



Pr Jacques Philippe  
Genève



Pr Roger Lehmann  
Zurich

# FLASH POINT : DIABÈTE

Trois études actuelles

## Nouveautés dans le diabète et conséquences pratiques

**Nous allons aborder ensemble pour ce premier flash 2018 sur le diabète, trois publications importantes et nous en discuterons les conséquences dans la pratique quotidienne.**

### La première étude :

**L'efficacité des traitements prescrits aux patients diabétiques de type 2 dans des études cliniques randomisées, comparée à la réalité quotidienne**

L'étude a été effectuée aux Etats-Unis ; par conséquent les résultats s'appliquent à ce pays, bien qu'une généralisation sur le constat soit malheureusement évidente. Depuis une dizaine d'années, 20 nouveaux traitements et 20 traitements additionnels de combinaison sont apparus sur le marché américain. Malgré cette avalanche de nouveaux traitements, 50% des patients restent avec une hémoglobine glyquée supérieure à 7% et ce constat n'a pas changé au cours des 10 dernières années.

L'étude a donc eu pour but d'analyser l'efficacité de deux nouveaux traitements, les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs DPP-4 rapportés dans les études cliniques randomisées par rapport à la pratique quotidienne. Il est bien connu que dans les essais cliniques randomisés les patients inclus sont en général plus motivés, plus susceptibles de bien prendre leur traitement, reçoivent plus d'aide et ont un suivi plus régulier. Les patients non-adhérents à leur traitement sont d'ailleurs souvent exclus de l'analyse. L'objectif de cette étude était donc de comparer les changements d'hémoglobine glyquée entre les résultats obtenus de 11 études cliniques randomisées, qui ont duré en moyenne 6 mois, et ceux extraits d'une base de données constituée de 2007 à 2014 en prenant tous les patients traités par analogue du GLP-1 ou inhibiteurs DPP-4 et leur hémoglobine glyquée avant le traitement et après une année de traitement. L'adhérence au traitement pouvait être analysée dans la base de données et les patients ont été divisés en deux groupes, ceux adhérents au traitement (plus de 80% de prise médicamenteuse) et ceux peu adhérents au traitement (moins de 80% d'adhérence médicamenteuse). L'étude avait pour objectif aussi de déterminer les facteurs impliqués dans la différence d'hémoglobine glyquée.

Les résultats montrent que pour les 2 600 patients inclus dans des études randomisées et traités par analogue du GLP-1 la baisse de l'hémoglobine glyquée était de -1,3% et pour les gliptines étaient

de -0,68% après 6 mois de traitement. Chez les patients suivis dans la pratique quotidienne, la baisse de l'hémoglobine glyquée était de 0,52% avec l'analogue du GLP-1 et de 0,51% avec l'inhibiteur DPP-4 après 1 an de traitement. Alors que 95% inclus dans des études randomisées étaient adhérents au traitement prescrit, 45% des patients traités par analogue du GLP-1 en pratique quotidienne ont arrêté ce traitement durant l'année et 40% des patients traités par inhibiteur DPP-4. Si l'on analyse les résultats en différenciant le groupe adhérent du groupe peu adhérent en pratique quotidienne, l'hémoglobine glyquée baissait de -0,86% chez les patients adhérents traités par l'analogue du GLP-1 et de seulement -0,39% chez les patients peu adhérents, une différence de presque -0,5%. Pour les patients traités par inhibiteur DPP-4, les patients adhérents baissaient leur hémoglobine glyquée de -0,6% et les moins adhérents de 0,46%, une différence beaucoup moins importante de -0,14%.

Parmi les facteurs les plus fortement impliqués dans la différence de l'hémoglobine glyquée entre les patients inclus dans les études cliniques et les patients suivis dans la pratique quotidienne, l'adhérence thérapeutique était en cause pour 75% de la différence observée aussi bien avec l'un qu'avec l'autre traitement. Les caractéristiques des patients (hémoglobine glyquée, intensité du traitement) étaient en cause pour 20 à 25%.

**Cette étude nous montre donc**, comme d'autres auparavant, que l'adhérence thérapeutique est très souvent en cause dans le mauvais résultat glycémique obtenu par les patients. Par conséquent, il est indispensable de savoir pourquoi, auprès des patients, cette adhérence est si mauvaise. S'agit-il d'effets secondaires, du coût des médicaments, de la manière de les prendre (injection), de croyances ou encore d'autres facteurs? Cette partie de l'anamnèse est critique, aussi bien d'ailleurs pour l'adhérence médicamenteuse que l'adhérence au style de vie, pour une prise en charge optimale des patients. En conclusion, avant de rajouter un nouveau traitement, soyez sûrs que le patient prend déjà ceux que vous avez prescrits.

### Référence :

Carls GS et al. Understanding the Gap Between Efficacy in Randomized Controlled Trials and Effectiveness in Real-World Use of GLP-1 RA and DPP-4 Therapies in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:1469-78

**La deuxième étude:****Le lien entre le diabète, le surpoids et l'obésité et le risque de cancer**

Le diabète est associé à des complications microangiopathiques, la neuropathie, la rétinopathie et la néphropathie et des complications macroangiopathiques tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et l'insuffisance artérielle des membres inférieurs. Néanmoins il est bien connu depuis de nombreuses années que le diabète et l'augmentation de l'indice de masse corporel (IMC) sont associés avec certains cancers comme le cancer colorectal, du pancréas, des reins, du foie, de l'endomètre, du sein, de l'ovaire, de l'estomac, de l'œsophage, de la thyroïde, de la vésicule biliaire et avec le myélome multiple.

L'étude publiée en 2017 dans «Lancet endocrinology» a regardé le lien entre diabète, poids et cancer pour 12 cancers dans 175 pays en 2012.

Le résultat démontre clairement le lien entre diabète, obésité et cancer avec une estimation de 6% de tous les cancers survenus en 2012 attribués à l'effet combiné du diabète et de l'augmentation de l'IMC, correspondant à environ 800 000 nouveaux cas de cancers dans 175 pays. 24,5% de tous les cancers hépatiques et 38,4% des cancers de l'endomètre ont été attribués au diabète et à l'augmentation pondérale. Individuellement, l'augmentation de l'IMC est responsable de 2x plus de cancers que le diabète. Les cancers attribuables au diabète et à l'augmentation du poids combinée, ont été retrouvés 2x plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes; chez les femmes 29,7% de tous les cancers attribuables au diabète et au surpoids, sont des cancers du sein; le cancer de l'endomètre est en 2<sup>e</sup> place alors que chez les hommes, de tous les cancers attribués au diabète et au surpoids, le cancer du foie constituait 42,8%, la grande majorité alors que le cancer colorectal contribuait à 21,4%.

Bien que les mécanismes impliqués dans la relation entre le diabète, l'obésité et le cancer ne soient pas clairement identifiés, il a été proposé que l'hyperinsulinémie, l'hyperglycémie, l'inflammation chronique et la dysrégulation de l'activité des hormones sexuelles puissent être impliquées.

**Les conséquences pratiques** sont évidentes pour ce qui concerne le dépistage des personnes à risque: patients en surpoids, obèses et diabétiques. Pour les hommes, une surveillance particulière est indiquée pour le dépistage du cancer colorectal et du cancer hépatique; pour les femmes, les cancers les plus fréquents qui peuvent être attribués au diabète, au surpoids et à l'obésité sont les cancers du sein, de l'endomètre et colorectaux.

**En conclusion**, le surpoids, l'obésité et le diabète sont associés à une augmentation claire du risque de cancer; certains cancers, par leur fréquence et par leur forte association avec ces facteurs de risque, doivent être l'objet d'une attention particulière du médecin dans la prise en charge de ces patients.

**Référence:**

Pearson-Stuttard J et al. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. Lancet Diabetes Endocrinology 2017;1-10

**La troisième étude:****L'âge des patients lors du diagnostic de diabète de type 1**

Il est généralement accepté que le diabète de type 1 est une maladie de l'enfant et de l'adolescent. Néanmoins le diabète de type 1 peut survenir à tout âge.

Dans une étude d'estimation du risque génétique de diabète de type 1, à partir d'une base de données, les auteurs ont analysé la survenue du diabète de type 1 chez les patients à haut risque génétique. 42% des diagnostics de diabète de type 1 sont survenus chez des personnes âgées de 31 à 60 ans, représentant ainsi 4% de tous les diabètes diagnostiqués après l'âge de 30 ans dans la population anglaise étudiée. Les caractéristiques cliniques de ces patients dont le diabète a été diagnostiqué entre 31 et 60 ans étaient similaires à celles retrouvées dans les patients dont le diagnostic s'est fait avant 30 ans. Bien que ces patients avec un diagnostic de diabète de type 1 avaient un IMC plus bas que les patients diabétiques de type 2, cet IMC était à 27,4 kg/m<sup>2</sup> par conséquent en surpoids.

Pour le praticien, il est essentiel de distinguer un patient diabétique de type 1 d'un patient diabétique de type 2 de par le risque de décompensation acidocétosique et d'un contrôle glycémique beaucoup plus difficile voire impossible par les antidiabétiques oraux.

**Cette étude nous montre** qu'environ 50% des diabètes de type 1 surviennent après 30 ans; il faut par conséquent toujours rester vigilant sur la possibilité de ce diagnostic chez des patients adultes. Lorsque les glycémies augmentent au-delà de 15-20 mmol/l après les repas, la suspicion de diabète de type 1 est grande et un dosage des anticorps anti-GAD, anti-IA2, anti-ilots peut confirmer le diagnostic.

**Référence:**

Thomas NJ et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. Lancet diabetes endocrinology 2017;1-8

**Pr Jacques Philippe**

Hôpitaux Universitaires de Genève  
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève  
Jacques.Philippe@hcuge.ch

**Pr Roger Lehmann**

UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich  
Roger.Lehmann@usz.ch

**Conflit d'intérêts:**

**Pr J. Philippe:** subside de recherche de NovoNordisk et participation d'Advisory Boards et honoraires de conférencier avec Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca et Johnson & Johnson

**Pr R. Lehmann:** participation d'Advisory Boards et honoraires de conférencier avec Novo Nordisk, Sanofi, MSD, Boehringer Ingelheim, Servier et Astra Zeneca