



Pr Jacques Philippe
Genève



Pr Roger Lehmann
Zurich

FLASH POINT : DIABETE

Vignette 1 : Diabète – chutes et malaises

Situation initiale du patient :

Homme 73 ans, diabète depuis 18 ans, thérapie avec la metformine (1000 mg 1-0-1) et Daonil® (5mg 2-0-0), chutes et malaises fréquentes.

Diagnostic :

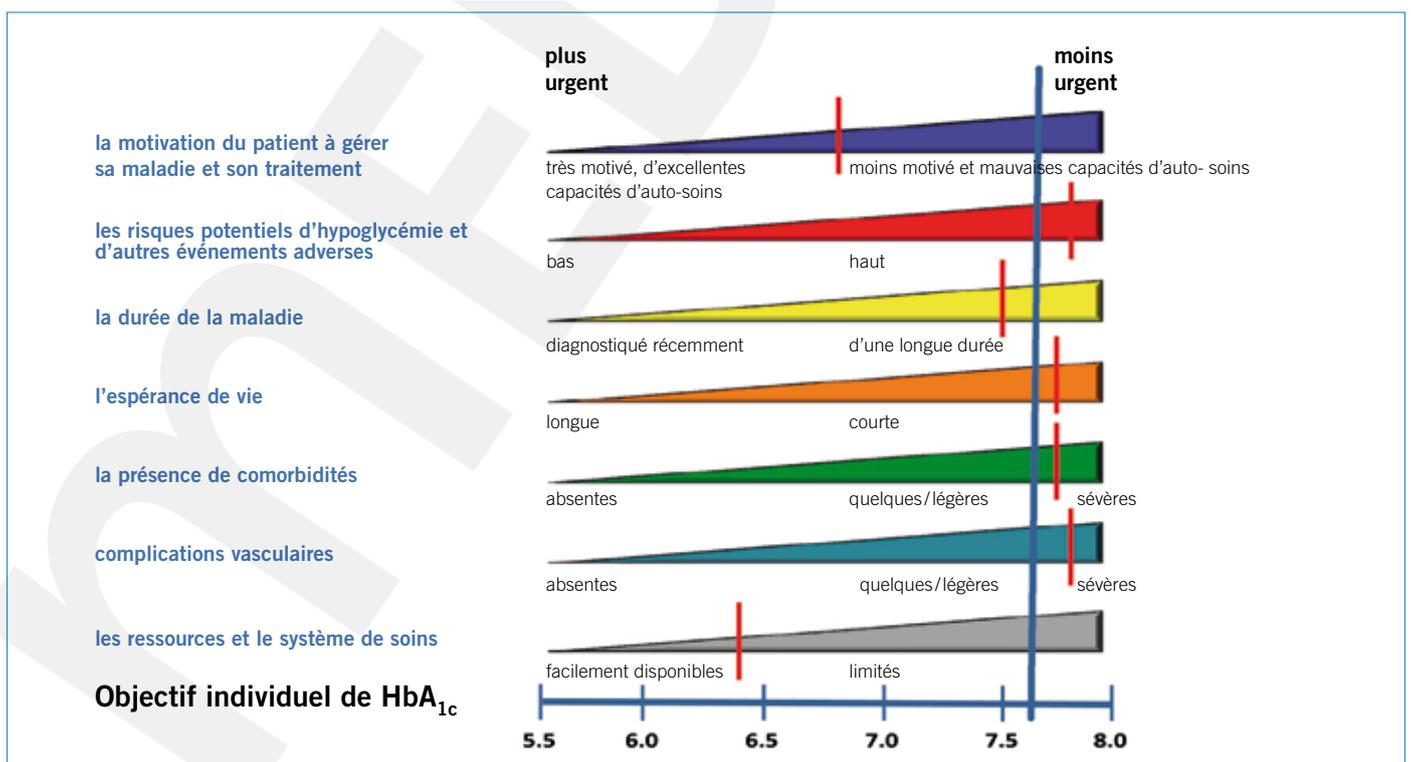
- Examen physique: status: 172 cm, 80 kg, IMC 27.0, TA 159/88 mmHg, pouls 72, réflexe achilléen -/-, la pallesthésie 2/8 à la base des gros orteils des 2 côtés, oedèmes des membres inférieurs jusqu'aux genoux, réticent à l'activité physique, aime regarder la TV
- Anamnèse familiale: mère diagnostiquée d'un diabète à l'âge 62 ans
- Il y a 8 ans (à l'âge de 65 ans) infarctus du myocarde
- Co-médication: Aspirine Cardio® (100 mg 1-0-0)
- Complications dues au diabète: neuropathie périphérique et microalbuminurie, néphropathie (créatinine à 125 µmol/l)
- Examen de laboratoire: HbA_{1c} 7.8%, créatinine 125 µmol/l, e-GFR 42 ml/min/1.73m², LDL-C 3.1 mM, HDL 0.8 mM, triglycérides 2.5 mM

Décision thérapeutique par algorithme :

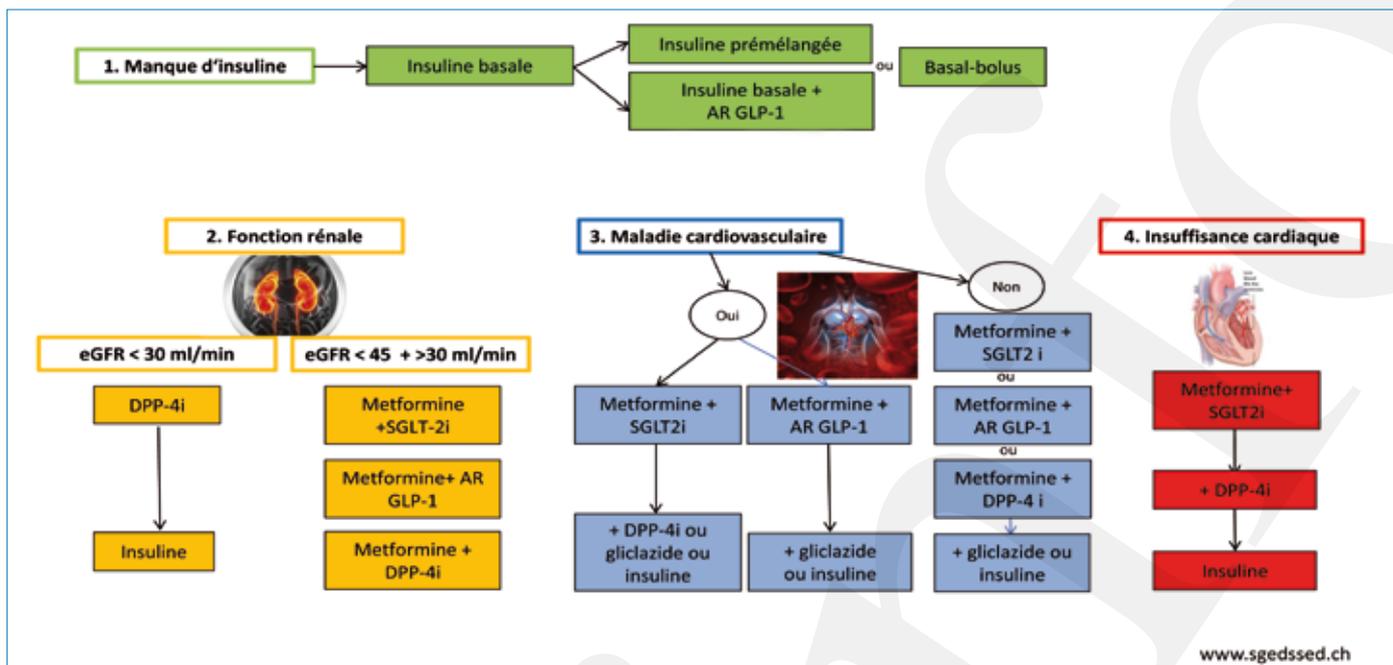
Question: taux cible individuel d'HbA_{1c} ?

Réponse: HbA_{1c}: 7.6-7.7

Raisonnement: Un objectif thérapeutique individuel centré sur le patient est l'élément clé, en évitant des hypoglycémies et respectant des facteurs personnels, comme l'âge, les comorbidités, l'espérance de vie, la durée du diabète et la motivation du patient (1).



Recommandations thérapeutiques de la SSED, guidées par 4 questions clés (2)


Question 1 : Manque d'insuline ?

Quel est le diagnostic le plus vraisemblable pour des chutes et vertiges chez ce patient ?

- Insuffisance cérébrovasculaire
- Episodes d'hypotension
- Maladie de Ménière
- Patient âgé
- Fonctions cognitives
- Diverses comorbidités
- Glibenclamide
- Sténose aortique
- Une HbA_{1c} ou d'autres facteurs de risque pour l'hypoglycémie (récurrente)
- Interaction pharmacologique
- Insuffisance rénale

Réponse 1 : Hypoglycémies récurrentes

Raisonnement (3):

- Les facteurs de risque d'hypoglycémies principaux chez des patients âgés sont des sulfonurées à action prolongée (glibenclamide, glibépiride) et l'insuline
- Les patients âgés présentent un risque plus élevé de complications dues à l'hypoglycémie, par ex. chutes, blessures, troubles cognitifs, dépression, qualité de vie limitée
- Les symptômes peuvent être différents de ceux des patients plus jeunes: vision trouble, instabilité lors de la marche, mais souvent avec des symptômes diminués dus à une neuropathie neurovégétative ou des fonctions cognitives altérées (hypoglycémie silencieuse)
- A part l'âge, les autres facteurs de risque pour des hypoglycémies sont les comorbidités, l'insuffisance rénale, les médicaments, l'absence ou la rareté des auto-contrôles glycémiques, le saut de repas. Le risque d'hypoglycémie augmente avec le stade d'insuffisance rénale. Ainsi plus de 60% des patients avec un GFR de 30–44 développent des hypoglycémies (4).

Question 2 : Fonction rénale ?

L'e-GFR de 42 ml/min chez ce patient correspond-il à quel stade d'insuffisance rénale chronique ?

- Stade 1
- Stade 2
- Stade 3a
- Stade 3b
- Stade 4
- Stade 5

Réponse 2 : Stade 3b

Raisonnement :

Un stade 3b correspond à une insuffisance rénale modérée avec / sans autres réductions prouvées de la fonction rénale (5)

Question 3 : Maladie cardiovasculaire ?

Question 3A : Quel est le risque cardiovasculaire en raison de la situation rénale (e-GFR de 42 ml/min) indépendamment de l'âge ?

- Risque faiblement augmenté
- Risque modérément augmenté
- Risque fortement augmenté
- Risque très haut

Réponse 3A : Risque très haut

selon la classification KDIGO 2012 CKD avec des catégories GFR et rapport albuminurie/créatinine (4)

Question 3B: Parmi les mesures suivantes, lesquelles ne sont pas nécessaires avec un GFR estimé de 42 ml/min ?

- Stopper le traitement de metformine
- Pas de nouvelle prescription de metformine
- Thérapie par metformine possible sous précautions
- Réduire de la moitié le dosage de metformine
- Pas d'antidiabétiques oraux
- Thérapie par des inhibiteurs de DDP-4 possible

Question 3C: La thérapie actuelle de ce patient (metformine 1000 mg 1-0-1 et glibenclamide (Daonil/Euglucon) 5 mg 1-0-1 doit-elle être modifiée? Quelle est la meilleure réponse ?

- Non, une HbA_{1c} de 7.8% est adéquat à cet âge
- Le dosage de metformine- et de glibenclamide doivent être réduit de moitié
- L'administration de glibenclamide doit être arrêtée
- Remplacement de glibenclamide par des DPP-4i
- Remplacement de glibenclamide par la pioglitazone

Réponse 3B: Il n'est pas nécessaire ni de stopper la thérapie de metformine ni de renoncer aux antidiabétiques oraux

Mesures proposées:

GFR <45 – >30 ml/min: pas de nouvelle prescription de metformine, si elle est déjà utilisée réduire le dosage de moitié et surveiller étroitement les patients

Inhibiteurs SGLT-2 et agoniste du récepteur GLP-1 RA montrent un effet néphroprotecteur(4).

Réponse 3C: Remplacement de glibenclamide par des DPP-4i

Raisonnement:

Une HbA_{1c} de 7.8% est correcte, mais les hypoglycémies demandent une modification de la thérapie. La thérapie de glibenclamide doit être arrêtée chez des patients âgés avec insuffisance rénale chronique et en cas de risque d'hypoglycémies. Il est préférable d'utiliser des DPP-4i qui n'induisent pas d'hypoglycémies et peuvent être utilisés jusqu'au moment de dialyse. L'alternative sont les AR GLP-1 (à partir d'un IMC de 28) ou les SGLT-2i. Remplacer le glibenclamide par la pioglitazone est contre-indiqué suite à la potentielle insuffisance cardiaque du patient.

Question 4: Insuffisance cardiaque ?

Quelle est la probabilité qu'un patient souffrant d'un diabète de type 2 de 72 ans sans insuffisance cardiaque connue, présente pourtant une insuffisance cardiaque ?

- 5%
- 10%
- 25%
- 40%
- 50%

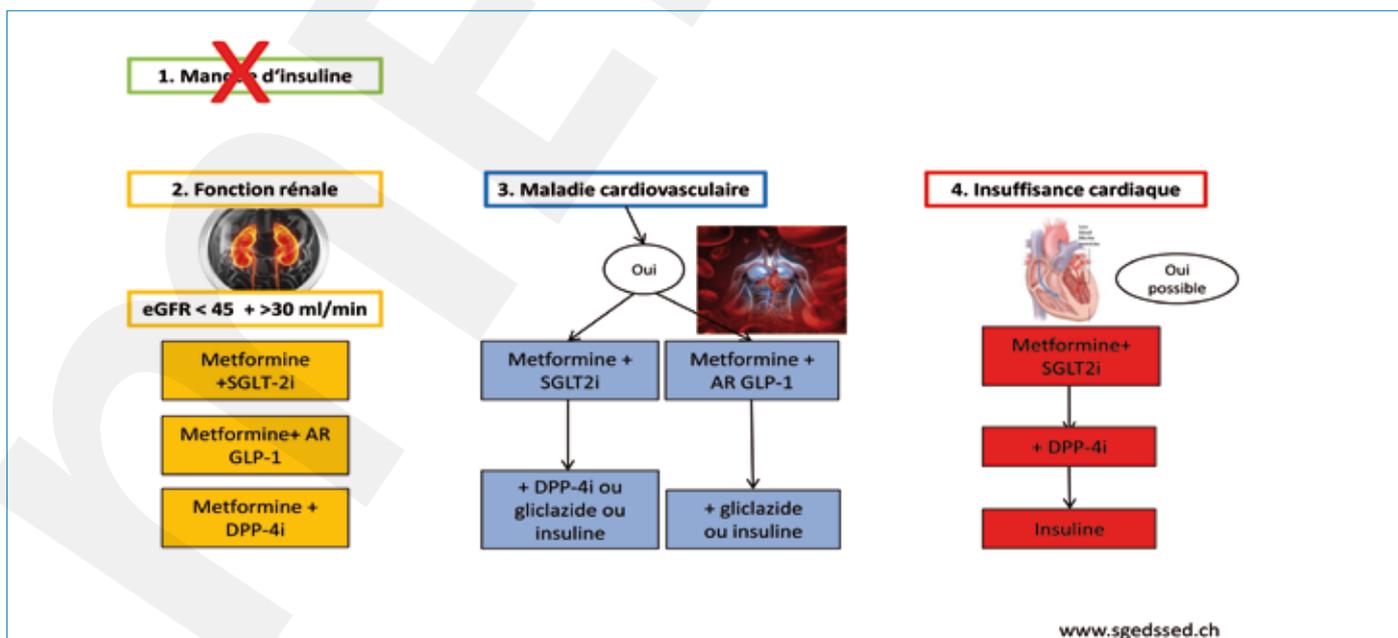
Réponse: 25%

Raisonnement:

Les patients atteints de diabète type 2 sans insuffisance cardiaque connue présentent une prévalence élevée d'insuffisance cardiaque qui augmente avec l'âge.

Des dysfonctions diastoliques surviennent 5 fois plus souvent que des dysfonctions systoliques. Un quart de patients atteints de diabète type 2 souffrent d'une insuffisance cardiaque (6).

Résumé de la décision thérapeutique



Les 4 questions clés de l'algorithme de la SSED

Question 1 : Manque d'insuline ?

non, non décompensé (HbA_{1c} 7.8%)

Question 2 : Fonction rénale ?

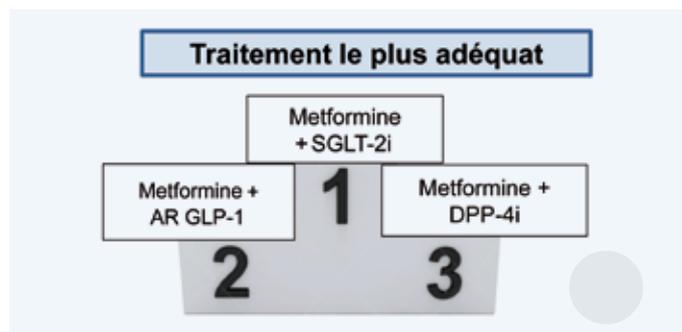
e-GFR < 30 ml/min: non, mais < 45 ml/min

Question 3 : Maladie cardiovasculaire ?

oui

Question 4 : Insuffisance cardiaque ?

possible dû au statut après infarctus, à l'âge avancé et à la longue durée de diabète



Les comorbidités du patient:

L'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale du patient doivent être traitées.

De plus, le patient est en prévention secondaire et a une dyslipidémie mixte avec un LDL-cholestérol et des triglycérides élevés et un HDL-cholestérol abaissé et doit recevoir un traitement de statine.

Messages à retenir

- ◆ Env. 25% des patients atteints de diabète type 2 présentent une insuffisance rénale chronique (stade 3-5)
- ◆ Insuffisance rénale = un de facteurs de risque les plus importants d'une maladie cardiovasculaire et d'hypoglycémies
- ◆ Env. 25% % des patients atteints de diabète type 2 présentent une insuffisance cardiaque systolique ou diastolique (HFREF et HFPEF, la dernière est 4x plus souvent)
- ◆ En cas de CKD 3b (e-GFR 30-45 ml/min) 4 médicaments peuvent encore être utilisés: SGLT-2i et AR GLP-1 montrent un effet néphro-protecteur, metformine à un dosage réduit de moitié et DPP-4i (par contre les DPP-4i ne devraient pas être combinés avec les AR GLP-1 et les AR GLP-1 sont remboursés à partir d'un IMC de > 28)

➤ **Références :** sur notre site internet: www.medinfo-verlag.ch

Commentaire

Ce patient de 73 ans qui présente un diabète depuis 18 ans, traité par metformine 2x1000mg/j et glibenclamide (Daonil®) 10 mg/j, a un contrôle glycémie moyen puisque l'hémoglobine glyquée est à 7.8%. Les complications de son diabète sont une insuffisance rénale avec une microalbuminurie, une neuropathie périphérique et probablement une rétinopathie puisque la rétinopathie est fréquemment associée à la néphropathie.

Ce patient est à très haut risque de complications cardiovasculaires puisque outre le diabète, ses facteurs de risque sont un surpoids, une hypertension artérielle, en partie secondaire à son insuffisance rénale, une dyslipidémie non traitée, une insuffisance rénale avec microalbuminurie et bien entendu l'âge.

Son traitement antidiabétique doit bien entendu prendre en considération les caractéristiques du patient. Parmi les principales, l'âge, la présence d'une insuffisance rénale et le haut risque cardiovasculaire. Au vu de l'insuffisance rénale, il est nécessaire d'arrêter le glibenclamide et de diminuer la metformine à 2x500 mg/j. En effet, la metformine n'est pas métabolisée par le foie et directement éliminée sans métabolisme par le rein; par conséquent, en cas de diminution de la fonction rénale, il est nécessaire de diminuer la posologie de la metformine. Un traitement de 2 fois 500 mg/j est, dans ces circonstances, équivalent à un traitement de 2x1000 mg/j pour une fonction rénale normale. Au vu de la fonction rénale altérée et du haut risque cardiovasculaire, l'ajout d'une gliflozine est un choix judicieux particulièrement dans le contexte d'une histoire d'infarctus du myocarde à l'âge de 65 ans. Le risque que ce patient présente une insuffisance cardiaque diastolique et/ou systolique est de plus de 50%. Le traitement par la gliflozine empagliflozine conduit comme l'a montré l'étude EMPA REG OUTCOME® à une diminution de la mortalité cardiovasculaire, de la mortalité totale et du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. En outre, l'empagliflozine a montré un ralentissement de la péjoration de l'insuffisance rénale et peut donc être considérée comme protecteur du rein et du cœur. Même si l'effet des gliflozines sur la glycémie diminue avec la diminution de la fonction rénale, son utilisation chez ce patient est à considérer.

Si le contrôle glycémique n'est toujours pas satisfaisant, une gliptine (sitagliptine, linagliptine, saxagliptine, alogliptine) peut encore être ajoutée. Parmi les gliptines, seule la linagliptine n'a pas à être ajustée par rapport à la dose en cas d'insuffisance rénale.

Une alternative à ce traitement antidiabétique est d'arrêter non seulement le glibenclamide mais aussi la metformine et de débuter un traitement d'insuline basale, soit l'insuline glargine U100 ou U300 ou encore l'insuline Degludec® avec si nécessaire un rajout d'une gliptine. L'objectif thérapeutique chez ce patient est certainement une hémoglobine glyquée entre 7 et 8% avec un risque minimal d'hypoglycémies en regard de ses comorbidités. Parmi les facteurs de risque d'hypoglycémies chez ce patient, on note l'âge, la présence d'une insuffisance rénale et les comorbidités cardiovasculaires.

Il sera aussi indispensable de traiter les oedèmes des membres inférieurs pour minimiser les risques de lésions au niveau du pied. Ce patient est en effet à risque élevé puisqu'il a une neuropathie sévère et une probable artériopathie qu'il serait utile de préciser. En outre, un traitement agressif de son hypertension artérielle sera nécessaire pour ralentir la péjoration de l'insuffisance rénale, minimiser les risques d'insuffisance cardiaque et d'autres problèmes cardiovasculaires. Enfin, le traitement de la dyslipidémie chez un patient à haut risque cardio-vasculaire en prévention secondaire est indiscutable avec l'instauration d'un traitement de statines.

Comme on peut le constater, la prise en charge de ce patient n'était pas optimale. Une adaptation de son traitement antidiabétique et l'instauration d'un traitement antihypertenseur et hypocholestérolémiant devrait permettre à ce patient d'avoir une meilleure qualité de vie avec la suppression des chutes fréquentes et des malaises et de lui donner le potentiel de reprendre une activité physique dans de meilleures conditions de sécurité.

Pr Roger Lehmann

Roger.Lehmann@usz.ch

Pr Jacques Philippe

Jacques.Philippe@hcuge.ch

Références:

1. Inzucchi SE et al. Diabetes Care. 2012;35(6):1364-79
2. Recommandations de la SSED/SGED: Mesures visant contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré de type 2. Accessible à l'adresse http://sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61
3. Lecomte P. Diabetes Metab 2005;31:5S105-5S111
4. Lamine F et al. Swiss Med Wkly 2016;146:w14282
5. CG73 Chronic kidney disease: NICE guideline. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42117/42117.pdf>. Accessed: 9 Aug 2011
6. Boonman-de Winter LJ et al. Diabetologica 2012;55(8):2154-62