

FAUT-IL TRAITER SYSTEMATIQUEMENT LES DIABETIQUES PAR POLYTHERAPIE D'EMBLEE ?

POURQUOI IL FAUT TENDRE VERS UNE POLYCHIMIOTHERAPIE SYSTEMATIQUE PRECOCE CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2

par

G. SLAMA¹

J'appelle polychimiothérapie l'utilisation (quasi) systématique, en première intention, de plusieurs classes médicamenteuses anti-diabétiques et de celles corrigeant les principaux facteurs de risque vasculaire : IEC, hypolipidémiants, anti- agrégants plaquettaires, sauf bien entendu contre-indication propre à chacun ou intolérance.

J'entends par précoce, le moment où le *clinicien* a acquis la certitude que le patient est authentiquement diabétique, donc dès le début du diagnostic ou même dès qu'il a acquis la conviction qu'il est en train de le devenir, c'est-à-dire qu'il a une anomalie de la glycémie à jeun (entre 1,10 g et 1,26 g) et que le patient a un ou plusieurs autres facteurs de risque de devenir diabétique (obésité androïde, antécédents familiaux, maladie cardio-vasculaire, hypertension artérielle, antécédents de gros enfants à la naissance).

Mon avis est donc qu'il y a de nombreux arguments qui plaident en faveur d'un traitement polychimiothérapique d'emblée systématique des diabétiques de type 2. Les deux principaux arguments à la base de cette position sont les suivants :

1) Le diabète de type 2 est un grave problème de santé publique. Les diabétiques de type 2 paient un lourd tribut en raison de complications extrêmement fréquentes de micro- et de macroangiopathie.

2) Les stratégies thérapeutiques actuelles ont été et sont incapables de contrôler cette situation : aucun médicament n'est capable de contrôler 100 % des patients, 100 % du temps.

Il est donc urgent de proposer une attitude radicalement opposée aux stratégies actuelles qui consistent davantage à intervenir *après* que les complications soient survenues plutôt que les prévenir (guérir plutôt que prévenir).

Ceci est d'autant plus nécessaire que tout laisse penser que nous avons aujourd'hui à notre disposition de nombreuses armes qui, individuellement, sont partiellement actives, mais qui, combinées, devraient ajouter leurs bénéfices.

Essayons de développer brièvement les points que nous venons d'évoquer.

LE DIABETE DE TYPE 2 : UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE ; LE DIABETIQUE DE TYPE 2 : UN SUJET A HAUT RISQUE DE COMPLICATIONS SEVERES MICRO- ET MACROANGIOPATHIQUES

Le diabète de type 2 touche 2,7 % de la population française [1], 5 à 7 % de la population des pays industrialisés [2]. Les prévisions sont alarmantes, en France les experts de l'OMS prévoient une augmentation de 50 % du nombre de diabétiques d'ici 2001, comme dans le reste des pays industrialisés [2].

Cette augmentation tient à de nombreux facteurs conjugués : vieillissement des populations, augmentation de l'incidence de l'obésité, sédentarisation confirmée, meilleur dépistage et abaissement des normes diagnostiques. À cela il faut ajouter l'arrivée au 3^e âge d'une large population née après le baby boom des années 45- 50 [3].

Quant à se convaincre que nous intervenons bien trop tard dans l'histoire du diabète de nos patients, il n'est qu'à considérer les chiffres observés dans l'étude UKPDS concernant la prévalence des complications observées au moment du diagnostic [4] :

¹Service de Diabétologie, Hôtel-Dieu, 1 place du Parvis Notre-Dame, 75004 Paris.

- rétinopathie 21 % ;
- infarctus du myocarde 2 % ;
- angor 3 % ;
- abolition des poulx aux membres inférieurs 14 %.

Certes, il s'agit d'une étude débutée en 1976 et on peut espérer de nos jours faire un diagnostic plus précoce ; certes il s'agit de la Grande-Bretagne et pas de la France (je ne veux pas ici avancer l'idée présomptueuse que nous faisons mieux, mais que rien ne prouve scientifiquement qu'il en est de même chez nous).

Est-il utile, pour compléter le tableau, de rappeler que les diabétiques de type 2 ont 3 fois plus souvent un infarctus du myocarde que les sujets non diabétiques, que la mortalité initiale de cet infarctus est 50 % plus élevée ; les diabétiques de type 2 représentent 10 à 20 % des candidats à l'épuration extra-rénale et que le risque d'être amputé est 20 fois plus fort chez ces patients...

Il est donc suffisamment démontré et admis que le traitement du diabète de type 2 est un déficit lancé aux professions de santé, à tous ses acteurs, mais avant tout à ceux qui font profession de les soigner, les diabétologues, ainsi qu'à ceux qui ont le devoir de les protéger, les pouvoirs publics.

UNE STRATEGIE INADAPTEE

Inadaptée, la stratégie de lutte contre le diabète de type 2 et ses complications l'est : stratégie de dépistage, de traitement, de suivi.

Il suffit pour s'en convaincre de méditer sur ce qui a été dit plus haut. S'il en est besoin, les récentes constatations sur l'état de la France diabétique publiée par la CNAM sont là pour nous convaincre davantage [1]. Même si une tendance à l'amélioration des pratiques s'est dessinée après un an de campagne [5].

La stratégie thérapeutique s'appuie quant à elle en grande partie et partiellement à juste titre sur les résultats de l'étude UKPDS [6-12]. Cependant en s'appuyant sur l'étude UKPDS, il ne faut pas omettre de tenir compte qu'il s'agit là d'une étude débutée en 1976, conduite en monothérapie exclusive pour la grande majorité des patients [13], la thérapeutique initiale restant inchangée, à dose certes maximale, malgré l'aggravation progressive de l'équilibre glycémique (un changement thérapeutique n'était obligatoire qu'en cas de symptôme persistant d'hyperglycémie et/ou d'une glycémie à jeun supérieure à 3 g/l !).

Les conclusions des auteurs étaient qu'il faudrait se tourner à l'avenir vers une polychimiothérapie antidiabétique [3] comme cela est fait d'ailleurs en France et bien ailleurs " depuis toujours ".

Ce que nous a utilement appris ou confirmé l'étude UKPDS c'est également que l'efficacité des médicaments antidiabétiques ne s'épuisait pas avec le temps [6, 7]. Ce que l'on observe c'est qu'un médicament anti-diabétique efficace à maintenir les glycémies sous un certain seuil pendant un certain temps devient progressivement insuffisant à contrôler la maladie. Cependant, les différences entre groupe traité et groupe contrôle restent identiques en début et en fin d'étude [6, 7] (fig. 1). Il n'y a donc pas à notre sens d'inconvénient à administrer le médicament le plus tôt possible dès lors que ce médicament est efficace et que son effet ne s'épuise pas [14].

FIG. 1. — L'effet des ADO ne s'épuise pas.

Un autre enseignement important de l'étude UKPDS est que le risque de morbidité et de mortalité croît de façon *linéaire* en fonction des chiffres de l'hémoglobine glyquée et de la pression artérielle, entre pour les premiers 5,5 % et les chiffres les plus élevés, et pour les seconds 130/80 et les chiffres plus élevés [11-12]. S'il n'y a pas de seuil, pourquoi établir des seuils d'intervention thérapeutique ? [15]. Ceci est la règle actuelle, établir des seuils d'intervention [16]. La règle doit devenir l'abandon de ce mode de prescription pour rechercher le taux le plus bas possible compatible avec le minimum d'effets secondaires et en évitant soigneusement les hypoglycémies même asymptomatiques.

UNE STRATEGIE CONCEPTUELLEMENT INADAPTEE DE TRAITEMENT ANTI-DIABETIQUE

En effet, la stratégie actuelle à administrer un anti-diabétique oral en première intention, la metformine, chez les sujets obèses, un quelconque chez les sujets non obèses, en augmentant par palier successif cette thérapeutique jusqu'à vérifier éventuellement son efficacité insuffisante avant d'introduire une 2^e [16], voire une 3^e classe thérapeutique prescrite avec la même approche progressive par palier. Cette stratégie, qui n'intègre qu'un seul paramètre dans le choix de l'antidiabétique oral, est erronée quand il s'agit de traiter une maladie, le diabète de type 2 dont on sait qu'elle est multifactorielle et où les paramètres mis en jeu sont :

- l'alimentation : la quantité et la nature des glucides ingérés ;
- l'insulino-résistance au niveau du foie, du muscle et des adipocytes ;
- une insulino-sécrétion diminuée.

À une maladie multifactorielle d'emblée, ne faut-il pas opposer dès le début une thérapeutique agissant sur tous les facteurs :

- insulino-sécrétion : par un insulinosécréteur ou de l'insuline exogène, pour corriger le déficit bêta-pancréatique ;
- médicament corrigeant, même partiellement, l'insulino-résistance : metformine et thiazolidinedione ;
- inhibiteur des alpha-glucosidases pour réduire l'effet hyperglycémiant des aliments.

La stratégie actuelle est donc de prescrire un seul antidiabétique oral à dose progressive jusqu'à la dose maximale tolérée ou conseillée, prescrite au plus tôt à partir de 6,5 % d'HbA1c [16] et de n'introduire, selon le même schéma, un 2^e, voire un 3^e médicament que si, et c'est alors impératif, l'hémoglobine glyquée dépasse 8 %, avec une incitation facultative entre 6,5 et 8 % [16].

La stratégie proposée consiste à prescrire d'emblée de faibles doses des 4 classes thérapeutiques, celle d'un insulino-sécréteur étant bridée et conditionnée par la surveillance rigoureuse des glycémies, en particulier entre 17 et 20 h, cela quel que soit le niveau de l'hémoglobine glyquée au-dessus de 5,5 % (dès que le diagnostic de diabète de type 2 est établi (ou même un peu avant !) quand la glycémie à jeun est entre 1,10 g et 1,26 g plusieurs fois de suite [14]. Cette thérapeutique doit être augmentée si nécessaire, c'est-à-dire, tant que glycémie à jeun et/ou glycémie post-prandiale et/ou HbA1c ne sont pas normalisées.

APPLIQUER LES RESULTATS DES GRANDES ETUDES DE PREVENTION DE MORBI-MORTALITE CARDIO-VASCULAIRE

Ces grandes études sont connues, elles concernent l'utilisation des anti-hypertenseurs, des statines, des fibrates, de l'aspirine (pour la bibliographie, voir les articles précédents du même ouvrage).

Lutter contre l'hypertension artérielle, les effets particuliers des IEC sur la protection rénale (et peut-être rétinienne)

Le bénéfice de traiter une pression artérielle élevée n'est plus discuté, il est crucial chez les diabétiques et nécessite d'observer des objectifs thérapeutiques plus bas plus stricts [8, 9, 12, 15]. Le fait que seule une polychimiothérapie précoce à petites doses est souvent nécessaire pour atteindre cet objectif est également peu discuté : IEC + petite dose de diurétique, IEC + bêta-bloqueur ou inhibiteur calcique.

Là encore, l'étude UKPDS tend à montrer que plus basse est la pression artérielle [12, 15] (dans certaines limites bien entendu, sans descendre en dessous par exemple de 125/70) mieux cela vaut.

Il faut probablement ajouter que le plus tôt est le mieux et qu'il est vraisemblablement et probablement plus facile d'abaisser une pression artérielle légèrement élevée et de l'y maintenir, que de normaliser une pression artérielle trop élevée depuis longtemps, à un moment où des lésions vasculaires endorénales irréversibles se sont installées.

Ceci est d'autant plus aisé à accepter que quelques, rares, études ont démontré l'effet bénéfique sur le rein des IEC même à pression artérielle normale (étude HOT et micro-HOT en particulier [17, 18]).

L'hypercholestérolémie et en particulier l'élévation des LDL et statines

Il est établi que les statines ont bouleversé le traitement de l'hypercholestérolémie et que cette classe médicamenteuse a démontré son efficacité en terme de morbi-mortalité, essentiellement dans la population générale mais également sur de larges sous-groupes de diabétiques de type 2 (voir bibliographie dans les articles précédents).

Cette classe médicamenteuse est efficace en prévention secondaire, mais également en prévention primaire. Les statines pourraient avoir des effets anti-inflammatoires, voire anti-bactériens qui expliqueraient en particulier les effets bénéfiques observés sur la plaque d'athérome. Comme pour l'hémoglobine glyquée et la pression artérielle, il est vraisemblable que ces médicaments doivent être prescrits chez les diabétiques pour maintenir le taux du cholestérol total et du LDL-cholestérol le plus bas possible [15], respectivement en dessous de 2 g et en dessous de 1,30 g.

Les fibrates

L'étude gemfibrosil du Veteran Affairs aux États-Unis [19] a montré une efficacité de ce médicament en prévention secondaire chez des sujets ayant un HDL-cholestérol bas, qui justifierait sa prescription chez le diabétique qui accumule les facteurs de risques (en situation donc proche de la prévention secondaire) et dont le HDL-cholestérol serait < 0,45 g... et/ou les triglycérides > 1,50 g/l.

Les anti-agrégants plaquettaires

De nombreuses études ont démontré l'efficacité de l'aspirine, mais également des anti-agrégants plaquettaires plus récents dans la prévention secondaire des récurrences de phlébite, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de l'artérite des membres inférieurs, mais également dans la prévention primaire de l'infarctus du myocarde (voir bibliographie dans l'article ci-dessus).

EN RESUME

Une stratégie nouvelle pourrait se dessiner, basée sur les quelques principes suivants :

- le plus tôt est le mieux (" the sooner – the better ") (pour la glycémie, la pression artérielle, les anti-agrégants plaquettaires...);
- le plus bas est le mieux (" the lower – the better ") (pour l'hémoglobine glyquée, la pression artérielle, les lipides circulants)... sauf pour le HDL qui doit être le plus haut possible ;
- aucun médicament ne peut, seul, arriver à un résultat optimal : à maladie multifactorielle doit répondre une stratégie multi-médicamenteuse, aussi polyvalente que possible.

Ceci pourrait conduire à prescrire à tous les diabétiques dès le début de leur affection (c'est-à-dire dès que la glycémie est plusieurs fois vérifiée $\geq 1,26$ g à jeun) et sauf contre-indication ou intolérance :

- 1,50 g à 2,0 g de metformine ;
- 50 à 300 mg d'un inhibiteur des alpha-glucosidases ;
- une thiazolidinedione ;
- par exemple 2,5 mg de glipizide ou 1 mg/jour de glimépiride ou 1 mg de répaglinide 2 fois/jour ;
- une dose modérée d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion seul ou en association avec un thiazidique à faible dose ;
- une statine ;
- 75 à 100 mg d'aspirine,

en favorisant pour chaque classe de médicament la prise unique quotidienne.

Les avantages d'une telle stratégie sont :

- une grande efficacité prévisible diminuant à long terme les coûts sans peser de façon insupportable sur la qualité de vie [10] ;
- une facilité à établir une telle prescription qui évite les algorithmes compliqués avec des seuils variant selon le paramètre à modifier, selon les médicaments, selon les habitudes, complexité probablement paralysante (cf. les résultats de la surveillance CNAM) [1].

Les inconvénients de cette attitude sont :

- la prise d'une grande quantité de comprimés... mais c'est au patient de choisir ;
- un surcoût initial à la consommation des médicaments qui devrait, et l'étude UKPDS l'a bien démontré [10], être corrigé par l'amélioration du service médical rendu considérable ;
- cette stratégie n'a pas démontré son efficacité par une étude randomisée. Une telle étude est-elle actuellement possible alors que les pratiques ont tendance à évoluer vers la stratégie proposée : une étude prospective de 10 ans sur cette base serait-elle éthique ? serait-elle faisable sans qu'à l'issue les groupes témoins et intensifiés ne se confondent du fait de l'évolution des pratiques [20] ?

Une inconnue dans la stratégie proposée est la tolérance, les effets secondaires imprévus : une pharmacovigilance étroite s'imposera.

BIBLIOGRAPHIE

1. Épidémiologie, prise en charge et coût du diabète : les données de l'Assurance Maladie. *Diabète Metab*, 2000, 26 (suppl. 6).
2. KING H, AUBERT RE, HERMAN WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Organisation Mondiale de la Santé. Diabetes Care*, 1998, 21 : 1414- 1431.
3. ESCHWEGE E : communication personnelle.
4. UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY : UKPDS VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*, 1991, 34 : 877-890.
5. Conférence de Presse CNAM, Paris, 27.10.2000 (non publié).
6. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional therapy and risk or complications in patients with type 2 diabetes mellitus : UKPDS 33. *Lancet*, 1998, 352 : 837-853.
7. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in patients with type 2 diabetes : UKPDS 34, UKPDS 33. *Lancet* 1998, 352 : 854-865.
8. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *Br Med J*, 1998, 317 : 703-712.
9. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *Br Med J*, 1998, 317 : 713-719.
10. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes : UKPDS 40. *Br Med J*, 1998, 317 : 720-726.
11. ADLER AI, STRATTON IM, NEIL HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) : prospective observational study. *Br Med J*, 2000, 321 (7258) : 412-9.
12. STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complication type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *Br Med J*, 2000, 321 (7258) : 405-12.
13. TURNER RC, CULL CA, FRIGHI V, HOLMAN RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus : progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*, 1999, 281 (21) : 2005-2012.
14. SLAMA G, SELAM JL, ELGRABLY F, REACH G. Pour un traitement pharmacologique des diabétiques de type 2 de 1,26 g/l de glycémie à jeun (voire avant). *Diabetes Metab*, 1999, 25 (5) : 436-440.
15. TUOMILEHTO J. Controlling glucose and blood pressure in type 2 diabetes. *Br Med J*, 2000, 321 (7258) : 394.
16. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. *Recommandations de l'ANAES*, Mars 2000. *Diabetes Metab*, 2000, 26.
17. THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med*, 2000, 342 : 145-153.
18. THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000, 355 : 253-259.
19. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D et al. Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, 341 (6) : 410- 418.
20. MENARD J. Communication personnelle.

FAUT-IL TRAITER SYSTEMATIQUEMENT LES DIABETIQUES PAR POLYTHERAPIE D'EMBLEE ?

LA TENTATION MEDICALE

par

F. BERTHEZENE2

Cette question, que l'on peut légitimement se poser, prend sa source dans deux constatations, la démonstration de l'efficacité de nombreux médicaments en terme de prévention des complications liées au diabète et les études épidémiologiques mettant en évidence l'augmentation progressive du nombre de diabétiques dans le monde et, parallèlement, du nombre de personnes non diagnostiquées et non ou mal traitées.

La nécessité dans le traitement des maladies chroniques d'avoir des médicaments qui ont fait la preuve de leur efficacité non seulement sur des paramètres biologiques avec un rapport bénéfice-risque satisfaisant mais aussi en terme de prévention de la morbi-mortalité s'est imposée progressivement à tous depuis 10 ans. Bien que moins nombreux que

pour la population générale, les essais de prévention des complications du diabète ont été réalisés avec de nombreuses classes thérapeutiques. L'étude la plus importante pour le diabète de type 2 est très certainement l'UKPDS ; les résultats présentés en 1998 ont donné lieu à de multiples publications [1-3]. Les enseignements de cette étude sont nombreux : la diminution de l'hémoglobine 1Ac, quel que soit le traitement employé (biguanides, sulfamides, insuline), entraîne une diminution du risque de microangiopathie et à moindre degré de macroangiopathie ; le traitement de l'hypertension artérielle, le plus souvent avec plusieurs classes thérapeutiques, est responsable d'une diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire mais aussi de la microangiopathie. De nombreuses autres études ont montré l'utilité des bêtabloquants en prévention secondaire [4], des statines en prévention secondaire [5], de l'insulinothérapie en période de post-infarctus [6], de l'aspirine [7], du gemfibrozil lorsque le HDL est abaissé [8], de l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour la prévention de la maladie cardiovasculaire mais aussi de la néphropathie et de la rétinopathie [9]. La majorité de ces essais ont été réalisés chez des sujets à haut risque de complications ; elles ont montré que le rapport bénéfice-risque était nettement en faveur de la prise médicamenteuse.

Toutes les études épidémiologiques récentes ont mis en exergue le problème majeur de santé publique que représente le diabète sucré, en particulier de type 2. Le nombre de diabétiques augmente progressivement dans le monde. Ceci est lié à de nombreuses causes, l'une d'entre elles étant le nouveau niveau socio-économique, les couches défavorisées dans les milieux occidentaux ayant une prévalence de diabète plus importante. Parallèlement la mortalité liée au diabète augmente alors que toutes les autres grandes causes de mortalité ont tendance à diminuer. Ceci a été bien résumé dans un article américain du Lancet [10]. Il y est précisé de façon humoristique que le diabète obéit à la règle des moitiés : la moitié des patients présentant un diabète sont diagnostiqués, la moitié de ceux qui sont diagnostiqués sont traités et la moitié de ceux qui sont traités ont une thérapeutique adaptée et efficace.

Il paraît donc a priori logique de mettre systématiquement en place chez tous les diabétiques, une polythérapie d'emblée puisque cette attitude s'appuie sur une médecine basée sur les preuves et qu'elle rassure le médecin. Il est en effet très frustrant pour un thérapeute de suivre une personne dont la maladie chronique se détériore avec le temps et s'accompagne d'une diminution de la qualité et de l'espérance de vie. La rédaction d'une ordonnance rassure et permet en plus de se prévenir contre d'éventuels procès. Pour valider cette démarche, il me paraît indispensable de répondre à trois questions : cette attitude est-elle dangereuse ? Est-elle utile ? Est-il possible de la mettre en pratique ?

LA POLYTHÉRAPIE SYSTEMATIQUE D'EMBLEE EST-ELLE DANGEREUSE ?

L'étude de la prise en charge des diabétiques par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie [11] et d'autres études épidémiologiques réalisées en France [12] donnent des renseignements intéressants à ce sujet. Si l'on ne regarde que les hypoglycémiantes oraux, on s'aperçoit que 25 à 30 % des patients prennent au moins deux classes thérapeutiques et 7 % trois classes thérapeutiques. 40 % reçoivent en plus un traitement hypolipidémiant et 71 % un médicament à visée cardiovasculaire. Lorsque sont analysées les interactions thérapeutiques faisant l'objet dans le Vidal d'une précaution d'emploi, il apparaît que 15 à 30 % des diabétiques prennent des médicaments dont l'association n'est pas recommandée.

Tous les médicaments ont des effets secondaires ; ceux-ci sont acceptables si l'effet thérapeutique est important. Si l'ensemble de la population diabétique, même ceux dont le risque de faire des complications est faible, est traité, le rapport bénéfice-risque est plus bas que dans les populations hautement sélectionnées dans les essais thérapeutiques.

LA POLYTHÉRAPIE SYSTEMATIQUE D'EMBLEE EST-ELLE UTILE ?

Plusieurs études ont montré que des interventions thérapeutiques multifactorielles et intensifiées pouvaient améliorer la morbi-mortalité dans le diabète et au cours des pathologies chroniques comme l'hypertension ou l'hypercholestérolémie [13, 14]. Il faut noter que les groupes étaient toujours sélectionnés et à haut risque. La compliance aux consignes données est certainement moins bonne dans une population à risque moins important et donc moins motivée.

Se pose ainsi la question de l'adhésion au traitement. Dans les maladies chroniques, une thérapeutique nécessitant des prises quotidiennes de médicaments n'est bien prise que chez un malade sur deux. Ce chiffre diminue en fonction du nombre de médicaments prescrits. Cette adhésion au traitement s'améliore si des explications détaillées sont données par le médecin et l'équipe soignante ; ceci n'est cependant pas suffisant comme en témoigne une étude publiée récemment [15] au cours de laquelle une éducation poussée concernant le diabète a amélioré la satisfaction des malades et leur relation avec les médecins mais non les paramètres cliniques et biologiques. Il n'est donc pas possible d'affirmer qu'un traitement systématique des diabétiques par une polythérapie d'emblée soit utile pour la majorité d'entre eux.

LA POLYTHÉRAPIE SYSTEMATIQUE D'EMBLEE EST-ELLE POSSIBLE ?

La mise en place de cette attitude thérapeutique se heurte à deux obstacles importants, le coût financier et les difficultés d'une prise en charge individuelle.

Le nombre de diabétiques adhérant à une polythérapie d'emblée, et pouvant donc bénéficier de son action potentielle, serait très minime par rapport à l'ensemble de la population diabétique. Au niveau d'un pays il est plus efficace de s'occuper d'un grand nombre de personnes avec un traitement minimal que d'un petit nombre avec un traitement maximal ; ceci aboutit au paradoxe que ce qui apporte un grand bénéfice à une population en apporte beaucoup moins à chaque individu. Il est donc essentiel que les ressources disponibles pour des actes de prévention soit balancé entre des actes individuels (y compris les polythérapies d'emblée) et des actions au niveau de l'ensemble de la population ; mais nous savons tous que le financement est limité.

La difficulté la plus importante concerne l'adhésion à la polythérapie et les moyens de l'améliorer. Plusieurs études ont été publiées à ce sujet [16, 17]. Celles-ci montrent qu'aucune stratégie n'est parfaite ; celles qui apportent les meilleurs résultats sont les interventions individuelles ; elles doivent toujours prendre en compte les connaissances, le comportement et les problèmes affectifs du patient. Dans ce contexte, un article de G. Reach concernant l'adaptation des doses d'insuline par le patient diabétique peut facilement être extrapolé à toutes les thérapeutiques au cours du diabète [18]. Une personne fait quelque chose (la prise des médicaments) lorsqu'elle a une raison de le faire. Cette raison est toujours faite de l'association d'un désir et d'une croyance, par exemple le désir d'éviter une complication et la croyance que la thérapeutique entraînera une satisfaction de ce désir. Je cite la conclusion de G. Reach : "l'application à l'analyse de la non-observance thérapeutique, d'une théorie qui met en avant le rôle conjoint des désirs et des croyances dans le déterminisme de l'action, apporte également une justification théorique à l'importance du partage des croyances dans la relation malade-médecin, car il apparaît indispensable à l'obtention d'une réelle observance thérapeutique. Ce partage des croyances implique un dialogue visant d'abord à connaître les croyances de l'autre, portant sur la représentation de sa maladie et de sa santé, ses attentes et ses craintes par rapport au traitement et au soignant."

Est-il possible d'avoir une telle attitude pour toutes les personnes avec une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l avant de leur prescrire 4 à 8 médicaments ?

EN CONCLUSION

De nombreux médicaments ont fait la preuve de leur efficacité en terme de prévention de la morbi-mortalité liée au diabète ; ils sont, trop souvent encore, pas assez ou mal employés. Il paraît néanmoins illusoire, voire même peut-être dangereux, de vouloir appliquer une polythérapie d'emblée à tous les patients diabétiques, car la détermination d'objectifs thérapeutiques précédant la mise en place d'un traitement ne dépend pas seulement des caractéristiques biologiques d'un sujet mais de sa psychologie, de son environnement sociologique, etc. Il apparaît que la prise en charge d'un sujet diabétique par un diabétologue doit se faire à l'échelon individuel et que les traitements doivent être mis en place en fonction de l'importance du risque de micro- ou de macro-angiopathie. Dans un certain nombre de cas, chez un sujet motivé et à haut risque, l'on peut d'emblée mettre en place plusieurs thérapeutiques pour obtenir à court terme les objectifs recommandés par l'ANAES ; le plus souvent, du fait du temps nécessaire pour que le patient ait un véritable "désir" de prendre diverses thérapeutiques, il est préférable de procéder par paliers en commençant par le traitement du risque qui paraît prépondérant ou le plus facile à réduire.

BIBLIOGRAPHIE

1. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352 : 837-853.
2. TURNER RC, CULL CA, FRIGHI V, HOLMAN RR for the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*, 1999, 281 : 2005-2012.
3. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J*, 1998, 317 : 703-712.
4. JONAS M, REICHER-REISS H, BOYKO V et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependant diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1996, 77 : 1273-1277.

5. PYORALA K, PEDERSEN TR, KJEKSHUS J et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 614-620.
6. MALMBERG K FOR THE DIGAMI. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Br Med J*, 1997, 314 : 1512-1515.
7. HARPAZ D, GOTTLIEB S, GRAFF E et al. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin dependent diabetic patients with coronary artery disease. *Am J Med*, 1998, 105 : 493-497.
8. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, 341 : 410-418.
9. HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION (HOPE) STUDY INVESTIGATORS. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000, 355 : 253-259.
10. MCKINLAY J, MARCEAU L. US public health and the 21st century : diabetes mellitus. *Lancet*, 2000, 356 : 757-761.
11. Programme de santé publique sur la prise en charge du diabète de type 2 : La prise en charge des diabétiques exclusivement traités par hypoglycémifiants oraux en 1999. CNAMTS, Paris, Octobre 2000.
12. VAUZELLE-KERVROEDAN F, JAVOY F, FORHAN A et al. Pharmacoepidémiologie du diabète : évaluation du bon usage des antidiabétiques oraux. *Diabetes Metab*, 2000, 26 : 63-68.
13. FAGERBERG B. Mortality rates in treated hypertensive men with additional risk factor are high but can be reduced : a randomized intervention study. *Am J Hypertens*, 1998, 11 : 14-22.
14. GAEDE P, VEDEL P, PARVING HH et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the Steno type 2 randomised study. *Lancet*, 1999, 353 : 617.
15. KINMONTH AL, WOODCOCK A, GRIFFIN S et al. Randomised controlled trial of patient centred care of diabetes in general practice : impact on current wellbeing and future disease risk. *Br Med J*, 1998, 317 : 1201-1208.
16. ROTER DL, HALL JA, MERISCA R et al. Effectiveness of interventions to improve patient compliance : a meta-analysis. *Med Care*, 1998, 36 : 1138-1161.
17. NICHOLS-ENGLISH G, POIRIER S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. *J Am Pharm Assoc*, 200, 40 : 475-485.
18. REACH G. Application de la théorie causale de l'action à l'analyse de la non-observance thérapeutique. *Presse Méd*, 2000, 29 : 1939-1945.