades soumis à des traitements mal évalués», font-ils valoir.

Il est désormais pleinement établi, depuis plusieurs décennies, que, face à une réelle incertitude sur l'intérêt respectif de deux attitudes thérapeutiques à adopter vis-à-vis de patients atteints d'une même maladie, il est nécessaire de procéder à un «essai thérapeutique comparatif» (ETC), une procédure désormais très codifiée. Il en va de même pour les recherches concernant les études pharmaceutiques. Cette approche suppose qu'on compare les

effets de deux traitements sur deux groupes aussi semblables que possible de patients en nombre suffisant, ceux-ci étant dûment informés de la nature de l'essai et ayant donné leur consentement pour en faire partie. La comparaison des avantages et inconvénients observés dans les deux groupes devient dès lors la base scientifique des conclusions concernant l'emploi ultérieur du traitement préférentiel qui, le cas échéant, a pu être mis en évidence. Tout ceci ne va pas sans sou-

lever de nombreuses questions d'ordre éthique. «Tous les pays ont progressivement mis en place des comités chargés de veiller au respect des valeurs éthiques dans la recherche clinique, soulignent les auteurs de *Médecine/Sciences*. En France, dès sa création en 1983, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) a rédigé un avis sur les essais thérapeutiques.»³ Puis, des dispositions législatives sont venues pour créer des Comités de protection des

personnes (CPP) qui ont, entre autres missions, celle de donner un avis sur le protocole des essais thérapeutiques. Ils sont particulièrement attentifs au contenu du consentement éclairé qui doit être signé par chaque patient inclus dans un ETC.

A une autre échelle, tous les essais conduits au sein de l'Union Européenne doivent désormais être enregistrés dans une base de données publique (*EU clinical trials register*). Cette base donne accès au protocole complet de chaque essai et aux avis éthiques des instances réglementaires. On ajoutera que pour de nombreux essais, un comité de surveillance, indépendant des investigateurs, suit leur progression selon des modalités définies par leur protocole.

En France, la loi impose que les patients inclus dans un essai soient dûment informés du rationnel scientifique et des modalités de l'essai et qu'ils acceptent d'en faire partie. «Il s'agit donc plus d'une question d'ordre déontologique qu'éthique: le médecin se doit d'apporter cette information et il est en faute s'il ne le fait pas. Les conditions d'information du patient et de signature du consentement sont définies par la loi, précisent les auteurs de *Médecine/Sciences*. L'obligation d'informer n'est pas spécifique aux ETC: elle vaut pour tout acte médical. Mais elle prend une acuité particulière pour les essais car le médecin doit alors faire comprendre à son patient que, dans l'incertitude où l'on est des avantages et inconvénients respectifs des deux traitements envisageables, il va tirer au sort celui des deux qu'il va lui prescrire. Ce n'est évidemment pas un discours toujours facile à tenir.»

Ils ajoutent que pour rendre ce discours acceptable, «il semble difficile que le médecin n'évoque pas auprès de son patient la part d'altruisme qu'implique l'acceptation

ACCEPTER DE
RECOURIR À DES
ESSAIS THÉRA-
PEUTIQUES EST
UN TÉMOIGNAGE
D'UNE LÉGITIME
MODESTIE



© istockphoto/nicolas...

d'être inclus dans l'essai». Ce n'est certes pas lui qui profitera directement de ses résultats, car il n'a qu'une chance sur deux de recevoir le «meilleur» de deux traitements – du moins s'il y a une différence entre eux. Reste qu'il n'est pas toujours simple de faire comprendre que dans leur immense majorité, les essais ont pour objet d'apporter des éléments de connaissance scientifique sur l'efficacité ou les inconvénients des traitements comparés. Et ce d'autant que démontrer l'existence d'une différence entre deux traitements sur des groupes très sélectionnés de patients ne garantit pas que cette efficacité différentielle soit pleinement transposable

dans la vie courante. Certes, à l'inverse, si le résultat de l'essai ne détecte pas de différence, il n'y a guère de raison de penser qu'elle se manifesterait dans la pratique médicale hors essai.

Selon eux, les essais comparatifs «constituent une étape incontournable dans la prise en charge thérapeutique au long cours des patients atteints d'une maladie déterminée». «Y recourir témoigne de la reconnaissance par le corps médical que, quelle que soit sa compétence, il a besoin de nouvelles connaissances pour mieux accomplir sa mission soignante et qu'une partie de ces connaissances ne peut résulter que de la confrontation expérimentale des

options thérapeutiques qui s'offrent à lui, concluent-ils. Pour des praticiens, accepter de recourir à des essais thérapeutiques réalisés dans les conditions éthiques et scientifiques est un témoignage d'une légitime modestie de leur part au regard de la superbe de ceux qui estiment pouvoir s'en passer.»

1 Raoult D. L'éthique du traitement contre l'éthique de la recherche. Le Quotidien du Médecin, 2 avril 2020.

2 Alperovitch A, Lazar P. L'éthique des essais thérapeutiques. Med Sci (Paris). Vol. 36, Num. 4. Avril 2020. DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020092>.

3 Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions. Avis n° 2 du Comité consultatif national français d'éthique, 9 octobre 1984.

CARTE BLANCHE



Dr François Pilet

Chemin d'Outé 3
1896 Vouvry
francoispilet@vouvry-med.ch

LA TOILE D'ARAIGNÉE

«J'ai deux papas», me racontait Éline, 10 ans. «L'un est très gentil, je l'adore, je me réjouis d'aller chez lui le week-end, il me fait des cadeaux et m'emmène dans sa belle voiture. L'autre est méchant: tout à coup, son visage change et je sais alors que ça va être terrible pour moi.» S'ensuivit la description de sévices d'une rare cruauté, toujours sans témoin et qui ne laissent jamais de traces visibles. Sévices psychologiques dont l'invention même paraît diabolique. Je fus très impressionné par la lucidité de cette fillette, dont la maturité n'avait rien de son âge. Le papa d'Éline fonctionne à la manière d'un pervers narcissique. Il a fallu près de deux ans pour qu'Éline soit enfin crue par les services de protection de l'enfance et que des mesures soient prises. Justement parce que les personnes perverses ont l'art de séduire (étymologiquement *détourner du chemin*), de fasciner et de semer la confusion autour d'elles.

Depuis une vingtaine d'années, cette terminologie de perversion narcissique, parfois galvaudée, a envahi les revues de salles d'attente, au point d'en faire soupçonner l'existence partout. Mais si la sortie de l'ombre de cette réalité si terrible a entraîné quelques exagérations, on aurait tort, par réaction, d'en minimiser les conséquences pour les victimes. Comme médecins, nous sommes appelés à discerner, face à certaines souffrances mal expliquées, les cas où ces mécanismes sont à l'œuvre. La prise de conscience de la personne prise au piège et notre soutien indéfectible à son égard sont d'importance vitale. Rares sont les victimes, en effet, aussi lucides et conscientes qu'Éline, d'où la nécessité de développer notre sagacité clinique.

Le verbe latin *pervertere* signifie littéralement *tourner fond sur fond, sans dessus dessous* ou *sens dessus dessous*. Peu importent les débats de linguistes, c'est bien le SENS qui est retourné, dans la perversion. Les personnes présentant ce trouble de la personnalité ont développé un art raffiné de la séduction, du mélange constant du vrai et du faux, du déni, de la projection, du clivage, et de ce que j'appelle l'enfumage (en référence à la technique des apiculteurs), consistant à vous aveugler de termes très violents, enrobés d'une douceur de ton qui vous empêche de vous protéger. Dans cette période d'insécurité liée à une pandémie menaçante et dans un monde dominé par des moyens de communication



© istockphoto/Thomas CORNUT

instantanés et presque infinis, les pervers s'en sont donné à cœur joie (pour autant qu'on ose évoquer un cœur...): blogs et vidéos multiples, ayant pour traits communs l'instillation d'une méfiance généralisée et de la peur d'un complot ourdi par les autorités, les médecins, les chercheurs, qui auraient pour but unique de vous nuire, vous asservir et finalement vous détruire. Exemple éloquent de projection!

La jouissance a dû être à son comble, pour ces personnalités pathologiques, habituées à ne consommer qu'une proie à la fois, lorsqu'elles ont pu se délecter des millions de vues de leurs vidéos sur internet par un public désorienté. Avec quelques collègues, nous avons partagé notre perplexité, voire notre tristesse, de constater que certains de nos proches, doués d'une belle intelligence critique, s'étaient fait prendre au piège. Mon hypothèse est que, nous autres humains, sommes

tous équipés pour être séduits, surtout en situation d'insécurité, et que, en phase de séduction, notre cerveau cortical est largement déconnecté...

En 2004, dans les rayons de librairie consacrés au développement personnel, paraissait un livre d'Olivier Clerc, intitulé *Le tigre et l'araignée. Les deux visages de la violence*.¹ L'auteur y décrit minutieusement ce second type de violence, très sournoise et souvent difficile à détecter. Il écrivait, à l'époque déjà: «Les peurs, les rumeurs et les croyances sont la plupart du temps réfractaires et imperméables à la réalité» (p. 118).

Notre civilisation a réussi à tisser une gigantesque toile, le net, capable de capturer des millions de proies en quelques secondes! À faire pâlir d'envie la plus puissante des mygales...

1 Clerc O. Le tigre et l'araignée. Les deux visages de la violence. Genève: Éditions Jouvence, 2004.

LU POUR VOUS Remdésivir et Covid-19: résultats négatifs mais méthode de recherche (enfin) appropriée !

Parmi les candidats potentiels au traitement de l'infection à SARS-CoV-2, le remdésivir, un analogue de l'adénosine au large spectre antiviral, est celui dont les données expérimentales et cliniques observationnelles sont parmi les plus intéressantes. Les auteurs de cette étude chinoise ont inclus 237 patients présentant une pneumonie à SARS-CoV-2 confirmée par une RT-PCR, avec une insuffisance respiratoire dans les 12 jours après le début des symptômes. Les patients ont été randomisés en deux groupes, avec un ratio d'allocation de 2 pour 1, pour recevoir le remdésivir intraveineux pendant 10 jours ou un placebo. L'issue primaire d'intérêt était l'amélioration clinique dans les 28 jours, évaluée par une réduction de 2 points sur une échelle de 1 à 6 (1 = retour à

domicile; 2 = traitement hospitalier sans oxygène; 3 = traitement hospitalier avec oxygène; 4 = traitement par ventilation non invasive ou oxygène à haut flux; 5 = ventilation mécanique; 6 = décès). Les résultats ne montrent pas de différence significative dans le délai médian d'amélioration (21 placebo vs 23 jours remdésivir; HR: 1,23; IC 95%: 0,87 - 1,75). Bien que l'étude soit négative, les auteurs insistent beaucoup sur une résolution numériquement plus rapide – mais non significative – chez les patients traités dans les 10 jours, et concluent que des études complémentaires sont justifiées.

Commentaire: Le caractère extraordinaire de la pandémie Covid-19 a généré des réactions souvent problématiques. La recherche d'un traitement médi-

camenteux s'est mise en place de manière hâtive et désorganisée. Le flot de données préliminaires et non vérifiables, publiées avant leur revue par les pairs, a rapidement submergé la communauté médicale et le grand public. L'exemple de la chloroquine/hydroxychloroquine est illustratif: le grand public, déboussolé, n'a pas toujours compris pourquoi la communauté scientifique et médicale pouvait dédaigner des thérapies présentées comme salvatrices. Dans ce contexte, la réalisation d'une étude randomisée et contrôlée versus placebo (la base de la médecine factuelle) est devenue une gageure... Il faut donc applaudir cette publication, et saluer par exemple le choix d'une issue d'intérêt primaire centrée sur l'évolution clinique du patient plutôt que sur la charge virale, ou le choix de la population étudiée, les sujets inclus (85% nécessitaient à leur inclusion une oxygénothérapie simple) étant les plus susceptibles de s'aggraver. En dehors de la possible inefficacité du traitement, plusieurs facteurs peuvent expliquer ces résultats négatifs, comme un défaut de

puissance, l'étude n'ayant pas inclus le nombre de patients prévu initialement du fait de la diminution de l'épidémie en Chine, ou le délai médian de 10 jours entre le début des symptômes et l'inclusion, un traitement diminuant la réplication du virus étant probablement plus efficace lorsqu'il est délivré précocement. Il faut donc attendre la publication des résultats de l'essai *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT) du National Institute of Allergy and Infectious Diseases aux États-Unis, déjà annoncé comme positif, toutefois sans aucune donnée vérifiable... Un phénomène devenu fréquent avec le Covid-19!

Thierry Fumeaux

Service de médecine interne et médecine intensive, Hôpital de Nyon

Coordination: Dr Jean Perdrix,
Unisanté (jean.perdrix@unisante.ch)

Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020. Published online April 29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).


AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

COVID-19: À LA RECHERCHE DES ANTICORPS PROTECTEURS

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

C'est l'une des questions centrales dans la gestion médicale et politique de la pandémie de COVID-19. C'est aussi l'une des questions pour laquelle experts et spécialistes reconnaissent ne pas avoir encore de réponses claires: celle de la nature de la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 et de la protection qu'elle pourrait conférer aux personnes ayant été infectées. Plusieurs travaux commencent toutefois, sur ce thème, à apporter de premières lumières.

Observant que la réponse immunologique des personnes atteintes de formes mineures d'infection par le SRAS-CoV-2 reste mal caractérisée, des équipes du CHU

de Strasbourg et de l'Institut Pasteur de Paris ont conduit une étude sur 160 volontaires dont les résultats viennent d'être rendus publics.¹ Tous les volontaires étaient des membres du personnel hospitalier des deux sites des Hôpitaux universitaires de Strasbourg, infectés par le SRAS-CoV-2. Diagnostiqués positifs (par PCR), ils avaient développé des formes mineures de la maladie n'ayant pas nécessité d'hospitalisation.

Il faut ici préciser qu'un rassemblement évangélique organisé à Mulhouse (Haut-Rhin) du 17 au 24 février a été à l'origine d'un important foyer épidémique, qui a ensuite essaimé à travers la France et conduit à l'apparition de nombreux cas de Covid-19 dans la région. Cet épisode de «super-propagation» a aussi été à l'origine

de nombreux cas de contamination au sein du personnel du CHU de Strasbourg, et ce à compter de la première semaine de mars. D'où le choix de personnel soignant strasbourgeois.

La présence d'anticorps anti SRAS-CoV-2 a été mesurée par deux techniques: d'une part, un test de diagnostic rapide et, d'autre part, un test mis au point par l'Institut Pasteur (dénommé «S-Flow»), plus perfectionné, ciblant une autre région du coronavirus et fournissant à la fois une information quantitative et qualitative. L'activité neutralisante des anticorps a été mesurée avec un test dit de neutralisation de pseudovirus.

Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le prélèvement d'échantillons sanguins était de 24 jours (entre 13 et

39 jours). Le test immunodiagnostic rapide a détecté des anticorps dans 153 (95,6%) des échantillons et le test S-Flow dans 159 (99,4%). Des anticorps neutralisants (NABs) ont été détectés dans 79%, 92% et 98% des échantillons prélevés, respectivement 13-20, 21-27 et 28-41 jours après le début des symptômes. Le S-Flow a identifié quant à lui des anticorps dans 159 échantillons (99,4%), soit chez la totalité des participants sauf un (pour lequel aucun des deux tests n'a montré la présence d'anticorps).

Cette étude montre que des anticorps contre le SRAS-CoV-2 sont présents chez pratiquement tout le personnel hospitalier testé préalablement positif par PCR. L'activité neutralisante des anticorps augmente au fil du temps, ce qui suggère que les personnes développent une immunité potentiellement protectrice. «Nous savons que les personnes atteintes de formes sévères de la maladie développaient des anticorps dans les quinze jours qui suivaient le début des signes. Nous savons maintenant que c'est également vrai pour ceux qui font des formes mineures, même si les taux d'anticorps sont vraisemblablement plus faibles», commente le Pr Arnaud Fontanet, un des auteurs de l'étude et responsable du département Santé globale à l'Institut Pasteur.

«Les résultats de cette étude sont très encourageants pour les personnes déjà infectées par le virus car, même en ayant développé une forme légère de la COVID19, elles sont capables de générer des anticorps protecteurs qui sont présents au moins quarante jours après le début des symptômes; reste à vérifier leur persistance dans le temps. Ces résultats sont également une bonne nouvelle pour les futures stratégies vaccinales», conclut le Pr Samira Fafi-Kremer, chef du Service virologie des Hôpitaux universitaires de Strasbourg et première auteure de l'étude.

Outre des études *in vitro* sur l'action neutralisante d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, des essais chez des singes ont récemment mis en évidence le fait qu'après une première infection par ce coronavirus suivie d'une guérison, ces animaux étaient protégés contre la maladie lorsqu'on leur administrait à nouveau le virus. «Cela n'infirme pas une réinfection, mais les chercheurs ont constaté une augmentation rapide du taux d'anticorps contre le SARS-CoV-2, une élimination plus rapide du virus, a déclaré au *Monde* Olivier Schwartz, qui ne participait pas à

ces études. Ces anticorps favorisent une forme bénigne, atténuée de la maladie. C'est une immunité protectrice mais pas stérilisante.»

Parallèlement à l'étude française, deux articles émanant d'équipes chinoises consacrés aux anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 viennent d'être publiés sur le site de la revue *Nature*.^{2,3} Ces travaux s'inscrivent dans le contexte de la recherche d'anticorps responsables de l'immunité contre le SARS-CoV-2 – et ce afin de produire par clonage cette lignée à partir de l'ADN d'une cellule isolée capable d'en fabriquer.

L'une de ces équipes (Southern University of Science and Technology, Shenzhen) a analysé les sérums de huit patients infectés par le SARS-CoV-2 et identifié 206 anticorps monoclonaux, réagissant spécifiquement avec une région de ce coronavirus située sur la protéine virale Spike, qui joue le rôle de clé en se liant au récepteur «ACE2» situé à la surface des cellules pour y pénétrer et les infecter. L'autre équipe (Académie chinoise des sciences, Pékin) annonce avoir isolé deux anticorps monoclonaux dotés d'un fort pouvoir neutralisant spécifique *in vitro* contre le SARS-CoV-2 dans le sérum d'un patient convalescent après un Covid-19.

C'est dans ce contexte qu'en France, l'unité 1259 Inserm/Université de Tours développe un test sérologique fondé sur la reconnaissance de petits fragments de protéines virales. Au-delà de la détection des anticorps anti-SARS-CoV-2, il vise à cartographier au plus fin la réponse immunitaire des personnes infectées. L'objectif est de permettre l'étude d'éventuelles corrélations entre les caractéristiques de la réponse immunitaire des patients et les formes plus ou moins sévères de la mala-

die. Ce test pourrait en outre identifier les régions les plus immunogènes du virus, et ce dans la perspective de la mise au point de candidats vaccins.

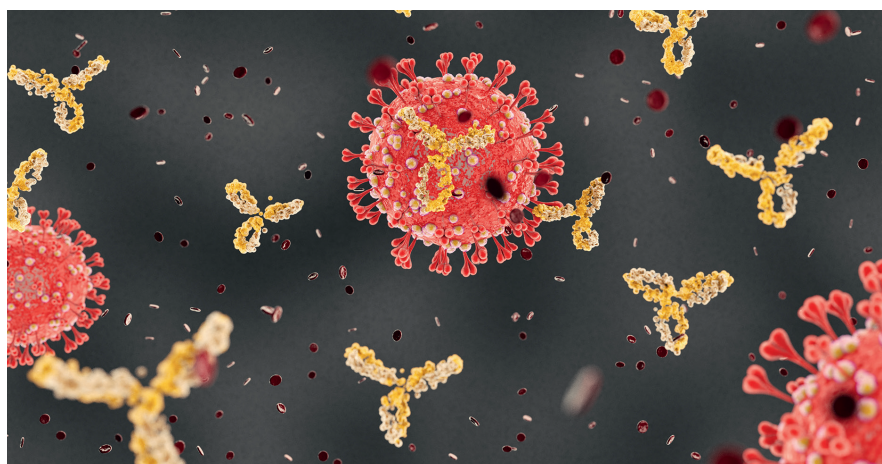
Les travaux de ces chercheurs portent sur la caractérisation des réponses immunitaires à partir de la reconnaissance de fragments de peptides et non de protéines entières comme dans les tests diagnostiques. «Pour développer leur test, ils se sont focalisés sur deux protéines virales de structure: la protéine Spike et la nucléoprotéine qui s'associe à l'ARN viral et l'enroule en spirale, explique-t-on auprès de l'Inserm. À partir de la structure tridimensionnelle de ces protéines et de programmes informatiques prédictifs, les chercheurs ont identifié des fragments susceptibles d'être immunogènes, c'est-à-dire reconnus par des anticorps.» À partir de ces données, 48 peptides composés chacun d'environ 20 acides aminés ont été sélectionnés et sont en cours de synthèse chimique.

Parallèlement, les chercheurs ont commencé à collecter les échantillons de sérum de patients nécessaires à la mise au point de leur test. Ils évalueront la sensibilité et la spécificité de ce dernier avec des échantillons de sérum de témoins qui n'ont pas été infectés par le SARS-CoV-2 et d'une vingtaine de patients hospitalisés pour Covid-19 au CHU de Tours – pour lesquels ils disposent de plusieurs prélèvements sanguins réalisés dans le cadre des soins prodigués à différents stades de leur hospitalisation.

1 Faki-Kremer S, Bruel T, Madec Y, et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among healthcare workers with mild disease in eastern France. *MedRxiv*, 22 mai 2020.

2 Ju B, Zhang Q, Ge J., et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* 2020. Disponible sur: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>.

3 Shi R, Shan C, Duan X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. *Nature* 2020. Disponible sur: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2381-y>.



© isrophoto/Florian

MISCELLANÉES CORONAVIRALES, MÉDICAMENTEUSES, CLIMATIQUES ET SAISONNIÈRES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Nuages noirs sur l'hydroxychloroquine contre la Covid-19

La publication dans *The Lancet*¹ d'une nouvelle étude internationale observationnelle défavorable à l'hydroxychloroquine pour traiter la Covid-19 a soudain modifié la donne sur ce sujet, objet d'innombrables controverses médicales, méthodologiques, mais aussi politiques. Cette étude suggère, en effet, à partir des données de 96 000 patients hospitalisés pour une infection au Covid-19, une surmortalité et un sur-risque d'arythmie ventriculaire. En France, dès le lendemain de cette publication, le ministre des Solidarités et de la Santé saisissait en urgence le Haut Conseil français de la santé publique (HCSP). Et ce dernier de recommander aussitôt de ne plus utiliser l'hydroxychloro-

quine (seule ou associée à un macrolide) dans le traitement de la Covid-19, chez les patients ambulatoires ou hospitalisés, et ce quel que soit le niveau de gravité. Le HCSP fonde son avis sur une série d'éléments, dont la publication du *Lancet* – et ce malgré l'absence, dans ce travail, de randomisation et l'existence de plusieurs facteurs potentiellement confondants. Selon le HCSP, aucune donnée actuellement disponible n'apporte la preuve d'un bénéfice de l'usage de l'hydroxychloroquine prise isolément ou en association à un macrolide sur l'évolution de la Covid-19; en revanche, des données démontrent une toxicité cardiaque de l'hydroxychloroquine, particulièrement en association avec l'azithromycine. «Aucune étude publiée au 24 mai 2020 n'a apporté la preuve, quel que soit son niveau, qu'un traitement pouvait être sûr et efficace pour lutter spécifiquement contre la Covid-19, résume-t-il. Il n'y a pas de

données suffisantes pour recommander l'utilisation d'un traitement par hydroxychloroquine chez les patients atteints de Covid-19 que ce soit pour les formes légères, modérées, graves ou critiques.» Dans le même temps, l'Agence nationale française de sécurité du médicament (ANSM) a annoncé sa volonté de suspendre les seize essais cliniques évaluant

l'hydroxychloroquine en France. Pour sa part, l'OMS annonçait dès le 23 mai (toujours à la suite de la publication du *Lancet*) suspendre «temporairement» l'allocation des patients dans le bras hydroxychloroquine de son essai européen Solidarity.

L'impact de la température sur la virulence du SRAS-CoV-2

C'est l'une des questions majeures à laquelle sont aujourd'hui soumis les épidémiologistes sous toutes les



© istockphoto/Xurzon

COVIDWATCH

Comparer la mortalité du COVID-19 et de l'influenza: tout faux?

Pour rappel, au début de mai 2020, environ 65 000 personnes aux États-Unis étaient décédées du COVID-19. Ces chiffres sont considérés par certains comme similaires au nombre estimé de décès dus à la grippe saisonnière signalé chaque année par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Les auteurs montrent que cette apparente équivalence de décès dus au COVID-19 et à la grippe saisonnière ne correspond pas à la réalité. Tout d'abord, les méthodes d'analyse diffèrent fondamentalement. Les décès liés au COVID-19 sont comptés, alors que ceux liés à l'influenza sont estimés. Ils donnent l'exemple des années 2013 et 2018 où les décès liés à

l'influenza étaient estimés à 23 000 et 61 000. Mais, les mêmes années, les décès réellement comptabilisés étaient de 3 448 et de 15 620. Les CDC estiment en effet que le nombre de décès est en moyenne six fois supérieur à celui rapporté. Par ailleurs, si on compare les chiffres de décès de la semaine de pic de l'épidémie du COVID-19 avec ceux de la semaine de pic de la grippe 2020, on trouve un nombre de décès dus au COVID-19 14,4 fois supérieur à ceux dus à la grippe.

Les auteurs relèvent aussi que les estimations annuelles du CDC surestiment considérablement le nombre réel de décès causés par la grippe, alors qu'il est en revanche probable que le nombre actuel

de décès liés au COVID-19 soit sous-estimé. Plusieurs types d'arguments sont à l'origine de cette sous-estimation (par exemple, un problème technique qui a entraîné des tests faussement négatifs ou la difficulté de savoir si un décès brusque est en rapport avec le COVID-19).

Commentaire: Cet article rappelle qu'il faut éviter la tentation de comparer des pommes avec des poires et que la comparaison de la mortalité liée à deux épidémies et pathogènes très différents est actuellement difficile, voire impossible. La chaîne complexe des événements liés au décès, la difficulté à déterminer ses causes immédiates, l'importance

des comorbidités, les différentes modalités de déclaration et le caractère incomplet des certificats de décès contribuent à fausser la comparaison.

Au-delà des chiffres qui ne peuvent servir de référence absolue, il faut évidemment prendre en compte l'immensité des dommages collatéraux qui rendent cette épidémie totalement différente des gripes saisonnières.

Pr Jean-François Balavoine

Place du Manoir 12
1223 Cologny

Faust JS, del Rio C. Assessment of Deaths From COVID-19 and From Seasonal Influenza. *JAMA Intern Med.* Published online May 14, 2020. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.2306

latitudes: après son émergence au milieu de notre hiver, l'épidémie de Covid-19 sera-t-elle freinée par la saison estivale, à l'instar de celles des gripes saisonnières ou d'autres coronaviroses? Le sujet vient d'être abordé par l'Académie nationale française de médecine.² Cette institution observe que plusieurs travaux montrent, déjà, que l'élévation de la température et du taux d'hygrométrie affecte la viabilité du virus et réduit le nombre d'infections. L'importance de cette corrélation a même pu être quantifiée, une augmentation de 1 degré de température étant associée à une diminution de 3,1% des nouveaux cas et de 1,2% des décès.³

Afin de confirmer ces données, une enquête (actuellement soumise pour publication) a été réalisée sous l'égide de l'Académie nationale de médecine à partir d'un réseau de 19 médecins, pharmaciens et cadres de santé exerçant en zone tempérée (France et Italie), en zone africaine intertropicale (Sénégal, Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Mali, Togo, Gabon) et dans les DOM/TOM (Guadeloupe, Martinique, La Réunion, Mayotte, St Martin, St Barthélemy, Nouvelle Calédonie).

L'objectif, explique l'Académie, était d'étudier l'influence de la température sur les taux d'attaque de la Covid-19 en comparant les données issues des zones intertropicales avec celles des pays européens. Chaque correspondant local a ainsi établi des relevés hebdomadaires à partir du premier cas déclaré en discernant les cas «confirmés», les cas «importés», les cas «autochtones», le nombre d'hospitalisations et le nombre de décès. Parallèlement, les températures moyennes hebdomadaires, exprimées en degrés Celsius, ont été relevées, ainsi que les densités de population, l'arrivée groupée de voyageurs malades, la prise éventuelle de chloroquine et le respect des mesures de confinement.

«Les résultats de cette enquête attestent que l'indice de diffu-

sion, de 2,67 en Europe pour une température moyenne de 11,2 °C, s'abaisse à 0,03 en Afrique subsaharienne, où la température moyenne s'élève à 34,8 °C, annonce l'Académie. Ils confirment les observations selon lesquelles les climats chauds ont un effet réducteur sur la transmission de SARS-CoV-2 et confortent l'hypothèse d'une influence saisonnière du climat sur l'épidémiologie de la Covid-19 dans les pays tempérés.»

Sur la base de ces données préliminaires, l'institution française recommande dès à présent «d'intégrer le facteur climatique dans les modélisations du phénomène épidémique» et «de prendre en compte les prévisions météorologiques dans les instances décisionnelles relatives à la gestion de la crise sanitaire Covid-19». Mais elle souligne aussi, d'autre part, la nécessité de ne pas négliger le risque de résurgence épidémique de Covid-19 (notamment en France métropolitaine) si la circulation du SARS-CoV-2 persiste dans l'hémisphère Sud durant l'été – et ce en renforçant les capacités de surveillance, de prévention et de riposte dès le mois de septembre.

Privilégier les interventions sanitaires pour peser sur l'épidémie

Pour l'heure, l'Amérique du Sud, épargnée par l'épidémie de Covid-19 pendant plusieurs mois, connaît une flambée épidémique, tandis que les projections très pessimistes concernant les pays d'Afrique ont été démenties. «La nécessité de déterminer si les variations saisonnières et géographiques sous différents climats affectent la transmission du virus demeure impérieuse, afin d'anticiper de nouvelles vagues épidémiques au cours des mois à venir, observe-t-on à l'Institut Pasteur de Paris. Cela est particulièrement difficile, dans la mesure où la susceptibilité des populations face aux infections émergentes est très haute: des facteurs climatiques influant

La Revue Médicale Suisse et le Covid-19

Pour répondre aux besoins croissants d'information au sujet du Covid-19, et dans le but de rassembler tous les textes de la *Revue Médicale Suisse* sur le sujet, nous avons créé un onglet dédié sur notre site:

revmed.ch/covid-19

- Vous y retrouverez: plus de 100 textes consacrés au Covid-19 (état à ce jour)
- Des articles cliniques, y compris en pré-publication (online first)
- En particulier, les articles des numéros spéciaux Covid-19 sous la direction des Drs Sabine Blum et Mathilde Gavillet
- Un suivi des articles de la littérature mondiale concernant le Covid-19 – y compris les sujets disputés – commentés par les Prs Pascal Meylan, Michel Glauser, Patrick Francioli et Jean-François Balavoine
- L'ensemble des textes publiés par la RMS au sujet du Covid: des articles, de courtes mises au point, des tribunes politiques et juridiques, des réflexions plus générales

Cette rubrique «Covid-19» est libre d'accès et fait l'objet d'une newsletter dédiée et gratuite: inscription sur la page revmed.ch/covid-19

Pour nous soumettre un texte sur le sujet: redaction@revmed.ch

sur la dynamique de la transmission virale pourraient être masqués, dans un premier temps, par le caractère explosif de la phase pandémique.» C'est pour explorer ce phénomène que des chercheurs de l'université de Princeton, aux États-Unis, ont bâti un modèle qui permet de simuler différents scénarios climatiques en utilisant des données sur des agents infectieux qui présentent des caractéristiques communes avec le SARS-CoV-2, mais qui circulent déjà dans la population humaine et dont la sensibilité aux conditions climatiques est de fait mieux connue. Il s'agit des bêtacoronavirus HKU1 et OC43, des virus de la grippe saisonnière, et du virus respiratoire syncytial. «Leurs résultats⁴ confirment que la première vague épidémique de Covid-19 ne devrait pas être affectée par les changements saisonniers, et en particulier par les variations d'humidité et de température, résume l'Institut Pasteur. Les chercheurs estiment que seules les interventions sanitaires constituent un facteur environ-

nemental susceptible d'avoir une influence sur l'épidémie à ce stade.»

On peut aussi émettre une hypothèse: quand la proportion d'individus qui n'ont jamais été exposés au SARS-CoV-2 aura sensiblement diminué (dans quelques mois ou années), peut-être pourra-t-on observer une sensibilité importante du virus aux variations climatiques: il deviendrait alors un virus endémique provoquant des épidémies saisonnières.

1 Mehra M, Desai S, Ruschitzka, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. May 22, 2020. Disponible sur: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).

2 Que déduire des études évaluant l'effet du climat sur la Covid-19? Communiqué de l'Académie nationale française de médecine, 26 mai 2020.

3 Wu Y, Jing W, Liu J, et al. Effects of temperature and humidity on the daily new cases and new deaths of COVID-19 in 166 countries. *Sci Total Environ*. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720325687#>

4 Baker RE, Yang W, Vecchi GA, Metcalf CJE, Grenfell BT. Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic. *Science*, 18 mai 2020. DOI: 10.1126/science.abc2535

Lancet et New England: les facteurs de l'impact

Comme une ombre triste sur le paysage médical plane ces jours une forme d'atterrissage. L'événement, son retentissement surtout, se montre sans précédent, d'une gravité exceptionnelle. Deux grandes revues scientifiques sont tombées dans un grossier piège monté par une start-up à l'expérience fantomatique, Surgisphere, dont quelques clics sur internet suffisaient à montrer qu'elle était radicalement incapable d'accomplir ce qu'elle prétendait, c'est-à-dire contacter des dizaines, voire des centaines d'hôpitaux, obtenir d'eux qu'ils fournissent des données (en échange de quoi?), puis mouliner ces données, forcément hétérogènes, dans un gigantesque programme.¹ Une petite heure d'investigation en ligne aurait permis de découvrir que parmi les six employés de cette entreprise inconnue du monde scientifique se trouvent un auteur de science-fiction et une hôtesse d'événementiel. Mais non: aux yeux des co-auteurs et des revues, l'importance des résultats amenés sur un plateau par Surgisphere (dans une démarche supposée philanthropique?) était trop alléchante. Elle a balayé comme de vulgaires détails les élémentaires règles de prudence.

On a beau les considérer comme les gardiennes du sacré du savoir clinique – ou, pour le dire plus scientifiquement, les deux meilleures revues pour la rigueur de l'évaluation – le *Lancet* et le *New England journal of medicine* se sont révélées incapables de détecter ce qui apparaît au mieux comme un canular malveillant. Comment expliquer un pareil aveuglement? Mélange de pression liée à l'urgence pandémique et de cupidité réputationnelle, probablement. Et, peut-être, volonté compulsive de clarifier la situation dans le «bon» sens, quitte à ne pas chipoter sur la procédure.

Il faut dire qu'après trois mois de pandémie, la situation reste tendue. Aucun traitement n'a d'efficacité prouvée. Patients, médecins et gouvernements manifestent un besoin pressant de certitudes: à propos de ce qui marche ou pas, ce qui est dangereux ou non. De la science, une réponse est attendue, exigée même. Sur le désert du savoir prolifèrent les théories, les manipulations, les gourous. L'ambiance est à la surchauffe informationnelle. Au centre des regards, les revues médicales sont embarquées dans une course à la visibilité et à la notoriété. Toutes cherchent à publier l'étude qui frappera les esprits au niveau mondial. L'enjeu, pour elles, c'est l'*impact factor*, cet élément chiffré qui détermine leur classement (et la carrière des

chercheurs). Si bien qu'elles accélèrent les processus de peer review. Problème: en pleine pandémie, par manque de temps, de nombreux reviewers habituels se refusent. Donc, on prend les seconds couteaux. C'est cet engrenage de légèreté et de précipitation qui a mené le *Lancet* et le *New England*, les reviewers, mais aussi – et ce sont eux qui portent la plus grande responsabilité – les co-auteurs, à la faute crasse. Abandonnant la curiosité et l'esprit critique qui fondent la science, ils ont accepté de valider des données agrégées alors qu'ils n'avaient accès ni à leurs sources ni au système algorithmique utilisé dans leur manipulation. En passant, les éditeurs des deux revues, réputées si rigoureuses, ont contrevenu (consciemment?) à leurs engagements. Les deux, en effet, ont signé la charte du Comité international des éditeurs de revues médicales. Laquelle stipule que les données de base sur lesquelles reposent les études doivent être largement disponibles et partagées.

La pandémie n'a pas créé mais exacerbé la faiblesse du processus de reviewing des revues médicales. L'entre soi des «pairs» ne suffit plus. Beaucoup d'articles exigent désormais qu'interviennent des statisticiens, mais aussi, et c'est nouveau, des enquêteurs, traquant non les problèmes de mauvaise rédaction ou de maladroites statistiques, mais de malversations, des plus subtiles aux plus grossières. Parce que nous sommes dans un monde où prolifère le faux, où les moyens les plus divers sont à l'œuvre pour modifier la production du savoir scientifique. Et que la science clinique confie toujours plus le travail de collecte de données à des sociétés privées, multipliant les possibilités d'influence et de fraude. Les deux articles que les revues ont publié à tort avaient l'allure d'une bonne science, deux ou trois co-auteurs d'institutions crédibles les signaient, si bien que les reviewers n'ont semblé-t-il pas chercher plus loin (le fait que les études de cette envergure soient en général signées par des dizaines d'auteurs ne les a pas même intrigués). Il est temps de sortir de l'époque de ce reviewing bisounours. Nous avons changé de monde.

Plus encore que celui du peer review, c'est le jugement des revues et des chercheurs au moyen de l'*impact factor* qu'il s'agit de réformer. Il entraîne les revues dans une compétition où se perd l'éthique et pousse les chercheurs dans une stupide course au «publish or perish». Il faut imaginer une métrique qui ne soit pas simplement liée aux citations, à la performance, au buzz, mais qui fasse vraiment droit à la qualité, à l'originalité et à la puissance de signification. C'est impressionnant de voir à quel point l'ensemble du

système académique s'est laissé corrompre par un standard aussi pauvre, réduction calquée sur l'économie de la complexe démarche scientifique.

Autre question cruciale: qui a financé Surgisphere? Cette question, le *New England* et le *Lancet* auraient évidemment dû se la poser. Le plus troublant est que les packages de pseudo données fournis par Surgisphere avaient comme point commun de conforter les idées des experts et, de manière incidente, d'aller dans le sens des intérêts de l'industrie pharmaceutique. Aux éditeurs des deux revues, il incombe de mener une enquête et d'en commenter sans délai les conclusions.

Reste l'ombre portée par cette affaire. La science est en danger. Plus que jamais, elle a besoin d'une adhésion de la population, comme la population a plus que jamais besoin de s'appuyer sur elle. Mais sa construction reste fragile et difficile à comprendre. Les institutions scientifiques faillissent souvent. Elles le reconnaissent cependant, retirent des études, changent au besoin l'état des connaissances. A l'opposé, par exemple, le Pr Raoult affirme savoir que la chloroquine est un traitement très efficace, comme il affirme savoir qu'il n'y a pas de dérèglement climatique. Jamais il ne se montre ouvert à la rétractation de ses études ni n'accepte de critères de jugement extérieurs à lui-même. Dans la même veine, bientôt, peut-être, certains politiciens autocrates affirmeront-ils qu'un mètre fait 80 centimètres. Et peut-être aussi, une partie de la population suivra-t-elle. La connaissance scientifique, quant à elle, s'enroule autour d'une continuelle correction des erreurs, progressant à tâtons, préférant sans cesse le réel à toute certitude.

La rétractation de ces deux études ne ramène pas le savoir à un niveau de base. Il n'entraîne qu'un pas en arrière, vers l'état de la connaissance qui les précédait. Pour la chloroquine, tout indique qu'elle a une efficacité soit nulle, soit très limitée. Mais même la publication d'études «gold standard» n'arrivera pas à bout des croyances. Le débat est devenu irrationnel, une folie collective s'est emparée de foules prêtes aux combats de religions. L'illusion menace de remplacer les enjeux politiques et les projets de la raison. Le défi est immense.

Bertrand Kiefer

¹ Mehra MR et al. Retracted: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* DOI 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. Mehra MR et al. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* DOI 10.1056/NEJMoa2007621.

Information santé
grand public



Auteure
Maaïke Kruseman

Prix
CHF 26.- / 25 €
194 pages, 13 x 21 cm

ISBN 9782889410637
© 2020

Changer de poids, c'est changer de vie

Comment maintenir votre perte de poids

Malgré les idées reçues, le cercle vicieux de la reprise pondérale après un régime amaigrissant est loin d'être inéluctable.

Maaïke Kruseman, professeure en Nutrition et diététique à la Haute École de Santé de Genève et docteure en Sciences de la vie, donne la parole aux « vainqueurs de l'excès de poids », ceux et celles qui ont maintenu une perte de poids avec succès. Elle lève le voile sur leur vécu, leurs réussites, leurs difficultés et leurs dialogues intérieurs que les personnes qui n'ont jamais lutté avec leur poids ont du mal à comprendre.

Largement documenté, cet ouvrage aborde les spécificités du maintien de la perte de poids : Faut-il plutôt réduire les sucres ou les graisses ? Pourquoi les protéines ont-elles une si grande place dans les régimes amaigrissants ? Que se passe-t-il au niveau du métabolisme ? Pourquoi les sensations de faim et de rassasiement ne parviennent-elles pas à réguler la prise alimentaire de certaines personnes ?

La deuxième partie laisse la place à l'action, et propose une méthode pour identifier les stratégies adaptées à chacune.

En retournant ce coupon à **Planète Santé**
Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg :

☐ Je commande :

..... **ex. Changer de poids, c'est changer de vie**

Frais de port 3.- pour la Suisse, offerts dès 30.-
Autres : 5 €

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

E-mail _____

Date _____

Signature _____

Vous pouvez aussi passer votre commande par : E-mail : livres@planetesante.ch
Internet : boutique.planetesante.ch / Tél. : +41 22 702 93 11

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène

Tirosint®

Pratique et précis lors d'hypothyroïdie.



Une seule capsule par jour.*

www.ibsa.ch



- Sans nécessité de couper en deux ou de combiner.*
- Valeurs stables de la TSH même lors d'une mauvaise observance du traitement.^{1, 2}
- Sans lactose ni gluten.
- S'avale sans problème.
- Made in Switzerland.

* La gamme complète des dosages permet la prise d'une seule capsule par jour, indépendamment de la dose quotidienne nécessaire, favorisant ainsi une bonne adhérence thérapeutique³.

1. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine* 2013; 43(1): 154–60. 2. Seng Yue C, Benvenga S, Scarsi C, Loprete L, Ducharme MP. When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: Differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18(5): 844–855. 3. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. *MedGenMed* 2005; 7(1): 4.

C: levothyroxinum natrium 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 µg par capsule. I: Substitution de l'hormone thyroïdienne en cas d'hypothyroïdie, traitement suppressif en cas de néoplasme thyroïdien, thérapie adjuvante en cas d'hyperthyroïdie, test de fonction thyroïdienne. P: Dose initiale 25–50 µg par jour et adaptation du dosage selon les tests de laboratoire après 2–4 semaines. CI: Hypersensibilité à un des composants, insuffisance rénale ou hypophysaire non traitée, infarctus cardiaque récent, angina pectoris, insuffisance cardiaque avec tachycardie. EI: En cas de sur-dosage: tachycardie, tremblements, nervosité, hyperhidrose, perte pondérale. INT: Antidiabétiques, cardiotoniques glycosidés, catécholamines, antidépresseurs tricycliques, phénytoïne, dérivés de la coumarine, contraceptifs oraux, préparation contenant du fer ou de l'aluminium, colestyramine, colestipol, salicylés, furosemide, clofibrate, anticoagulants oraux, phénylbutazone, amiodarone, propranolol, sels de lithium, iodures. PR: Paquet blister de 50* ou 100* capsules molles. Liste B. *Admis par les caisses-maladie.

Pour de plus amples informations, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch

IBSA Institut Biochimique SA, Swiss Business Operations Via del Piano 29, CH-6926 Montagnola, www.ibsa.swiss



Caring Innovation