



Articles publiés
sous la direction de

ANDRÉ J. SCHEEN

Professeur honoraire
de médecine et de
pharmacologie
clinique, Université
de Liège

Service de
diabétologie,
nutrition et maladies
métaboliques et
Unité de
pharmacologie
clinique,
CHU Sart Tilman,
Liège, Belgique

A propos du concept de pharmacorésistance

Pr ANDRÉ J. SCHEEN

L'apparente résistance à un traitement pharmacologique est un phénomène couramment observé dans la pratique médicale. Ce concept est bien connu dans les domaines de l'inféctiologie ou de la cancérologie, par exemple, ce qui a justifié la création d'une revue spécifique au titre évocateur «Drug resistance updates». Il peut s'expliquer par de multiples mécanismes, dont plus particulièrement des phénomènes de mutation, respectivement de la bactérie et de la cellule tumorale qui deviennent insensibles à l'antibiotique ou à l'antimitotique. Cependant, la notion de pharmacorésistance touche de nombreuses autres disciplines médicales, y compris la neurologie et la psychiatrie où, par exemple, la littérature fait état d'épilepsie, de dépression ou de schizophrénie résistantes au traitement. Ce concept a également été transposé au domaine de l'hypertension artérielle.¹ Ainsi, l'hypertension résistante se définit comme la persistance d'une pression artérielle systolique ≥ 160 mmHg (ou ≥ 150 mmHg chez le patient diabétique de type 2) malgré un traitement pharmacologique comprenant au moins trois agents anti-hypertenseurs (dont un diurétique). Les mécanismes sous-jacents sont complexes et non univoques.¹

Assez curieusement, le concept de résistance au traitement dans la prise en charge du diabète de type 2 n'a jamais été pris en considération de la même manière que pour l'hypertension artérielle, une pathologie pourtant assez similaire à bien des égards. Force est cependant de constater que de nombreux patients diabétiques de type 2 n'atteignent pas les objectifs en termes de valeurs cibles d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Par analogie avec ce qui a été acté pour l'hypertension résistante, nous avons proposé récemment de définir le diabète de type 2 résistant comme étant un diabète restant mal ou très mal contrôlé malgré une triple thérapie orale.^{2,3}

La notion de diabète mal contrôlé ne fait pas l'objet de consensus puisque des valeurs d'HbA_{1c} > 8 , 9 ou même 10% (64 , 75 ou 86 mmol/mol, respectivement) ont été proposées. Par ailleurs, il faut tenir compte du fait que la valeur cible d'HbA_{1c} doit être individualisée en fonction du profil de chaque patient. De même, le choix de la triple thérapie orale optimale peut prêter à discussion. Nous avons opté pour une combinaison de base «metformine plus sulfamide», de loin la mieux étudiée et la plus usuelle, tout au moins jusqu'à il y a peu; à celle-ci, peut être ajouté un troisième antidiabétique oral, éventuellement un inhibiteur des alpha-glucosidases (acarbose, mais relativement peu efficace) ou une thiazolidinedione (pioglitazone dans les pays où elle est disponible), mais, plus fréquemment maintenant, un antidiabétique oral de dernière génération, que ce soit

un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptine) ou un inhibiteur des cotransporteurs rénaux sodium-glucose de type 2 (gliflozine).⁴ En cas d'échec d'une telle triple thérapie orale, une résistance au traitement oral doit être évoquée et la solution la plus logique consiste alors à passer à un traitement injectable, par insuline ou par un agoniste des récepteurs du GLP-1 (glucagon-like peptide-1).²

La définition de résistance au traitement étant consacrée, il convient de s'interroger sur les causes de celle-ci, de façon à pouvoir offrir des solutions adaptées.³ Incontestablement, et d'une façon générale, les causes peuvent être multiples. Nous pouvons les séparer en quatre grands pôles impliquant le médicament, la maladie, le médecin et le patient (figure 1). Le médicament peut être incriminé en l'absence de médication réellement efficace, ce qui est de moins en moins le cas au vu des progrès considérables de la pharmacothérapie au cours des dernières décennies² ou, éventuellement, si la posologie est insuffisante. La maladie, elle-même, peut

**LA NOTION DE
DIABÈTE MAL
CONTRÔLÉ NE
FAIT PAS L'OBJET
DE CONSENSUS**

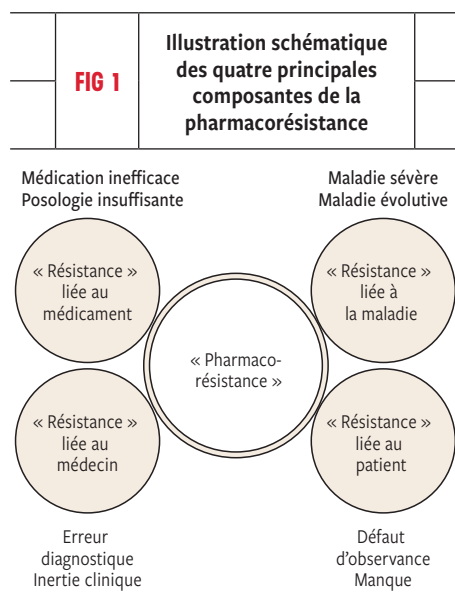
Bibliographie

1
— Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension : Patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens* 2014;28:213-7.

2
— Scheen AJ. Pharmacotherapy of «treatment resistant» type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:503-15.

3
— Scheen AJ. «Treatment-resistant» type 2 diabetes : Which definition for clinical practice ? *Diabetes Metab* 2017;43, epub ahead of print.

4
— 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.



être aussi responsable. Ainsi, dans le cas du diabète de type 2, cette maladie évolutive se caractérise par un épuisement inéluctable de la fonction des cellules bêta qui, à terme, fait que la plupart des traitements oraux deviennent inefficaces, offrant ainsi l'image d'une apparente résistance au traitement. Le médecin peut être également impliqué. Tout d'abord un traitement ne sera efficace que s'il est prescrit en fonction d'un diagnostic précis et correct. Une soi-disant résistance au traitement doit donc, le cas échéant, faire remettre en doute le diagnostic initial. Par exemple, dans le cas du diabète, il pourrait ne pas s'agir d'un diabète de type 2, mais plutôt

d'un diabète auto-immun du sujet adulte (diabète de type 1 lent). L'autre problématique concernant le médecin fait appel à ce qu'il est convenu d'appeler l'inertie clinique.⁵ Si l'on prend à nouveau l'exemple du diabète de type 2, l'intensification du traitement oral est trop souvent retardée. Le délai pour envisager le passage à l'insuline est encore plus élevé et celui-ci est souvent différé en invoquant toute une série de raisons, certaines peut-être légitimes, d'autres beaucoup moins. Enfin, le malade est, lui aussi, au centre du débat de ce qui pourrait apparaître comme une pharmacorésistance. Toute résistance à un traitement pharmacologique doit, en première intention, faire penser à un manque d'observance (adhésion).⁵ En effet, ce phénomène est très fréquemment observé

dans la pratique clinique, en particulier dans les maladies chroniques, a fortiori si elles sont asymptomatiques, comme c'est le cas du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle ou des dyslipidémies.

En conclusion, le concept de pharmacorésistance est donc complexe et englobe un ensemble de composantes qu'il convient d'appréhender systématiquement et de tenter de solutionner, dans toute la mesure du possible, avant de conclure à une véritable résistance au traitement, phénomène à vrai dire de plus en plus rare si la démarche thérapeutique est bien conduite en fonction d'un bon diagnostic.

**L'AUTRE
PROBLÉMATIQUE
CONCERNANT
LE MÉDECIN FAIT
APPEL À CE QU'IL
EST CONVENU
D'APPELER
L'INERTIE
CLINIQUE**

Bibliographie

- ⁵ – Scheen AJ, Giet D. Cibler l'inertie et le défaut d'observance thérapeutiques : nouveau défi pour améliorer les performances de la pratique médicale. Rev Med Liege 2010;65:229-31.