

FOIE ET PRISE EN CHARGE DU DIABETE TYPE 2 LIVER AND MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

M. ELLEUCH^{1,2,*}; F. HADJ KACEM^{1,2}; M. MNIF^{1,2}; N. CHARFI^{1,2}; F. MNIF^{1,2};
N. REKIK^{1,2}; D. BEN SALAH^{1,2} ET M. ABID^{1,2}

1: Service Endocrinologie, CHU Hedi Chaker Sfax ; Université de Sfax-Tunisie.

2: Faculté de Médecine de Sfax ; Université de Sfax -Tunisie

* E-mail de l'auteur correspondant : Elleuch_mouna@yahoo.fr

Résumé

Le diabète de type 2 est une pathologie fréquente chez les patients suivis pour maladie hépatique chronique (MHC) en particulier la cirrhose. Les relations physiopathologiques entre ces deux entités sont bien élucidées. La prise en charge du diabète chez ces patients est complexe et indique une adaptation du schéma thérapeutique en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique. Les données de la littérature dans ces situations sont très insuffisantes. Ce travail est un résumé des données disponibles sur le diagnostic, la surveillance et la prescription des antidiabétiques oraux chez les patients cirrhotiques.

Mots - clés : Diabète type 2 ; Maladie hépatique chronique ; Cirrhose.

Abstract

Type 2 diabetes is a frequent pathology in patients followed for chronic liver disease (CHD), particularly cirrhosis. The pathophysiological relationships between these two entities are well elucidated. Management of diabetes in these patients is complex and indicates adaptation of the therapeutic regimen according to the severity of the liver damage. In the literature, data in these situations is very insufficient. This work is a summary of available data on diagnosis, monitoring and prescription of oral antidiabetics in cirrhotic patients.

Key - words: Type 2 diabetes; Chronic liver disease; Cirrhosis.

ملخص

يعتبر مرض السكري من الصنف 2 هو مرض شائع عند المرضى المصابون بمرض الكبد المزمن ، وخاصة تليف الكبد. وقد تم فهم العلاقات الفيزيولوجية المرضية بين هذين المرضين بشكل جيد. ويعد علاج مرض السكري لدى هؤلاء المرضى معقد ويطلب تكييف نظام العلاج وفقًا لخطورة تلف الكبد. كما ان البيانات العلمية في هذه الحالات أصبحت غير كافية للغاية. هذا البحث العلمي هو عبارة عن ملخص للبيانات المتاحة عن تشخيص ومراقبة ووصف مضادات السكر لدى مرضى التليف الكبد.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من الصنف الثاني ; التليف الكبدي ; مرضى الكبد.

1- Introduction

Le foie joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie glucidique [1]. L'objectif ultime est le maintien de la glycémie dans les normes de la normale. En présence d'une maladie chronique du foie, l'homéostasie glucidique peut être altérée. La conduite thérapeutique pour équilibrer la glycémie sur ce terrain est encore loin d'être consensuelle. L'objectif de ce travail est de résumer les données de la littérature concernant la prise en charge du DT2 en présence d'une MHC en particulier la cirrhose

2-Diabète et maladies chroniques du foie

a) Epidémiologie

Découvrir une anomalie du bilan hépatique est une éventualité fréquente lors de la prise en charge d'un patient diabétique. Hickman et al dans un travail prospectif, ont rapporté que 28 % des patients diabétiques de type 2 (DT2) présentaient une anomalie du bilan hépatique avec pour 65 % d'entre eux une stéatose, pour 14 % une infection virale et pour 12,6 % une hépatopathie d'origine alcoolique [2]. De plus, le diabète est fréquemment associé à des maladies chroniques du foie : La cirrhose, l'hémochromatose, l'infection chronique par le virus de l'hépatite C, la stéatose non-alcoolique et la stéatohépatite non-alcoolique sont des pathologies dont le lien avec la maladie diabétique est bien connu [3].

b) Relation diabète et maladie hépatique

Le diabète type2 peut être associé à la cirrhose comme il peut s'agir d'un diabète hépatogène. Le diabète hépatogène se définit comme un trouble de la tolérance glucidique directement en relation avec la pathologie hépatique chronique. Chez ces patients, la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques en particulier le tissu adipeux et le muscle sont les principaux acteurs de l'homéostasie glucidique. D'autres mécanismes, tel que l'augmentation des hormones de contre régulation (glucagon, hormone de croissance), la réduction de la clairance de

l'insuline et l'action des cytokines pro inflammatoires sont responsables des troubles de la tolérance glucidiques [1-4]. Plusieurs études physiopathologiques ont souligné l'action néfaste de l'excès de poids, de la résistance à l'insuline et de l'hyperglycémie chronique sur la NASH (stéatohépatite non alcoolique) et la NAFLD (Non alcoholic fatty liver disease) qui représentent les stades précoces des maladies chroniques du foie. La relation a bien été démontrée par les effets bénéfiques de la perte pondérale suivant un amaigrissement ou observé après chirurgie de l'obésité sur ces MHC [1]

3-Pièges dans le monitoring du diabète en cas de maladie hépatique chronique

En présence d'une maladie hépatique chronique, le seuil de 1,26 g/l recommandé pour confirmer le diabète dans la population générale n'est pas valide chez ces patients. L'endocrine society recommande depuis 2017 le seuil de 1,07 g/l pour retenir le diagnostic de diabète en présence d'une maladie hépatique chronique [5]. La société française de diabétologie recommande dans une publication toute récente la pratique systématique de l'hyperglycémie provoquée par voie orale pour le diagnostic du diabète à la place de l'HbA1c qui perd son intérêt en cas de cirrhose ou de maladie hépatique sévère [6]. Concernant la surveillance du patient diabétique, l'HbA1C risque d'être basse en dehors d'une diminution réelle de son taux. Parmi les situations favorisant on note le traitement anti-hépatite C en particulier si compliqué d'hémolyse.

La fructosamine et l'albumine glyquée, autres moyens de surveillance de l'équilibre glycémique n'ont pas de place également. Néanmoins, l'auto surveillance de la glycémie est fortement recommandée à jeun et 2 heures après le repas comme en dehors des maladies hépatiques [1]

4- Particularités de la prise en charge du patient diabétique avec MHC

L'atteinte hépatique et l'hépatotoxicité

potentielle de certains médicaments antidiabétiques ou d'événements indésirables favorisés par les MHC rendent le traitement du diabète assez complexe. Le score de Child-Pugh,

est un score de sévérité de la cirrhose hépatique. Il est fortement recommandé chez les patients diabétiques avec maladie hépatique chronique (Tableau I) afin de guider l'utilisation des antidiabétiques oraux chez ces patients [7].

Tableau I : Classification de Child-Pugh.

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue, réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (mol/L)	< 35	35-50	>50
Albumine (g/L)	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.2-2.2	2.2
TP	>50%	40-50%	<40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (Stade 1-2)	Sévère (Stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points :

- Child-Pugh A (5-6 points) : survie à 1 an de 100%
- Child-Pugh B (7-9 points) : survie à 1 an de 80%
- Child-Pugh C (10-15 points) : survie à 1 an de 45 %

5- Antidiabétiques et maladies hépatiques chroniques

Biguanides (metformine)

C'est la première ligne thérapeutique dans le DT2. La metformine diminue la résistance à l'insuline. Sur le plan pharmacologique elle n'est pas métabolisée ni excrétée par le foie. Sa pharmacocinétique n'est pas influencée par l'insuffisance hépatique. Toutefois, jusqu' à ce jour on ne trouve pas d'étude sur la sécurité de la metformine chez les patients avec MHC. Des études observationnelles récentes ont suggéré que la metformine pouvait réduire l'incidence et le risque de développer un carcinome hépatocellulaire surtout en cas d'hépatite C. ces résultats doivent être confirmés dans des essais d'intervention spécifiques [7]. La metformine reste le traitement de référence chez le patient cirrhotique compensé du fait d'une présomption d'effet favorable sur la prévention des complications hépatiques de la cirrhose et notamment du risque de carcinome hépatocellulaire [8]. Un autre point de vue suggère que la MHC peut s'associer à une

augmentation significative des taux d'acide lactique et à une hypo perfusion hépatique qui aura comme conséquence une diminution de la clairance de la metformine et une aggravation de l'acidose lactique. Ainsi la metformine est contre indiquée dans les cirroses Child C [6] (Tableau II).

Sulfonylurées

Il s'agit de médicaments qui stimulent la sécrétion d'insuline.

Le glibenclamide est métabolisé au niveau hépatique puis son élimination se fait essentiellement au niveau urinaire puis secondairement par le foie .

Ils sont contre indiqués en cas de MHC stade C. Pour le glimépiride, il est contre indiqué en cas de cirrhose Child C puisque son métabolisme est essentiellement hépatique [1].

Le gliclazide est métabolisé par le foie en métabolites inactifs.

Toutefois, devant l'absence de données sur la pharmacocinétique du gliclazide chez les patients avec MHC il n'est pas recommandée dans les stades C de la maladie.

Glinides

Ce sont des insulino sécréteurs. Ils ont une demi-vie courte et ils sont métabolisés dans le foie. Des études de pharmacocinétique sont disponibles chez les diabétiques avec MHC. Ces molécules sont contre indiquées au stade

Child C et utilisées avec précautions au stade Child B [9] (Tableau II).

Inhibiteurs de l'alfa-glucosidase

Ils exercent une action locale dans le tractus gastro-intestinal. Ils diminuent l'absorption digestive de glucose. Ils ont une faible biodisponibilité systémique. Les études ont prouvé l'absence d'effets toxiques sur le foie. Ainsi leurs efficacité et sécurité sont démontrées chez les diabétiques avec MHC [10]. Les inhibiteurs de l'α glucosidase sont prescrits en cas de MHC même aux stades avancés de la maladie Child C (Tableau II)

Inhibiteurs de la DPP-4

Les IDPP-4 peuvent être un acteur clé dans les MHC. De nouvelles perspectives pour l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 chez les patients avec MHC sont en cours d'étude. Les données disponibles sont en faveur de l'administration chronique d'un IDPP-4 chez des patients atteints de MHC. Ainsi pas de réduction des doses de gliptine (Sitagliptin, linagliptin, saxagliptin, alogliptin) chez les patients avec dysfonctionnement hépatique léger (child A) ou modéré (child B) y compris la linagliptine [6] (tableau II)

Inhibiteurs du SGLT2

Inhibent la réabsorption du glucose au niveau rénal et réduisent la glycémie indépendamment de l'insuline.

Les données des métaanalyses ont montré que les ISGLT2 se sont pas hépatotoxiques [11].

Très peu d'études se sont intéressées à étudier la pharmacocinétique et la sécurité de l'utilisation de ces molécules en cas de MHC et particulièrement chez les cirrhotiques. Des études au long cours ne sont pas disponibles. Par précautions, il est recommandé d'arrêter les ISGLT2 en cas de cirrhose Child C [6]. Par ailleurs, aucun ajustement posologique si insuffisance hépatique légère (child A) ou modérée (child B) (tableau II)

Analogues du GLP1 (glucagon-like peptide-1)

Ces molécules augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques de façon dépendante de la glycémie. Pour l' Exénatide, vu que son élimination est essentiellement rénale, l'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sa pharmacocinétique, bien que cela n'est pas largement étudié. Pour le Liraglutide, il est métabolisé in vivo par la DPP-4 et la neutral endopeptidase. Il est complètement dégradé dans le corps sans élimination urinaire ou fécale. L'exposition au liraglutide n'augmente pas chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child A), modérée (Child B) ou sévère (Child C), ce qui suppose que l'utilisation du liraglutide est possible chez les patients avec MHC [12-6] (tableau II). L'expérience clinique avec le liraglutide chez les patients avec altération de la fonction hépatique est encore limitée. [13]

Tableau II [1-6] : Prescription des antidiabétiques chez les patients avec cirrhose hépatique

Médicaments	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C	Effets secondaires redoutés
Biguanid : metformine	Oui	Précaution	Non	Acidose lactique
Sulfonylurées : glibenclamide, glimépiride, natéglinide	Oui	Précaution	Non	Hypoglycémie
Glinides : répaglinide, natéglinide	Oui	Précaution	Non	Hypoglycémie
Inhibiteurs de l'α glucosidase : acarbose	Oui	Probablement oui	Probablement oui	Hyperamoniémie
Thiazolidinedione : pioglitazone	Oui	Précaution	Non	Hépatotoxicité
Inhibiteurs de la DPP-4	Oui	Probablement oui	Précaution	Non connus,mais pas d'expérience clinique
Inhibiteurs du SGLT2 : canagliflozine	Oui	Précaution	Non	Non connus,mais pas d'expérience clinique
Agonistes des récepteurs du GLP-1 : exénatide, liraglutide	Oui	Probablement oui	Précaution	Non connu, mais pas d'expérience clinique

6- Conclusion

Le Diabète type2 est difficile à gérer chez les patients atteints de Maladie hépatique chronique. Des informations minimales sont disponibles dans la littérature concernant le diagnostic, la surveillance et le traitement du Diabète chez ces patients . Les nouvelles générations des anti diabétiques oraux semblent être prometteuses. Toutefois, plusieurs problèmes restent non résolus dans ce domaine et d'autres études sont nécessaires pour répondre à ces besoins non satisfaits.

REFERENCES

- [1] Jaafar Jaafar, Jaques Philipp, André Cheen et al. Maladies hépatiques chroniques et diabète. Revue médicale suisse, 2014; 10: 1245-1260
- [2] Hickman IJ, Russell AJ, Prins JB, Macdonald GA. Should patients with type 2 diabetes and raised liver enzymes be referred for further evaluation of liver disease? Diabetes Res Clin Pract 2008;80:e10-2.
- [3] Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. Diabetes Care 2007;30:734-743.
- [4] Gundling F, Schepp W, Schumm-Draeger PM. Hepatogenous diabetes in cirrhosis : Academic sport or a neglected disease ? Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012;120:469-471.
- [5] July 2017 | Vol. 1, Iss. 7 doi: 10.1210/js.2017-00183 | Journal of the Endocrine Society | 886–896
- [6] Jerome Boursier , Rodolphe Anty , Claire Carette et al. Management of diabetes mellitus in patients with cirrhosis: An overview and joint statement. Diabetes & Metabolism 47 (2021) 101272
- [7] JM Petit. Particularités des diabètes associés aux maladies hépatiques
Special features of diabetes associated with liver diseases, Médecine des maladies métabolique, Décembre 2017, vol 11, N°8
- [8] J.-M. PETIT. Prise en charge du patient diabétique cirrhotique. Diabétologie pratique : 31 mars 2014
- [9] André J Cheen. Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2014) 10(6):839-857
- [10] Sandro Gentile, Giuseppina Guarino, Marco Romano and al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Feb;3(2):184-191
- [11] Macha S, Rose P, Mattheus M, Cinca R, Pinnetti S, Broedl UC, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. Diabetes Obes Metab 2014;16:118–123.
- [12] Flint A, Nazzal K, Jagielski P, Hindsberger C, Zdravkovic M. Influence of hepatic impairment on pharmacokinetics of the human GLP-1 analogue, liraglutide. Br J Clin Pharmacol 2010;70:807–814.
- [13] Jensen L, Kupcova V, Arold G, Pettersson J, Hjerpsted JB. Pharmacokinetics and tolerability of semaglutide in people with hepatic impairment. Diabetes Obes Metab 2018;20:998–1005.