

LA DIABÉTOLOGIE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Insuline basale et agoniste des récepteurs du GLP-1 Pour quels bénéfices ?

Un nombre croissant de patients diabétiques de type 2 (DT2) est aujourd'hui traité par la combinaison d'une insuline basale et d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 (GLP-1 RA).

● Le rationnel d'une telle association repose 1/ sur la complémentarité de leurs cibles d'action : glycémie à jeun (GAJ) pour l'insuline basale ; glycémie postprandiale (GPP) pour les GLP-1 RA de courte durée d'action (exénatide, Byetta et lixisénatide - non commercialisé en France) ; glycémie pré- et postprandiale pour les GLP-1 RA de longue durée d'action (injection quotidienne : liraglutide, Victoza ; injection hebdomadaire : exénatide retard, Bydureon et dulaglutide, Trulicity), et 2/ sur l'idée que les bénéfices des GLP-1 RA sur le poids et le risque hypoglycémique pourraient contrebalancer les effets contraaires de l'insuline. Pour autant, les indications de cette stratégie thérapeutique coûteuse doivent être plus clairement validées.

Si les recommandations 2013 de la HAS ne donnent aucune indication sur le profil des candidats à une telle combinaison, ni sur les modalités optimales de son utilisation - hormis un sibyllin « cette association relève d'une avis spécialisé » (1) -, la version réactualisée en 2015 de la prise de position de l'ADA et de l'EASD se montre bien plus précise (2). Pour les experts européens et américains, l'ajout d'un GLP-1 RA constitue désormais une stratégie d'intensification thérapeutique bien validée dans le diabète de type 2 (DT2) après échec d'une insulinothérapie basale - on rappellera que celui-ci se définit comme la persistance d'une HbA1c supérieure à l'objectif malgré une bonne titration de l'insuline basale (GAJ dans la cible) mais aussi comme la difficulté à obtenir une GAJ dans la cible malgré de fortes doses d'insuline basale (insulinorésistance majeure).

Perte de poids et moindre risque hypoglycémique

L'adjonction d'un GLP-1 RA (tout en maintenant la metformine) apparaît donc aujourd'hui comme une alternative à l'option traditionnelle après échec d'une insulinothérapie basale, à savoir l'ajout d'une ou plusieurs injections d'analogues rapides de l'insuline (schéma « basal-plus » ou « basal-bolus »). Ces solutions traditionnelles sont généralement efficaces, mais exposent à une prise de poids et à un risque accru d'hypoglycémie, et nécessitent de titrer les doses d'insuline. Selon le *statement* ADA/EASD, le choix d'un GLP-1 RA constitue une voie d'intensification préférentielle chez les DT2 obèses ou chez ceux dont on pense qu'ils auront du mal à gérer les contraintes des injections pluriquotidiennes d'insuline. Les études cliniques comparant GLP-1 RA et un à trois bolus d'analogues rapides de l'insuline après échec de basale vont toutes dans le même sens et montrent un équilibre glycémique au moins équivalent sous GLP-1 RA, avec une perte de poids et un moindre risque hypoglycémique (3-6).

En association à une insuline basale, les GLP-1 RA de courte durée d'action (exénatide et lixisénatide) ont logiquement leur place car ils ciblent

préférentiellement l'excursion glycémique postprandiale en inhibant fortement la vidange gastrique. Pour autant, l'option d'un GLP-1 RA d'action prolongée doit être désormais largement considérée. Tout d'abord, même s'ils agissent avant tout sur la GAJ, ces agents permettent d'obtenir aussi une baisse des GPP en valeur absolue. Ensuite, les résultats de l'étude LEADER démontrant un bénéfice cardiovasculaire du liraglutide indépendant de son effet sur le contrôle glycémique chez des DT2 à très haut risque cardiovasculaire, pourraient conduire à privilégier aujourd'hui le liraglutide dans cette population. Enfin, l'exénatide retard et le dulaglutide ont surtout pour eux l'avantage d'être administrés en une injection hebdomadaire (en attendant les résultats des études de sécurité cardiovasculaire), mais seul le second dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en association à l'insuline en France.

Simple, efficace et bien toléré

Au total, en dépit de son coût élevé, l'association d'un GLP-1 RA à une insuline basale est une stratégie d'intensification qui gagne en popularité en raison de sa simplicité, de son efficacité et de son très bon profil de tolérance. Elle est particulièrement indiquée chez les DT2 obèses et/ou très insulinorésistants.

Notons qu'il existe aujourd'hui des formes combinées, associant dans la même solution un analogue lent de l'insuline et un GLP-1 RA. Le LixiLan, combinant glargine et lixisénatide, n'est pas commercialisé en France, au contraire de l'IDegLira (association insuline dégludec et liraglutide, Xultophy). Cette association fixe administrée en une injection par jour vient de démontrer qu'elle était aussi efficace qu'un basal-bolus chez des DT2 en échec d'insulinothérapie basale avec moins d'hypoglycémies et une évolution pondérale favorable (-0,9 kg vs +2,6 kg) [7]. À ce jour, en France, la prescription initiale de Xultophy est réservée aux spécialistes, et le produit n'est remboursé que dans le cas où il remplace une association libre insuline basale et liraglutide. On peut toutefois imaginer qu'il puisse un jour être indiqué dès la mise sous insuline chez certains patients DT2 notamment les obèses insulinorésistants.

Pr Patrice Darmon

APHM Marseille

Conflits d'intérêt : Novo Nordisk, Sanofi, Lilly, AstraZeneca

(1) HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013

(2) Inzucchi SE et al. *Diabetes Care* 2015;38:140-9

(3) Holst JJ, Vilsboll T. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:3-14

(4) Carris NW et al. *Drugs* 2014;74:2141-52

(5) Diamant M, Nauck MA, Shaginian R et al. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73

(6) Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M et al. *Diabetes Care* 2016;39:1318-28

(7) Press release de l'essai DUAL VII, décembre 2016

Société francophone du diabète

Résilience des enfants victimes d'un attentat La collaboration entre pédopsychiatrie et urgence, une clef de la réussite

À l'occasion d'une table ronde sur l'accompagnement psychologique des enfants et adolescents victimes d'un attentat, organisée à l'initiative de la secrétaire d'État Juliette Méadel, les pédopsychiatres confrontés aux événements du 13 novembre 2015, du 14 juillet niçois et de la catastrophe AZF, ont appelé à une meilleure reconnaissance de leur discipline.

● « Qu'ils soient victimes, blessés, traumatisés, endeuillés ou spectateurs effrayés d'événements terribles qu'ils ne comprennent pas toujours, nos enfants et nos adolescents méritent que nous consacrons toute notre énergie à répondre à leurs traumatismes, à leurs peurs, à leurs questions », a déclaré Juliette Méadel, la secrétaire d'État chargée de l'Aide aux victimes en ouvrant la table ronde du 24 janvier*.

« Un traumatisme est un événement violent, unique ou répété, qui déborde les capacités défensives de l'enfant et détruit ses théories sociales infantiles », définit le Pr Thierry Baubet, chef de service de psychopathologie à l'hôpital Avicenne (AP-HP), chercheur INSERM et responsable de la cellule d'urgence médico-psychologique (CUMP) de Seine-Saint-Denis. Parmi les caractéristiques cliniques : des conséquences quel que soit l'âge (y compris *in utero*), qui se diffusent en halo à tout l'entourage (parents, fratrie, amis), et une évolution peu prévisible. Des enfants confrontés à l'effroi peuvent présenter des troubles aigus (choc, ASD, symptômes dissociatifs), mais qui n'évolueront pas vers un trouble chronique tandis que l'absence de trouble immédiat ne garantit pas une évolution favorable. « Parfois s'additionne le deuil, soit une perte traumatique qui ne se résume pas au traumatisme », tient à distinguer le Pr Baubet.

Changement de paradigme

La prise en charge d'enfants ainsi traumatisés nécessite « un changement de paradigme, de manière d'aborder nos métiers », témoigne la Pr Florence Askenazy, cheffe du service psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent au CHU Lenval, à Nice. « Nous sommes confrontés à un état interne menacé non plus par ses fantômes,



Dessin d'enfant représentant les attentats du 13 novembre 2015

mais par l'extérieur qui fait retour vers l'intérieur », explique la psychiatre.

En urgence et post-urgence (un mois après l'événement) l'intervention consiste à soutenir les enfants et leurs parents, à les orienter, si besoin, vers des soins structurés, à évaluer le risque psychopathologique au cas par cas (et à le réévaluer ne serait-ce que par téléphone par la suite) et à leur fournir une information qu'ils peuvent conserver sur les ressources disponibles, explique le Pr Baubet. Pour ce faire, l'alliance entre les professionnels de l'urgence psy et les pédopsychiatres est essentielle, insiste le responsable de CUMP ; et d'inviter les pédopsychiatres à entrer dans les CUMP, tout en défendant la valorisation de ces participations.

Une telle alliance semble avoir porté ses fruits à Nice, où une CUMP pédiatrique a été mise en place du 15 au 28 juillet. Ce dispositif inédit en Europe, selon la Pr Askenazy, a mobilisé 227 soignants dont 51 pédopsychiatres et reçu 708 victimes dont 382 enfants (âgés pour la plupart de 6 à 8 ans) et des familles entières. En outre, 14 soignants ont été reçus par la CUMP, puis 81 en groupes de debriefing - car beaucoup de jeunes infirmiers se sont retrouvés aux avant-postes de l'accueil des victimes au CHU Lenval, sis sur la promenade des Anglais, le soir du 14 juillet. Et plus de 50 consultations ont été menées par une équipe de liaison dans les services.

« Les liens fondamentaux, la parentalité, ont été attaqués à Nice » témoigne le Pr Askenazy qui craint que les données de la littérature ne

se vérifient, à savoir que le risque de développer des troubles psychopathologiques chroniques les 2 ou 3 ans suivant l'attentat augmente de 30 à 40 %. Depuis le 14 juillet, 1000 jeunes ont été reçus, au cours de plus de 2200 consultations, a-t-elle précisé.

Ultime et cruciale question : comment structurer l'aval, alors que le nombre de pédopsychiatres a diminué de moitié en 10 ans ? Le Pr Baubet plaide pour des centres de ressources, experts, à l'échelon départemental, qui soient tête de pont de réseau, centres de recherche, et qui puissent fournir un accompagnement à une victime en mal de suivi, le temps d'être réorientée. Le Pr Jean-Philippe Raynaud, chef du service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent à La Grave (Toulouse) appelle à renforcer, conjointement, le droit commun (CMPP, CMP, école, milieu associatif). De l'accompagnement des victimes de l'explosion de l'usine AZF au cours des 15 dernières années, il retire comme première leçon la nécessité de « collaborer et d'être solidaires ». « Depuis, on s'entraîne, dans des exercices grandeur nature », a-t-il expliqué. « On collabore avec les CUMP pour former les professionnels des CMP pour qu'ils se tiennent près », a-t-il insisté.

Coline Garré

*Un cycle de trois tables rondes a été mis en place : la première en décembre a abordé la prise en charge des traumatismes, la troisième en mars portera sur l'offre de soins psy.

Maladies mentales Le prix Marcel Dassault pour la psychiatrie

Le Pr Nicolas Glaichenhaus a reçu le 5^e Prix Marcel Dassault pour ses travaux sur la schizophrénie.

● En France, les maladies psychiatriques touchent 1 personne sur 5. De nombreux traitements sont aujourd'hui disponibles pour les patients, notamment ceux qui sont atteints de schizophrénie.

Toutefois, les médecins ne disposent pas de marqueurs pour choisir la stratégie thérapeutique la plus efficace chez un patient donné... C'est dans ce contexte que s'inscrivent les travaux de Nicolas Glaichenhaus, professeur d'immunologie à l'Université de Nice Sophia Antipolis, et de son équipe. Pour la 5^e année, la Fondation FondaMental - spécialisée sur la recherche en psychiatrie - et le Groupe Dassault s'unissent pour soutenir les travaux

de recherche les plus prometteurs au travers de la remise de ce prix, d'un montant de 300 000 euros et délivré par un jury d'experts internationaux. Améliorer la prévention, faire des études sur les causes et facteurs aggravants, adapter au mieux les traitements, évaluer la qualité et l'efficacité des services scientifiques et sociaux en charge de la santé mentale... Les recommandations - émises notamment par la Fondation FondaMental - sont nombreuses.

Le projet innovant de Nicolas Glaichenhaus a été récompensé cette année. Réalisé en collaboration avec des mathématiciens, son projet : « Comment une prise de sang, associée à un algorithme de prédiction, permettra de choisir le traitement le plus efficace pour soigner un patient atteint de schizophrénie ? » propose d'utiliser des méthodes dites de

« classification statistique supervisée » pour analyser rétrospectivement les prélèvements sanguins (marqueurs inflammatoires) et les dossiers cliniques de centaines de patients atteints de schizophrénie, suivis dans les Centres experts de la Fondation FondaMental. Afin de tester le concept, des essais ont été réalisés auprès d'une cohorte de patients présentant un premier épisode psychotique et jamais traités auparavant. Une première étape dont les résultats se sont révélés « encourageants ». Une première étape, surtout, très importante pour la suite de la recherche. En effet, si, à l'avenir, effectuer une prise de sang permettait d'identifier le traitement le plus adapté pour un patient schizophrénie, la qualité de la prise en charge serait incontestablement meilleure.

Anne-Lucie Acar