

Diabète de type 2 une prise en charge globale et évolutive

FMC Calais le 13 décembre 2011



Pierre Fontaine
CHU LILLE



Université Lille 2
Droit et Santé

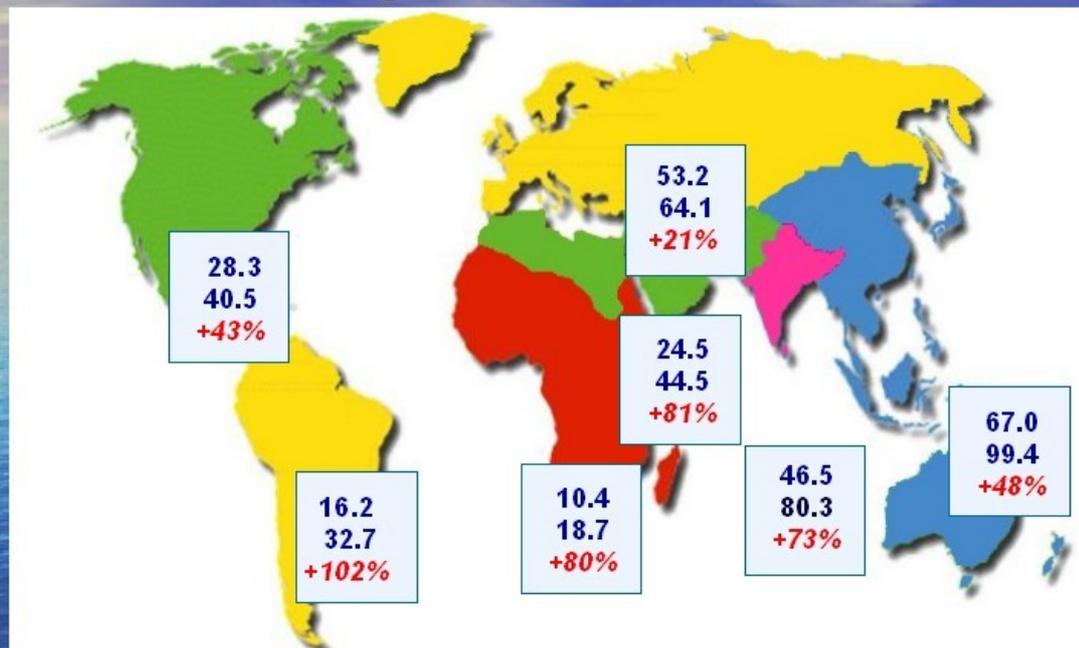


Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur

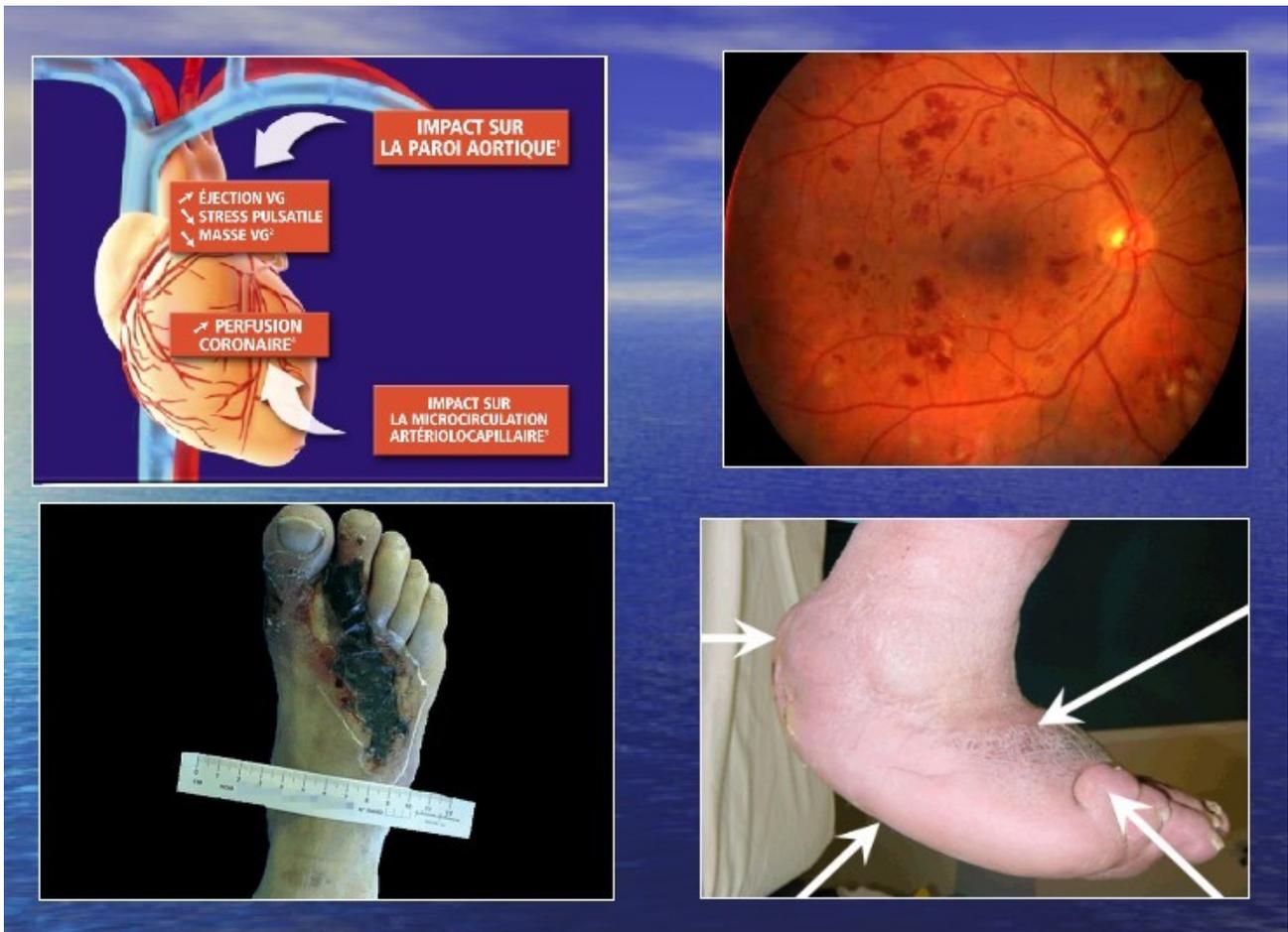


Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Le diabète : Une épidémie mondiale

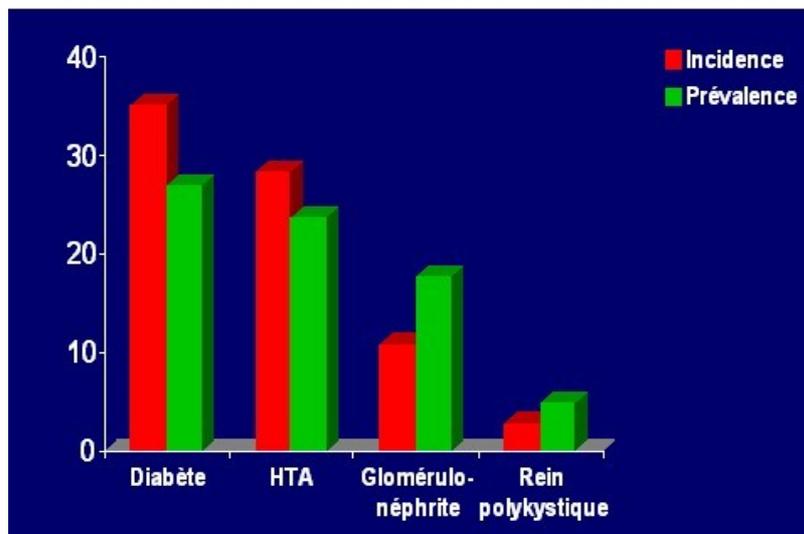


Monde
2007 = 246 millions
2025 = 380 millions
Augmentation + 55%



Coronaropathie RR=3 mortalité RR=2	Première cause de cécité Avant 65 ans
10 X plus d'amputations Des membres inférieurs	1 diabétique sur 5 Avec polyneuropathie périphérique et végétative

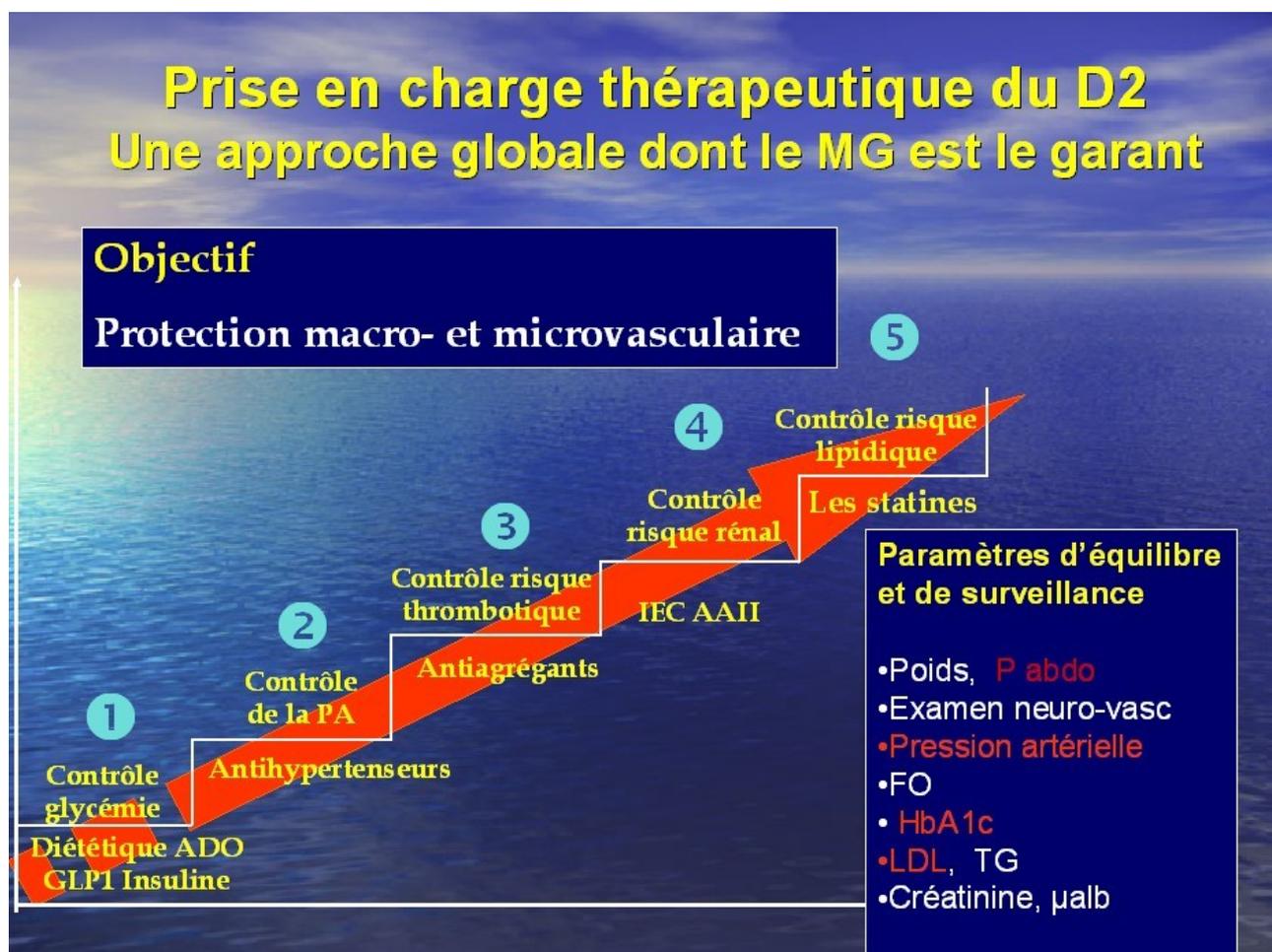
Première cause d'insuffisance Rénale terminale



Le diabète de type 2: Une prise en charge globale

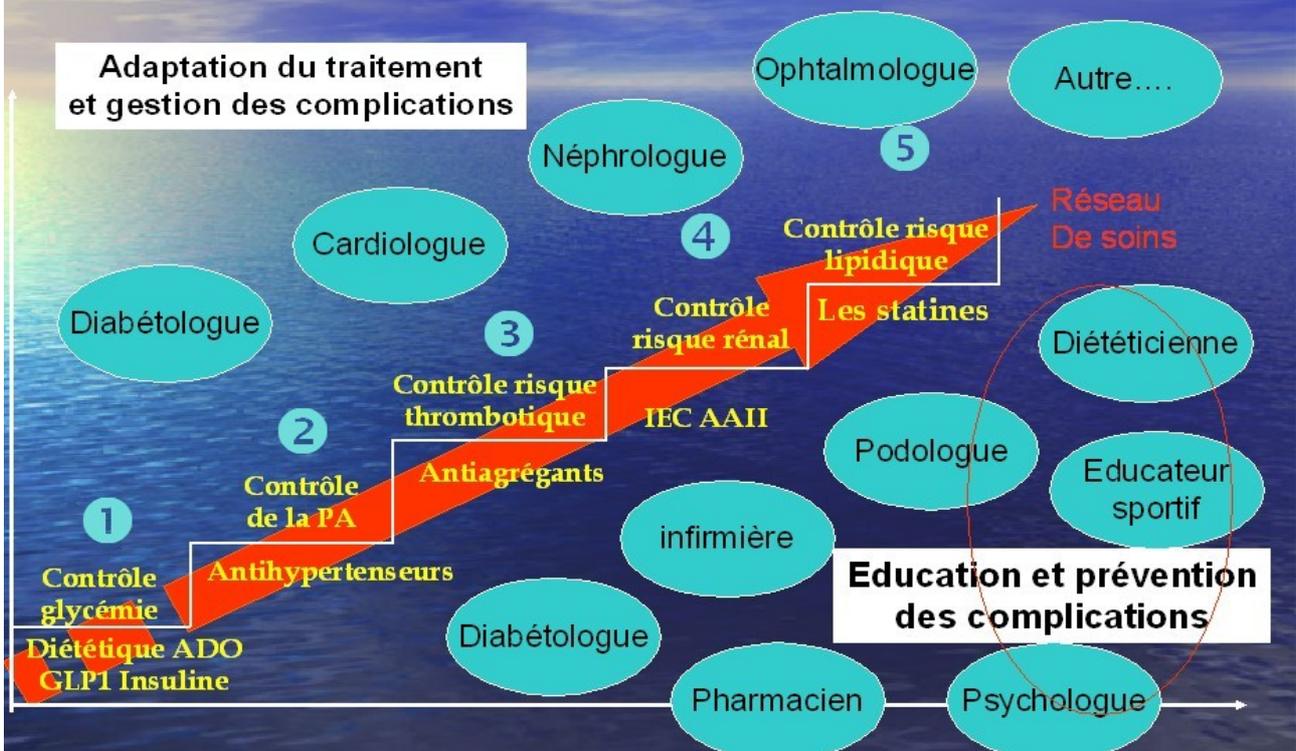
Le médecin généraliste est le garant de la prise en charge globale du patient

Dans quel but ?
Avec quels outils ?
Avec quels partenaires ?



Prise en charge thérapeutique du D2

Une approche globale multidisciplinaire



La prise en charge globale du diabétique: Une démarche efficace

Steno type 2 Diabetes Study

• **Durée** 7,8 ans N=80X2 patients

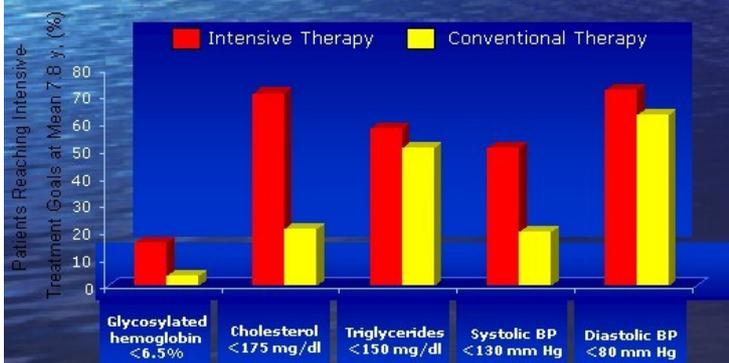
• **Critères de jugement**

principal: composite d'événements CV

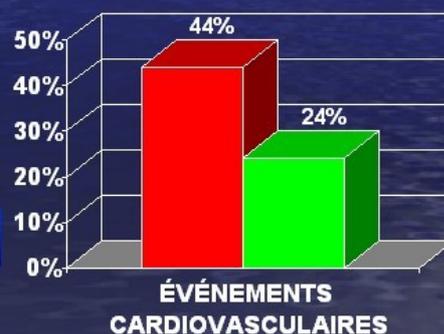
- Décès cardiovasculaires
- AVC et infarctus du myocarde non mortels
- procédures de revascularisation coronaire

- secondaires : évolution de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie

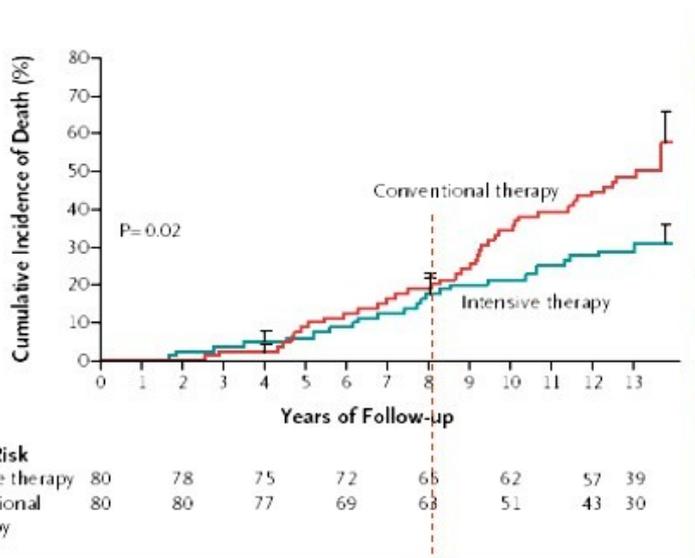
Baisse de 20% du risque absolu et de 47% du risque relatif de survenu d'un événement



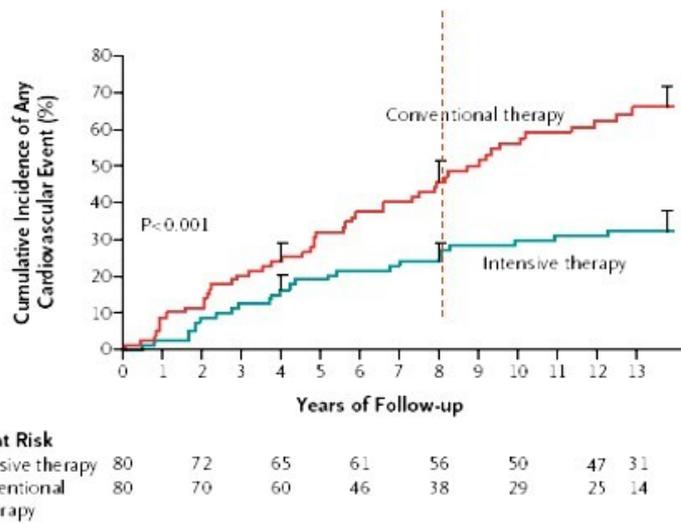
■ CONVENTIONNELS ■ INTENSIFS



A



B

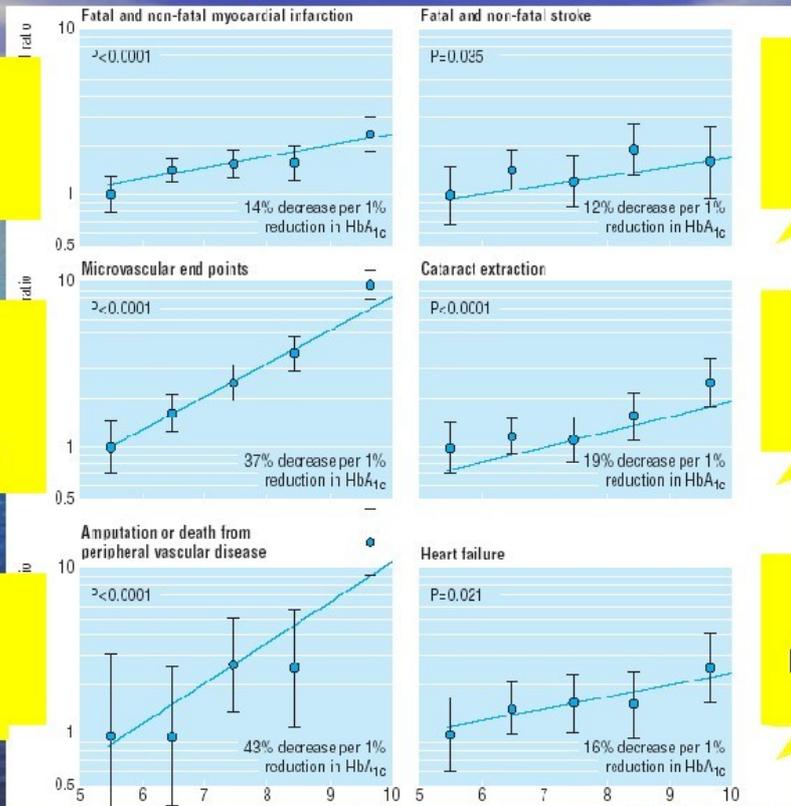


Prise en charge thérapeutique du D2 Une approche globale dont le MG est le garant



UKPDS 35

Les résultats pour 1% de réduction de l'HbA1c



14%
IDM
Fatal et non fatal

12%
AVC
Fatal et non fatal

37%
Micro-angiopathies

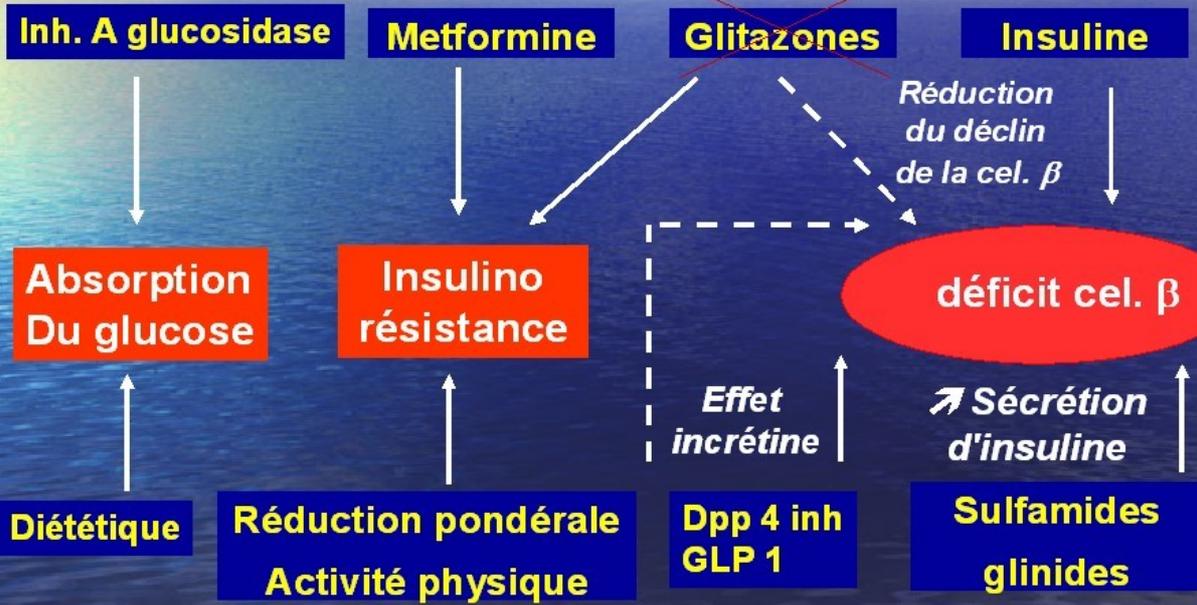
19%
Extraction cataracte

43%
Amputation et décès PVD

16%
Insuffisance cardiaque

Stratton et al. BMJ 2000;321:405-412

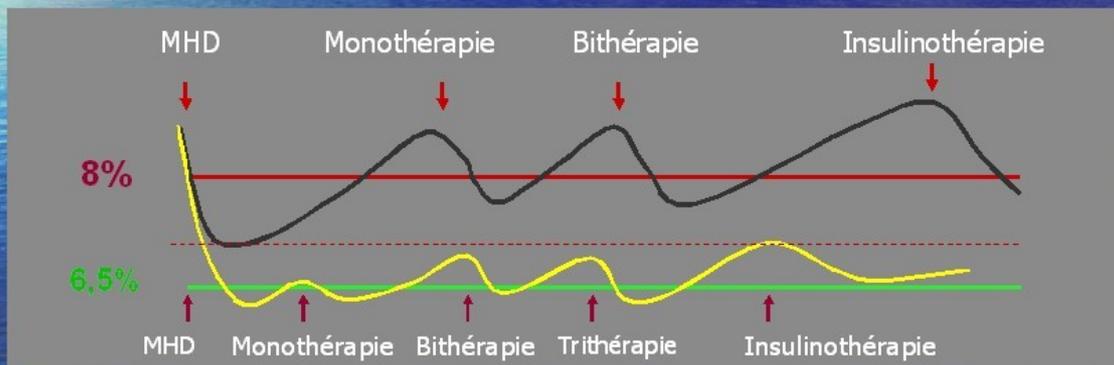
Les outils thérapeutiques dans le diabète de type 2



Les recommandations de l'HAS

Message général

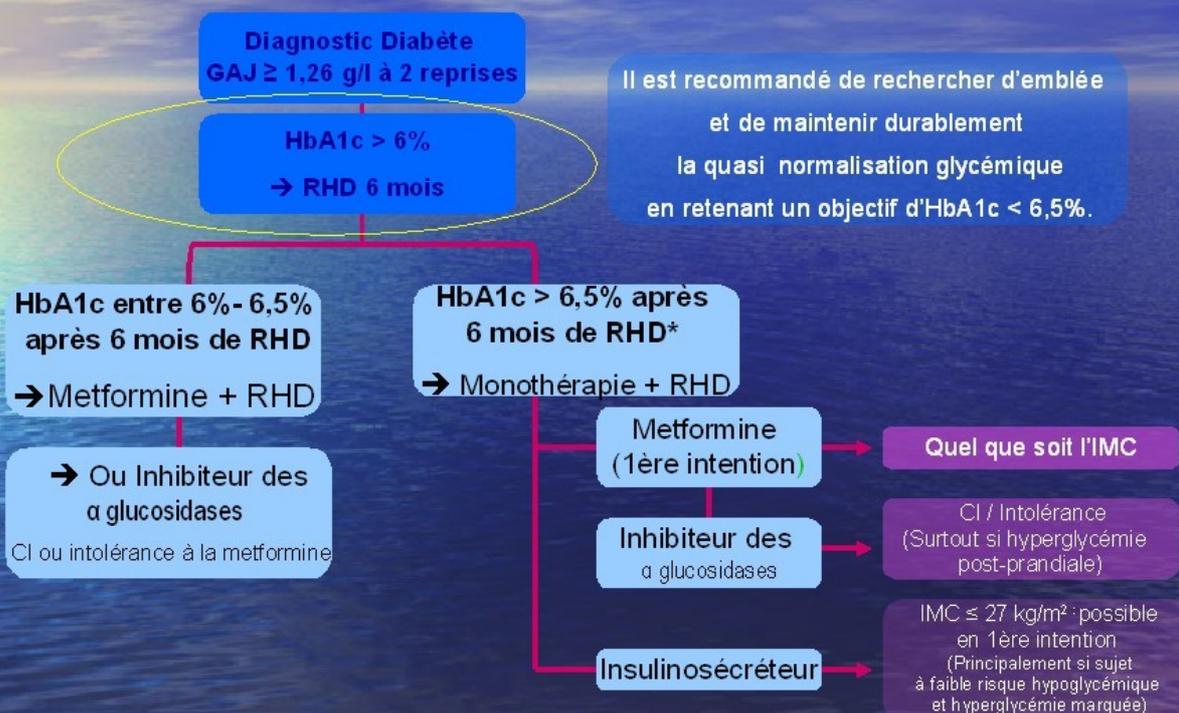
Plus tôt !
Plus vite !
Plus fort !



Invalidées pour insuffisance des déclarations de conflits d'intérêts par certains rédacteurs

Diabète découvert à un stade précoce

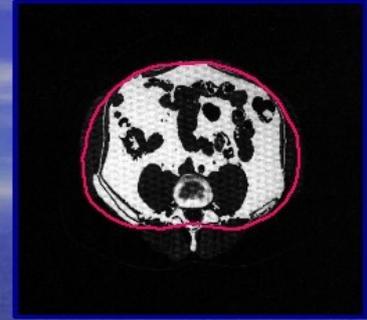
Prise en charge initiale :



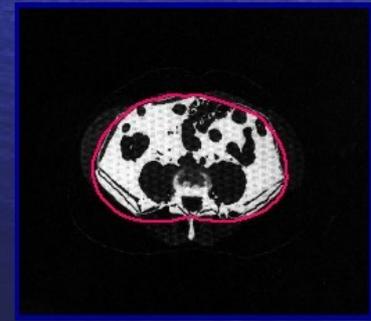
GAJ = Glycémie à jeun; RHD = Règles hygiéno-dietétiques; CI = Contre indication; PP = ; IMC = Indice de masse corporelle * 3 mois si hyperglycémie importante



la diététique



avant

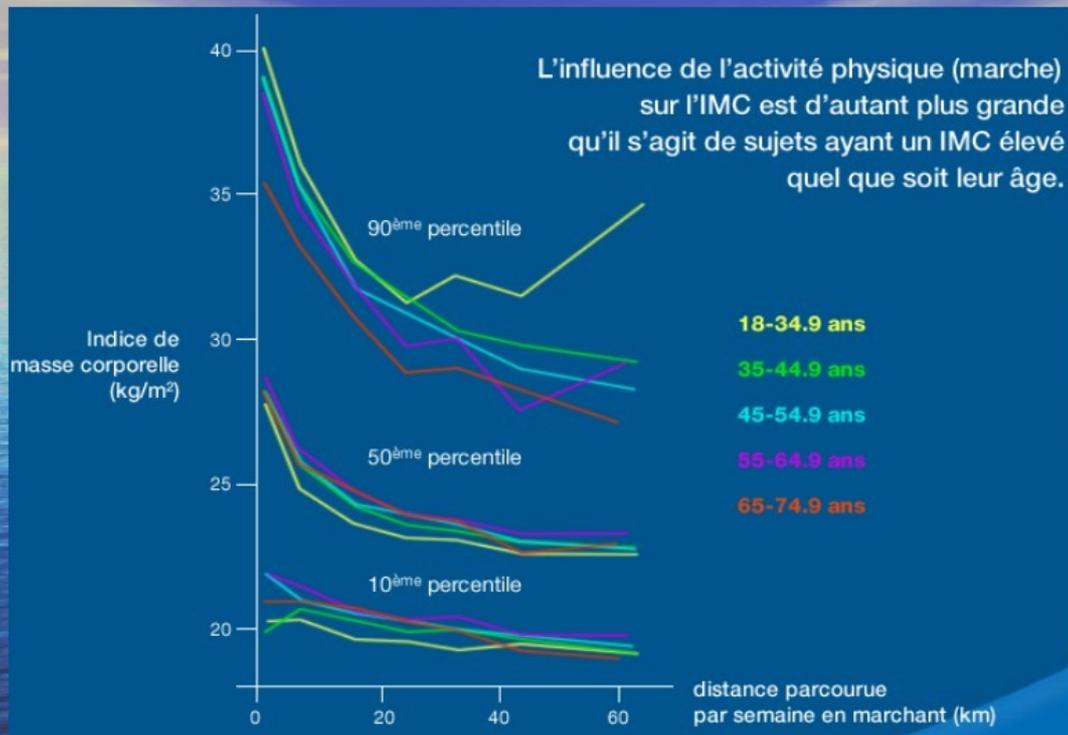


après

Une perte de poids modérée (5-10%) par la diététique et/ou l'exercice peut induire une perte substantielle (~30%) de la graisse viscérale et améliorer le profil de risque métabolique et cardio-vasculaire de ces patients.

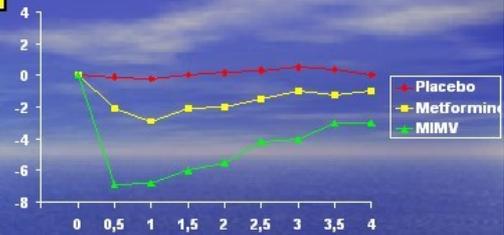
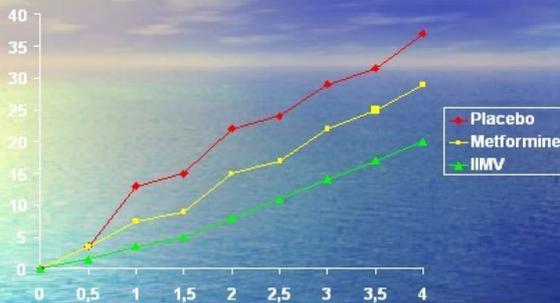
L'activité physique

MARCHE ET INDICE DE MASSE CORPORELLE



Williams PT. Nonlinear relationships between weekly walking distance and adiposity in 27,596 women. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 37 : 1893-1901, 2005.

Etude DPP



Metformine

Modification intensive du mode de vie

Réduction de l'incidence

- 31%

- 58%

(17 à 43)

(48 à 66)

Nombre de sujets à traiter pendant 3 ans pour éviter un cas de diabète de type 2

13,9

6,9

(8,7 à 33,9)

(5,4 à 9,5)

Comment mettre en œuvre les bons comportements ?

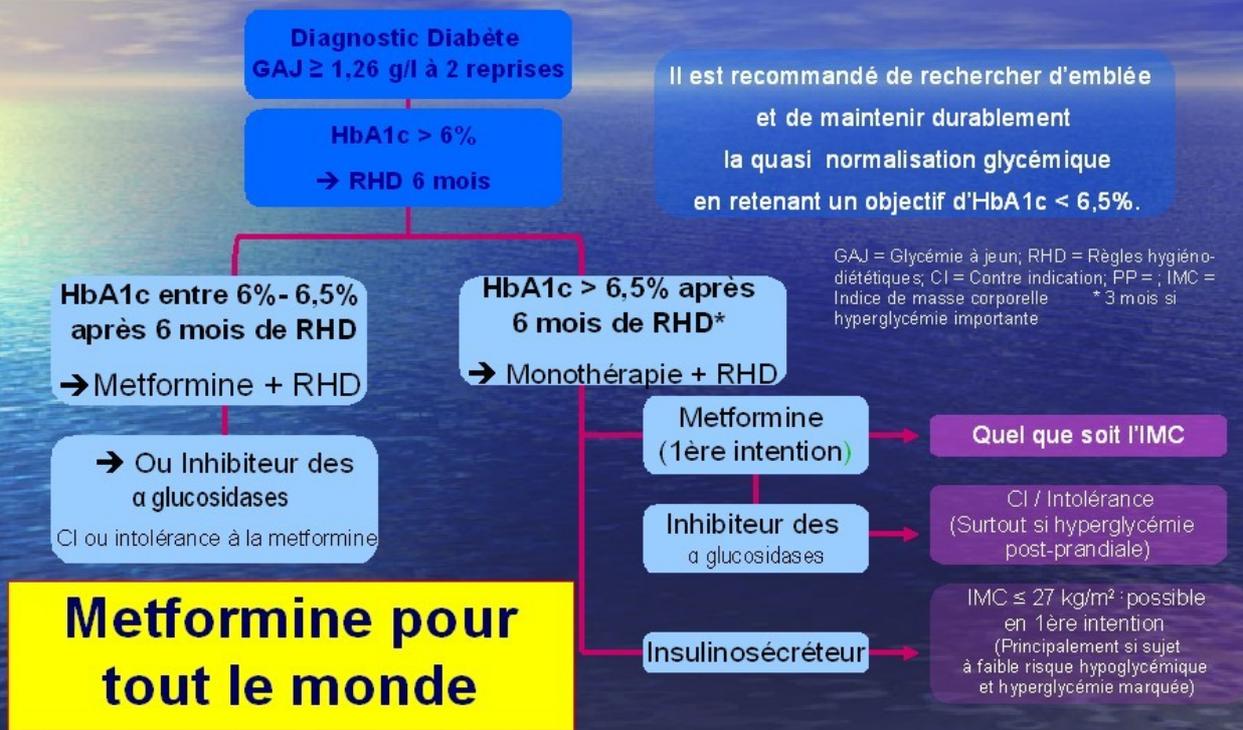


Les erreurs nutritionnelles et la sédentarité sont des phénomènes de société

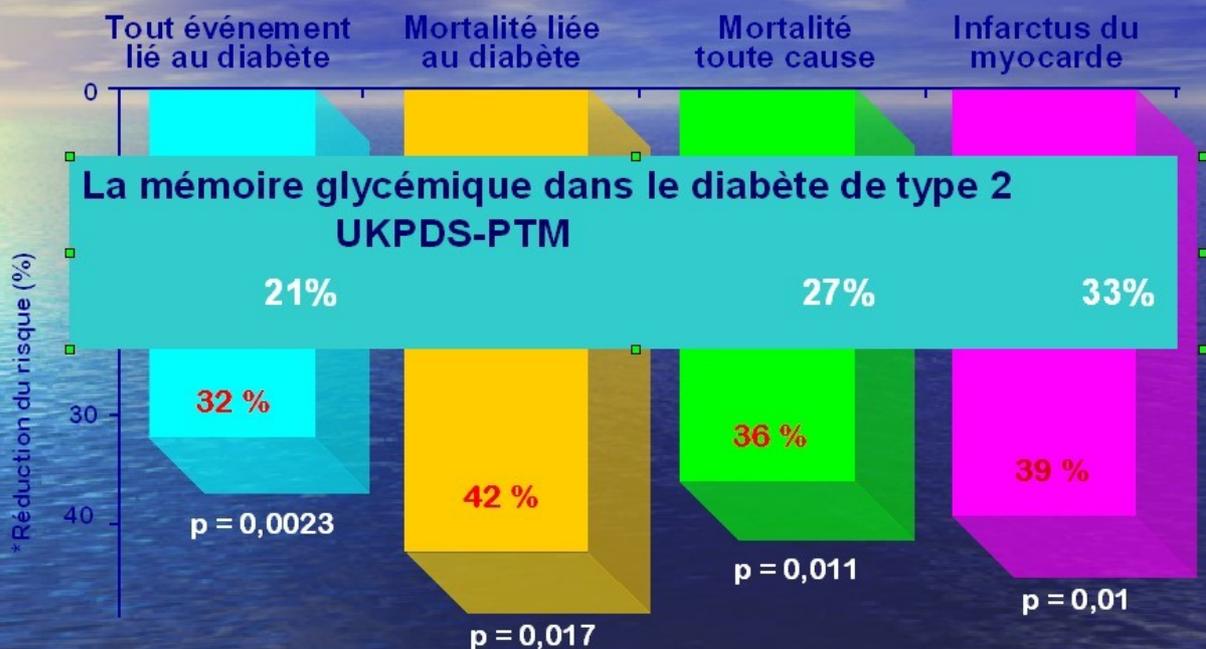
Leur correction ne dépend pas que de l'intervention médicale

Diabète découvert à un stade précoce

Prise en charge initiale :



Les bénéfices de la metformine chez les diabétiques de type 2 en surpoids



Étude d'intervention prospective, multicentrique ayant inclus 4 075 patients avec un diabète de type 2 récemment diagnostiqué dont 1 704 patients en surpoids (\geq 120 % poids idéal) ayant une glycémie comprise entre 6 et 15 mmol/l et sans symptôme d'hyperglycémie après 3 mois de régime.

Que faire lorsque le patient échappe à la monothérapie ?

Mr. P.

Agé de 54 ans, comptable. Consulte son médecin dans le cadre d'une visite régulière,

Antécédents :

Diabétique depuis 8 ans sur un surpoids ancien

- Hypertendu depuis 10 ans environ
- Dépression après licenciement il y a 4 ans
- Père diabétique, hypertendu, infarctus à 55 ans

Habitudes de vie :

- Tabac arrêté depuis 10 ans,
- marche 2 X semaine
- Diététique « fait tout ce qu'il peut »
- car il craint de reprendre du poids »

Examen :

- Poids : 85 Kg (maximum 93 kg il y a 7 ans)
- Taille : 1m76- Tour de taille : 110 cm
IMC:27,4
- Pression artérielle : 145/90 mmHg (3x3)
- Examen cardiovasculaire normal par ailleurs
- Pas de lésions des pieds
- Pas de signes de neuropathie périphérique

Bilan biologique

pratiqué il y a une semaine :
Glycémie à jeun : 1,52 g/l
HbA1c : 7,2 % (7% il y a 3 mois)
Cholestérol total : 2,40 g/l
HDL-cholestérol : 0,45 g/l
Triglycérides : 2 g/l
LDL-cholestérol : 1,55 g/l
Créatininémie : 11,5 mg/l
Clairance de la créatinine calculée : 93,75 ml/mn-
Bandelette urinaire négative
Microalbuminurie : 70 mg/24 h

Traitement en cours

- Metformine 2 g/j
- Amlodipine 10 mg/j

Que proposez-vous à ce patient ?

Ce qui a été fait :

Diabète:

Exploration cardio-vasculaire

Revoir la diététique

Augmenter l'activité physique

Maintenir la metformine à 2 g/jour

-

HTA:

IEC ou ARA2 (puis I calcique ou thiazidique)

Dyslipémie : Statine

Revoir dans 3 mois

A trois mois

Examen :

- Poids : 83,5 Kg (-1,5 kg malgré beaucoup d'efforts)
- Tour de taille : 108 cm IMC : 26,8
- Pression artérielle : 125/70 mmHg (automesure)

Biologie :

- HbA1c: 7% (- 0,2%)
- Chol total: 1,95 g/l
- LDL : 0,97 g/l
- TG: 1,70 g/l

Que proposez-vous à ce patient ? Plusieurs options possibles

le glimépiride à faible dose
surveillance des glycémies post prandiales
(Risque de prise pondérale)

Prescrire une glinide
surveillance des glycémies post prandiales
(3 prise et phase de titration)

Prescrire un inhibiteur de la DPP4
(pas de titration, pas de risque hypoglycémique avec metformine)

Prescrire le Liraglutide (victoza)
(injectable, troubles digestifs mais perte de poids)

Échec de monothérapie : HbA1c > 6,5%

Les nouvelles options

Objectif : HbA1c < 6.5%

Recours à une des bithérapies suivantes + RHD :

Metformine + insulinosécréteur	Metformine + Glitazone	Insulinosécréteur + Metformine	Insulinosécréteur + Glitazone	Insulinosécréteur + IAG
↓	↓	↓	↓	↓
Si IMC ≤ 27 kg/m ² + Insulinopénie prédominante	Si IMC > 27 kg/m ² + Surcharge pondérale marquée, en faveur d'une insulino-résistance		Si intolérance ou contre-indication à la metformine	hyperglycémie post-prandiale importante mais moindre efficacité sur l'HbA1c

Le choix de l'association devra prendre en compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique, l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique propre à chaque patient.

Un élément déterminant du choix de l'association est le rapport bénéfice/risque de chaque classe médicamenteuse.

Ce rapport est moins bien évalué pour les nouveaux médicaments hypoglycémifiants.

RHD = Règles hygiéno-diététiques; IMC = Indice de masse corporelle;
IAG = Inhibiteurs des α -glucosidases

Échec de monothérapie : HbA1c > 6,5% Les nouvelles options

Objectif : HbA1c < 6.5%

Recours à une des bithérapies suivantes + RHD :

Metformine +
insulinosécréteur



Si IMC ≤ 27 kg/m²

+ Insulinopénie prédominante

Metformine +
Inhibiteurs
de la DPP4

Insulinosécréteur
+ Metformine

Metformine +
Incrétine

Metformine +
Liraglutide
(IMC ≥ 30)

Insulinosécréteur +
IAG



hyperglycémie post-prandiale
importante mais moindre
efficacité sur l'HbA1c

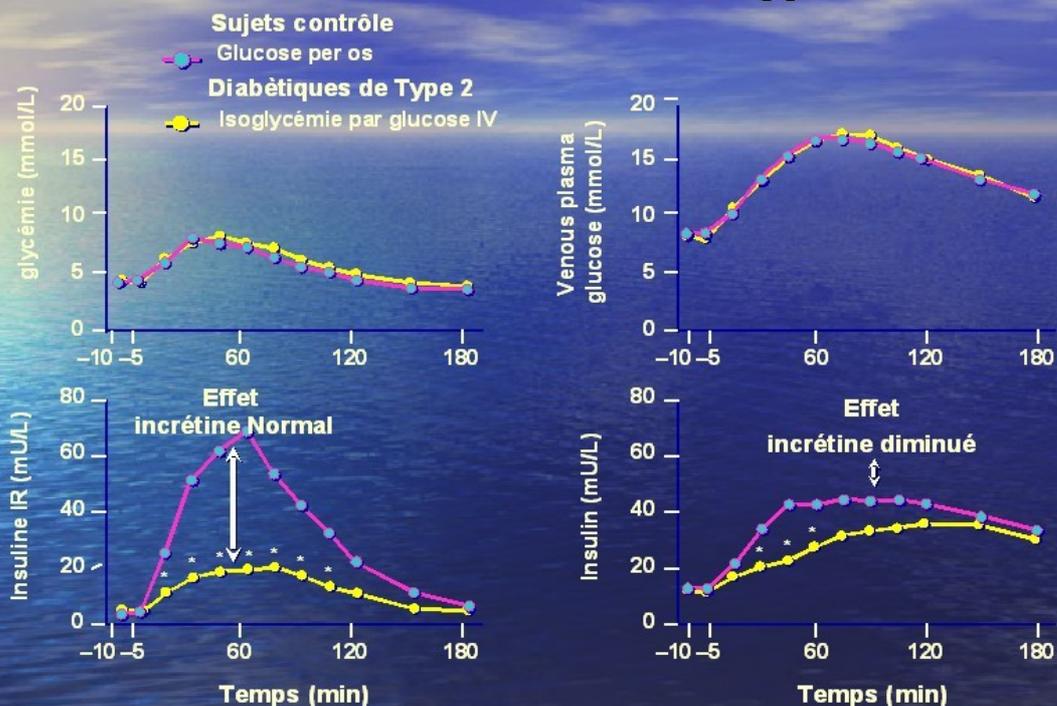
Le choix de l'association de médicaments tient compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique, l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique propre à chaque patient.

Un élément déterminant du choix de l'association est le rapport bénéfice/risque de chaque classe médicamenteuse.

Ce rapport est moins bien évalué pour les nouveaux médicaments hypoglycémifiants.

RHD = Règles hygiéno-diététiques; IMC = Indice de masse corporelle;
IAG = Inhibiteurs des α -glucosidases

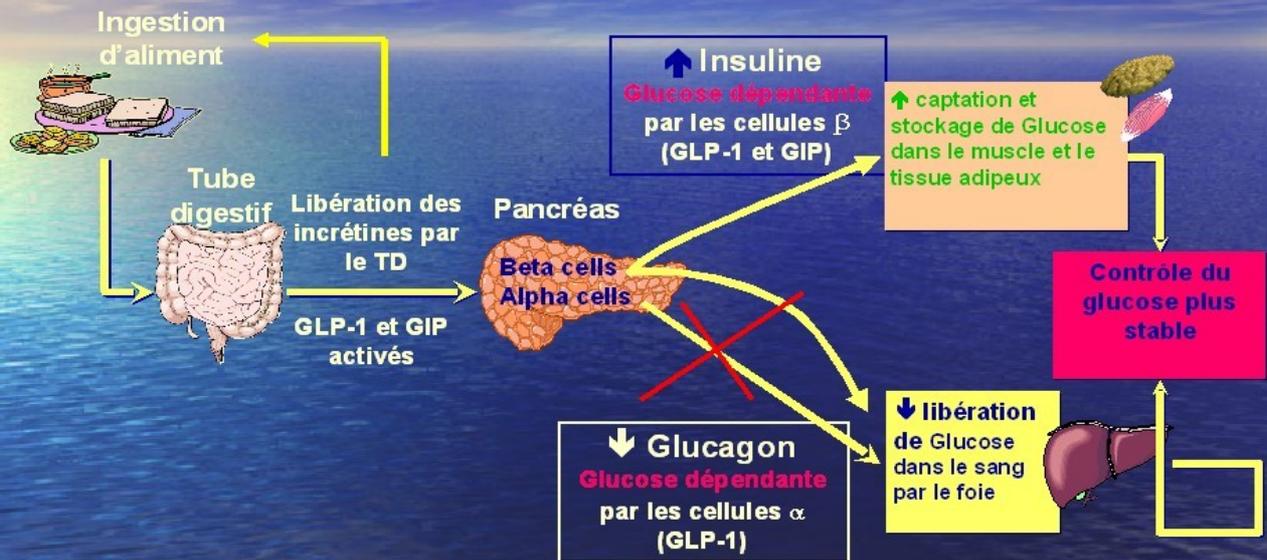
"L'effet incrétine" est diminué dans le diabète de Type 2



*p < 0.05.

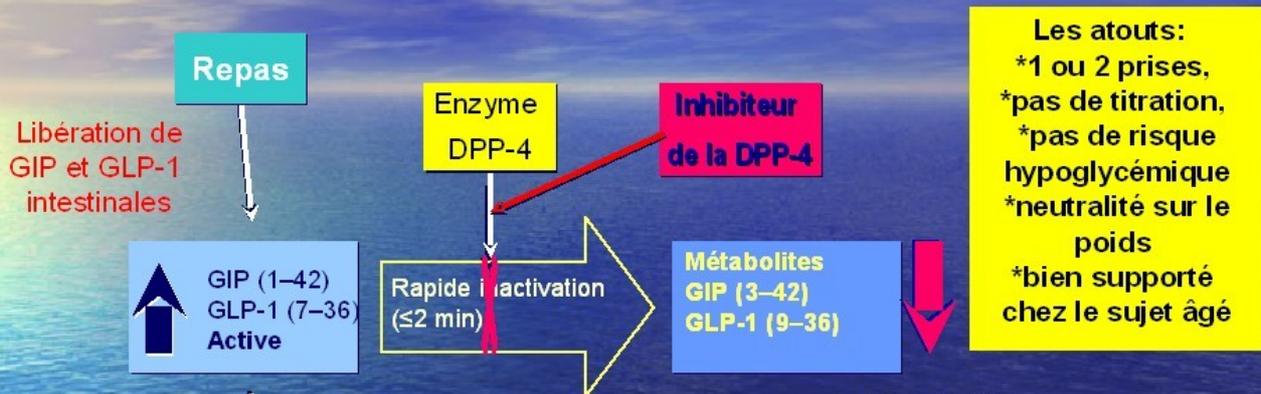
Adapted from Nauck M et al. *Diabetologia*. 1986;29:46-52.

Régulation du contrôle glycémique par les incrétines (GLP-1 et GIP) Effets sur la fonction des cellules pancréatiques

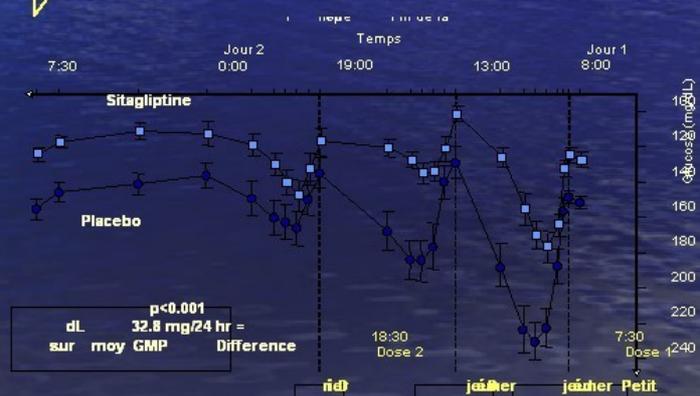


Brubaker PL, Drucker DJ. *Endocrinology*. 2004;145:2653–2659; Zander M et al. *Lancet*. 2002;359:824–830; Ahrén B. *Curr Diab Rep*. 2003;3:365–372; Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:430–441; Holz GG, Chepurny OG. *Curr Med Chem*. 2003;10:2471–2483; Creutzfeldt WOC et al. *Diabetes Care*. 1996;19:580–586; Drucker DJ. *Diabetes Care*. 2003;26:2929–2940.

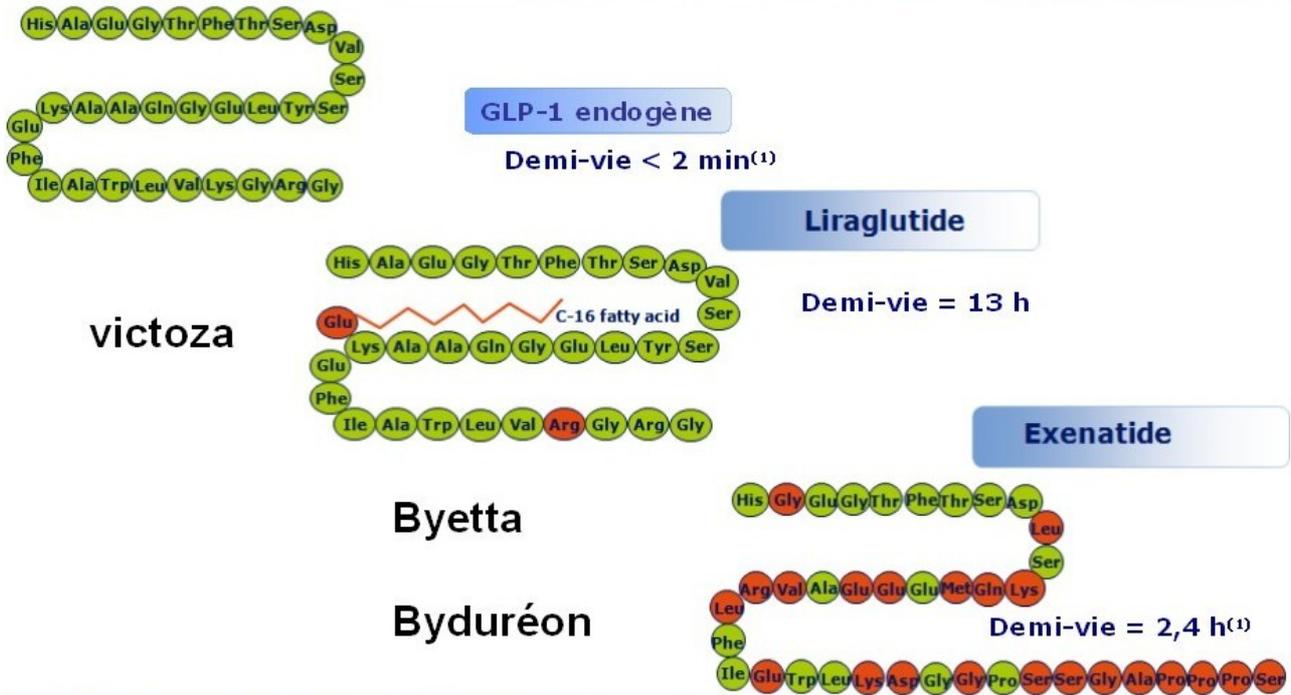
L'inhibition de la DPP-4 augmente les niveaux de GLP-1 et GIP biologiquement actives



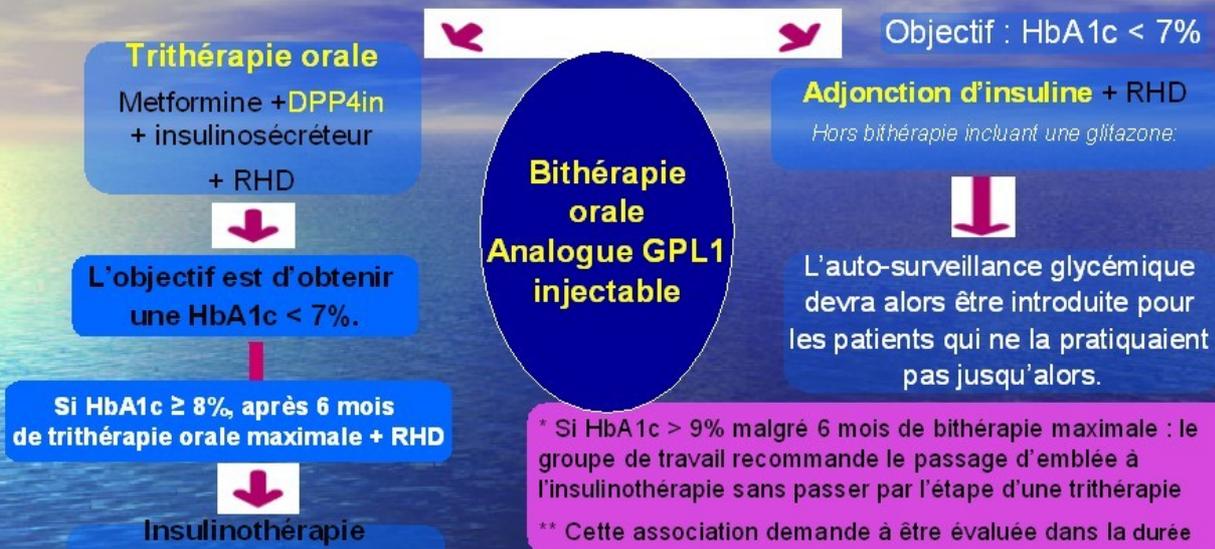
Sitagliptine: Januvia, Xelevia
Saxagliptine: Onglyza
Vildagliptine: Galvus



Analogues du GLP-1 humain



Echec de la bithérapie: HbA1c > 7% Les nouvelles options



Les trois options sont à considérer dès ce stade

- il n'y a pas de rationnel pour dire qu'il y a une gradation entre les 3 options
- le choix dépend du « profil patient », du bénéfice/risque
- la négociation est faite avec le patient

RHD = Règles hygiéno-diététiques

Mr. P. 8 ans plus tard

Pas d'événements cardio-vasculaires

Examen : - Poids : 84,5 Kg (+2 kg depuis la prise de glimepiride il y a 2 ans)

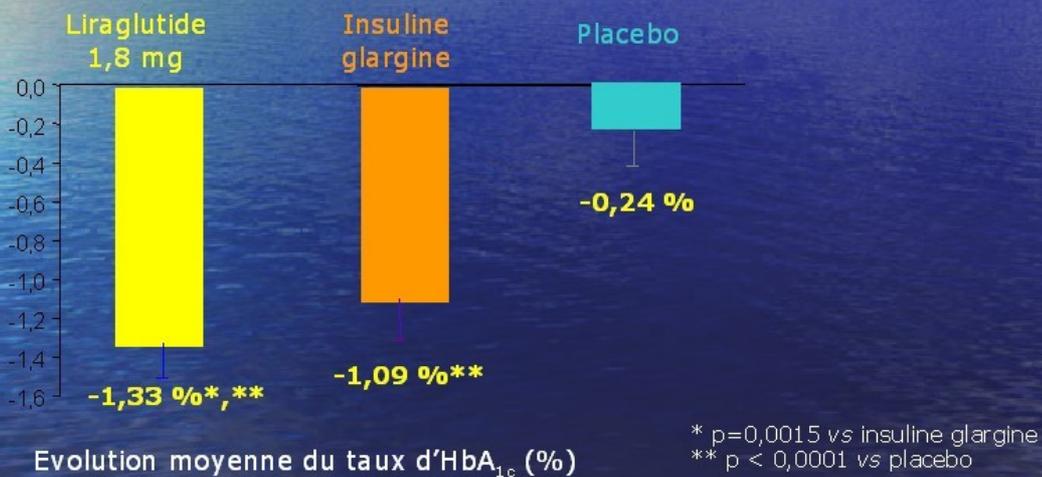
Tour de taille : 110 cm

Biologie : HbA_{1c}: 7,6 % (7,5 il y a 6 mois) G: 1,30 g/l G 18h: 1,80 g/l-

Traitement : Metformine 2000 mg/jour - Gliptine à dose optimale
Glimepidide 4mg/jour

Etude de comparaison liraglutide / insuline glargine Evolution de l'HbA_{1c}

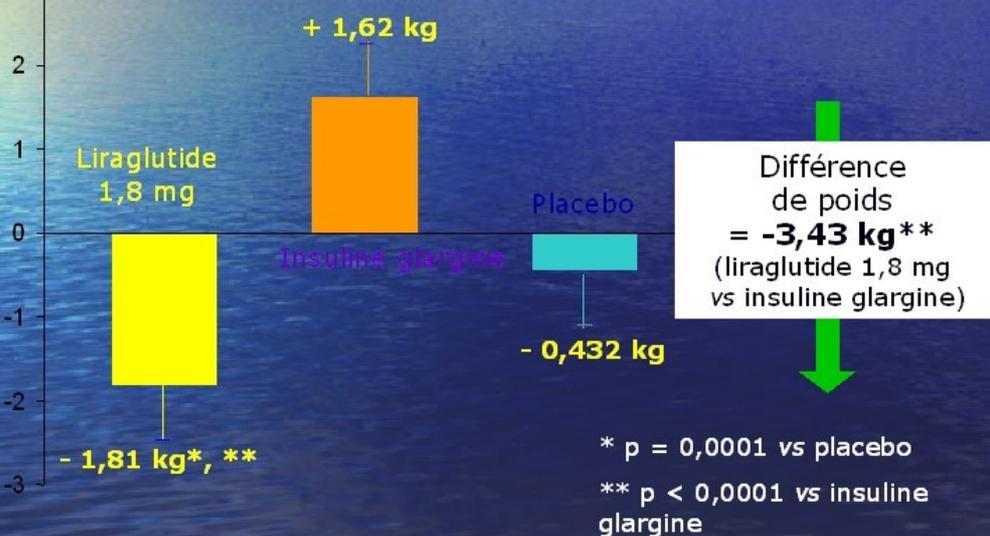
Diminution de l'HbA_{1c} significativement plus importante sous
liraglutide 1,8 mg/j que sous insuline glargine



Russell-Jones D et al. Significantly better glycaemic control and weight reduction with Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, compared with insulin Glargine: all as add-on to Metformin and a sulfonylurea in type 2 diabetes ADA 2008. Abs 536-P. A159 (et poster présenté à l'ADA 2008).

Etude de comparaison liraglutide / insuline glargine Evolution du poids

Évolution du poids à 6 mois vs inclusion (kg)



Russell-Jones D et al. Significantly better glycaemic control and weight reduction with Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, compared with insulin Glargine: all as add-on to Metformin and a sulfonylurea in type 2 diabetes ADA 2008. Abs 536-P. A159 (et poster présenté à l'ADA 2008).

Mme In...

62 ans, retraitée des PTT, sans ATCD cardio-vasculaires familiaux ni personnels présente un diabète depuis 10 ans

- Diagnostic à l'âge de 52 ans lors d'un bilan de principe :

glycémie à 1,82 g par litre et une dyslipémie de type 2b modérée

Équilibre variable suivant les périodes, avec une HbA1c entre 6,2 et 7,6 %, d'abord sous metformine seule puis sous metformine et glimépiride

L'examen clinique est normal :

pas de complications cardio-vasculaires

Il existe une rétinopathie diabétique débutante.

Pression artérielle 130-80 mm Hg sans traitement

Traitement :

metformine 1000,1 comprimé matin et soir et

glimépiride 6 mg/jour

simvastatine 20 mg

Le régime lui a été maintes fois conseillé (elle a consulté trois fois une diététicienne sur les 5 dernières années)

après une réduction de 8 Kg en 3 ans, son poids est resté stable pendant 5 ans, et il a diminué de 3 kg depuis 2 ans sans modifications nutritionnelles.

La patiente marche une heure, deux à trois fois par semaine.

Poids 68 Kg taille 1,65 m IMC 25,6 TT 88 cm

Bilan biologique :

HbA1c : 8,8 % (7,9 % il y a 6 mois)

Clairance : 85 ml/mn

Microalbuminurie : 50 mg/gr
créatininurie

LDL cholestérol : 1,10 g par litre

HDL cholestérol : 0,38 g par litre

Triglycérides : 1,65 g par litre

Réponse

Profil : Type 2 ancien / Carence insulínique progressive / Patiente complianté et motivée

► Insuline basale + bithérapie orale

Insulinothérapie du diabète de type 2 Modalités

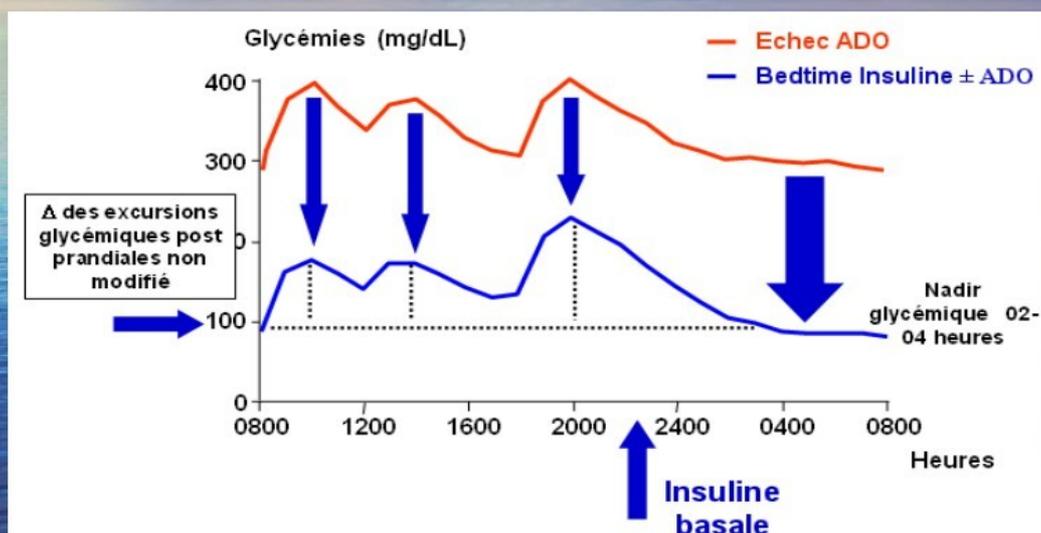
Première étape : Insuline basale

NPH ou Analogue de longue durée d'action + bithérapie orale

Deuxième étape : Insulinothérapie optimisée

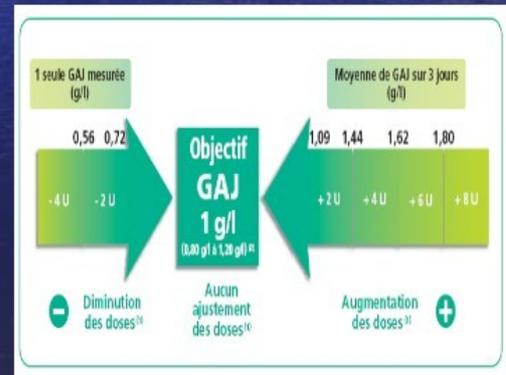
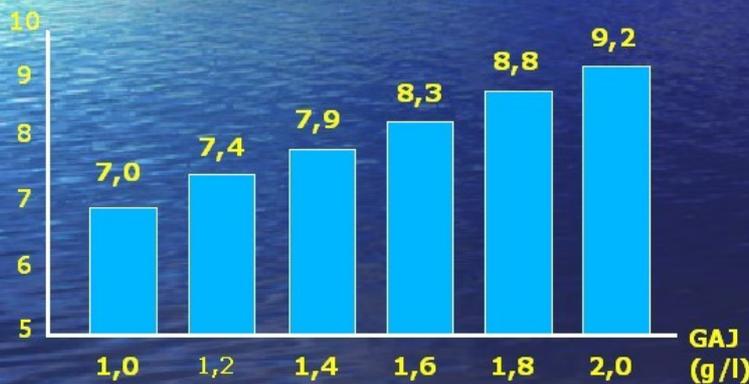
2 à 4 injections (schéma pré-mixte ou basal-bolus)

DT2 : le concept de l'insulinothérapie basale



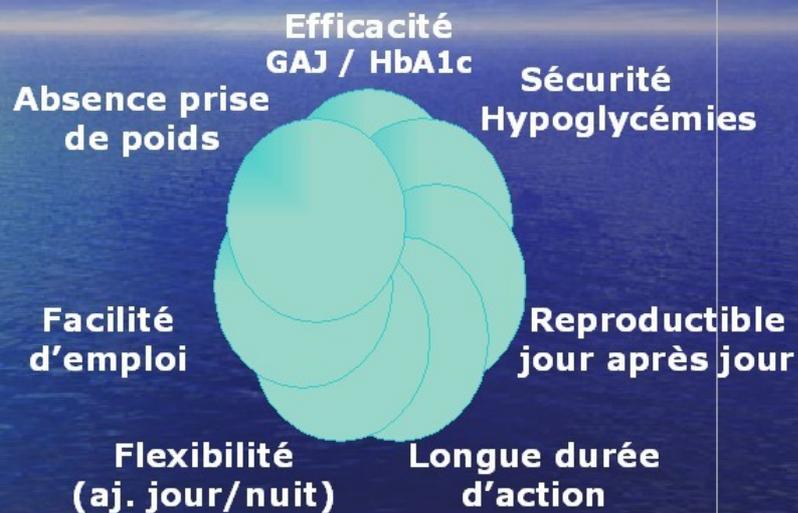
Insuline basale

- La titration est indispensable
- Pour une HbA1c < 7%
 - Augmenter l'insuline basale jusqu'à une GAJ à 1,0 g/l



Yki-Jarvinen H. et al. Diabetologia 2006; 49: 442-451.

Propriétés attendues d'une insuline basale



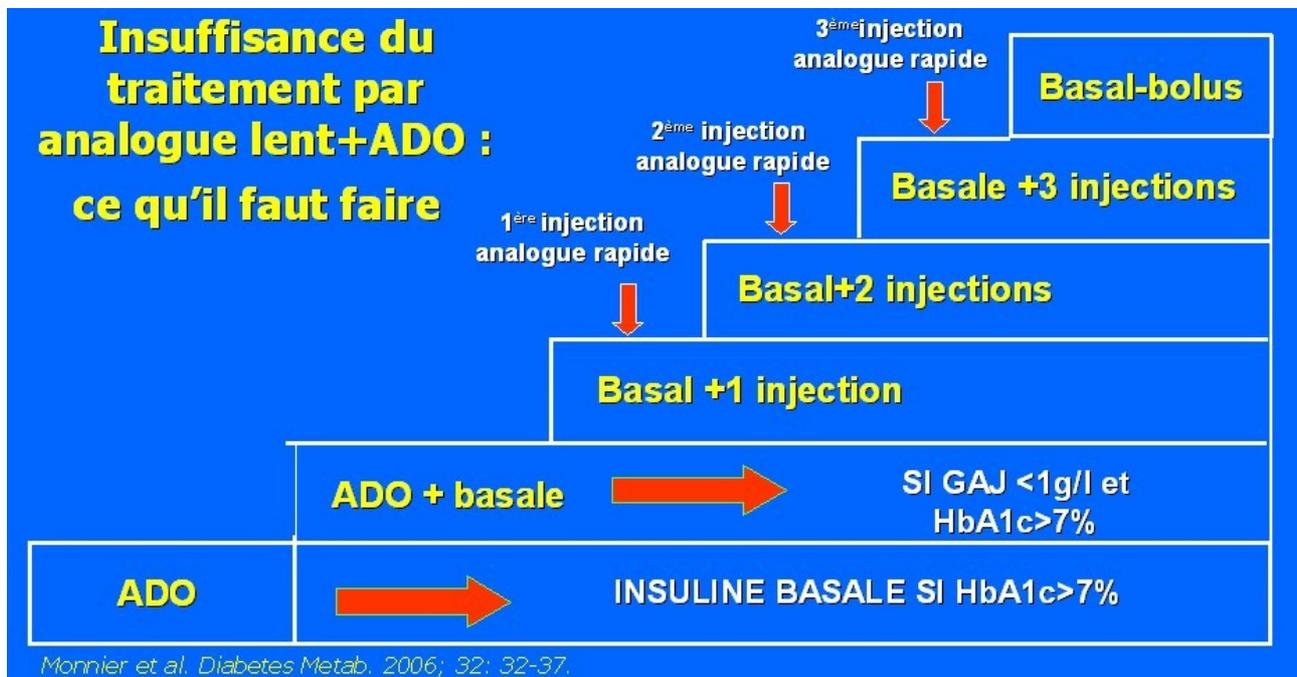
Levemir / Glargine

- Meilleur contrôle des glycémies à jeun
- Cinétique plus régulière
- Bonne reproductibilité inter et intra-individuelle
- Faible coef. de variabilité
- Réduction du risque hypoglycémique à jeûn
- Plus grande sécurité d'emploi

Insulinothérapie du diabète de type 2 Modalités

Deuxième étape : Insulinothérapie optimisée

2 à 4 injections (schéma pré-mixte ou basal-bolus)



Mme P

72 ans. Femme au foyer,
diabétique depuis l'âge de 46 ans dans un contexte d'obésité familiale
Traitement par ADO associés depuis 3 ans
à de l'insuline basale faite à 19h par l'infirmière.

Glimépiride 4 mg/j Stagid 700 mgx2/j

Levemir 40 U/j

Déséquilibre glycémique depuis l'immobilisation pour mal perforant du pied gauche

HbA1c = 8,8%

78 kg pour 1m65 (Poids au diagnostic : 93 kg)

Bilan biologique

HbA1c 8,8%

Cataracte opérée

Rétinopathie panphotocoagulée

Créatinine 142 $\mu\text{mol/L}$ (16 mg/L); Clairance Calculée = 45 ml/min. $\mu\text{Alb.} = 200 \text{ mg/24h}$

Neuropathie périphérique

Pas d'artérite, cœur : normal

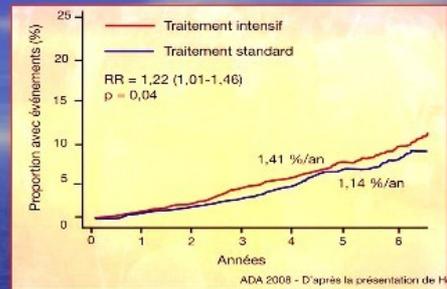
HTA traitée

Dyslipémie de type 4

Les grandes études en 2008

Patients
à haut risque
Cardio-vasculaire

ADVANCE
ACCORD
VADT



Pas de bénéfice sur les événements macro vasculaires

Plus de mortalité dans ACCORD

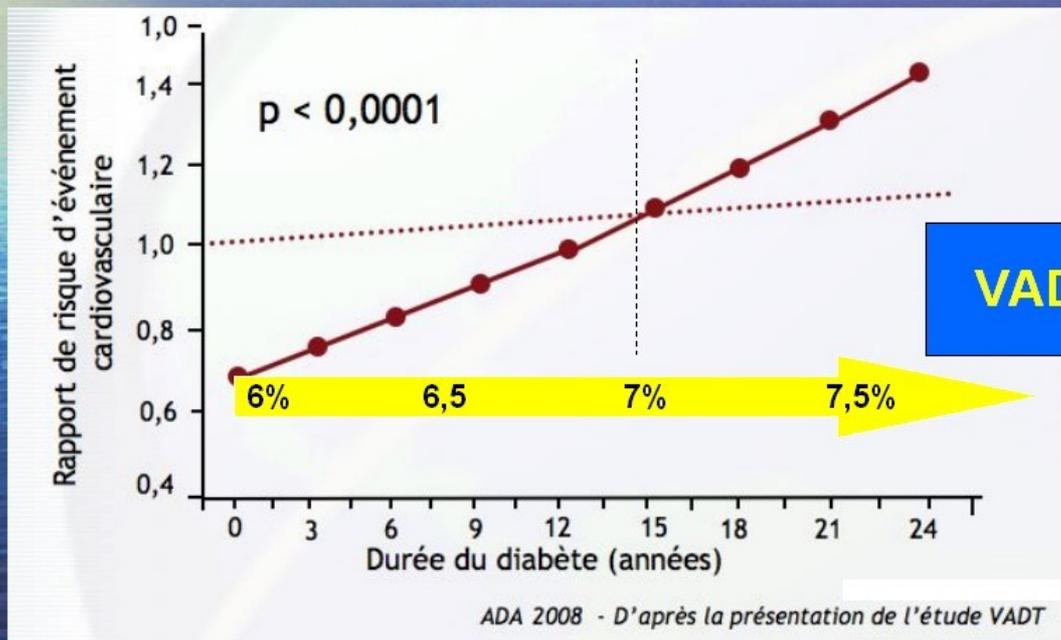
Trop vite, trop fort ?

8%
7%
6% ↓ HbA1c

Diabète de type 2, équilibre glycémique, et risque macro et micro vasculaire : Jusqu'ou faut-il aller ?



Conservez du bon sens clinique
Adaptez les objectifs glycémique au profil du patient



Les produits de demain

Activateurs de la glucokinase

Pancréas: insulino sécrétion

Inhibiteurs du SGLT2 (cotransporteur Na/glucose)

Rein: inhibition de la réabsorption tubulaire du glucose

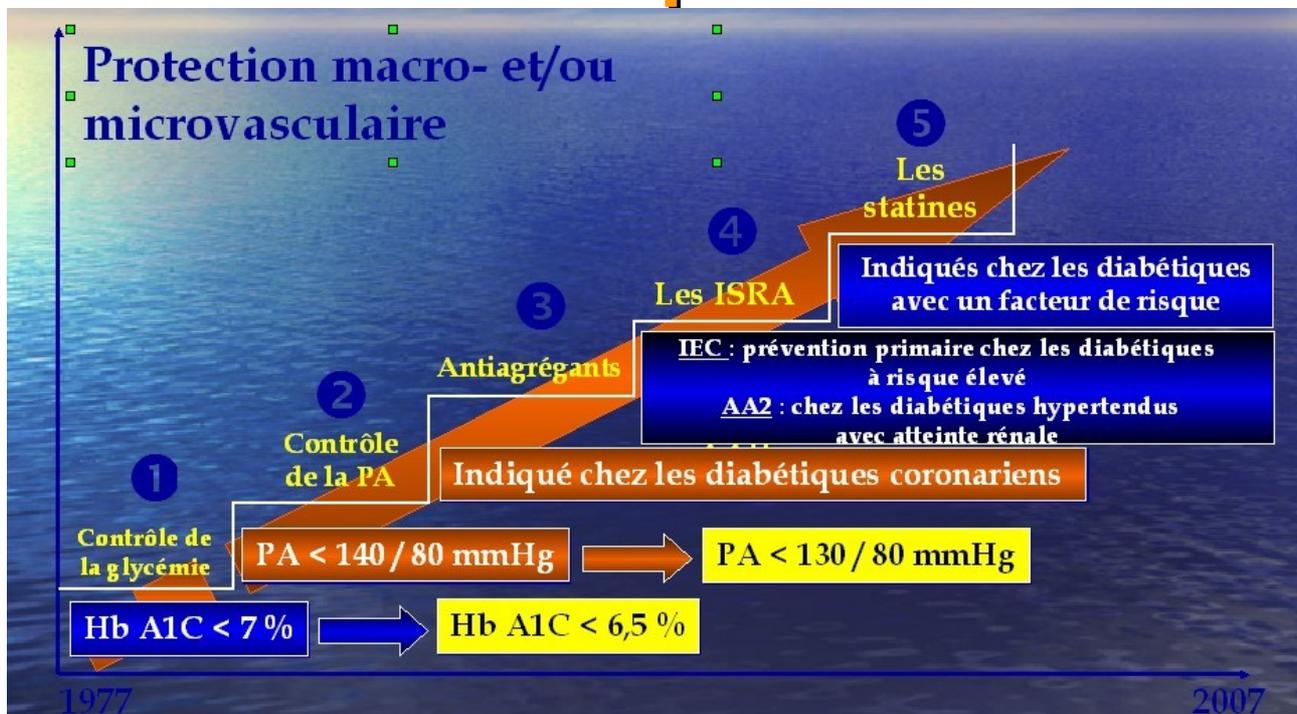
Antagonistes du récepteur hépatique du glucagon

Foie: baisse de la glycogénolyse et gluconéogenèse

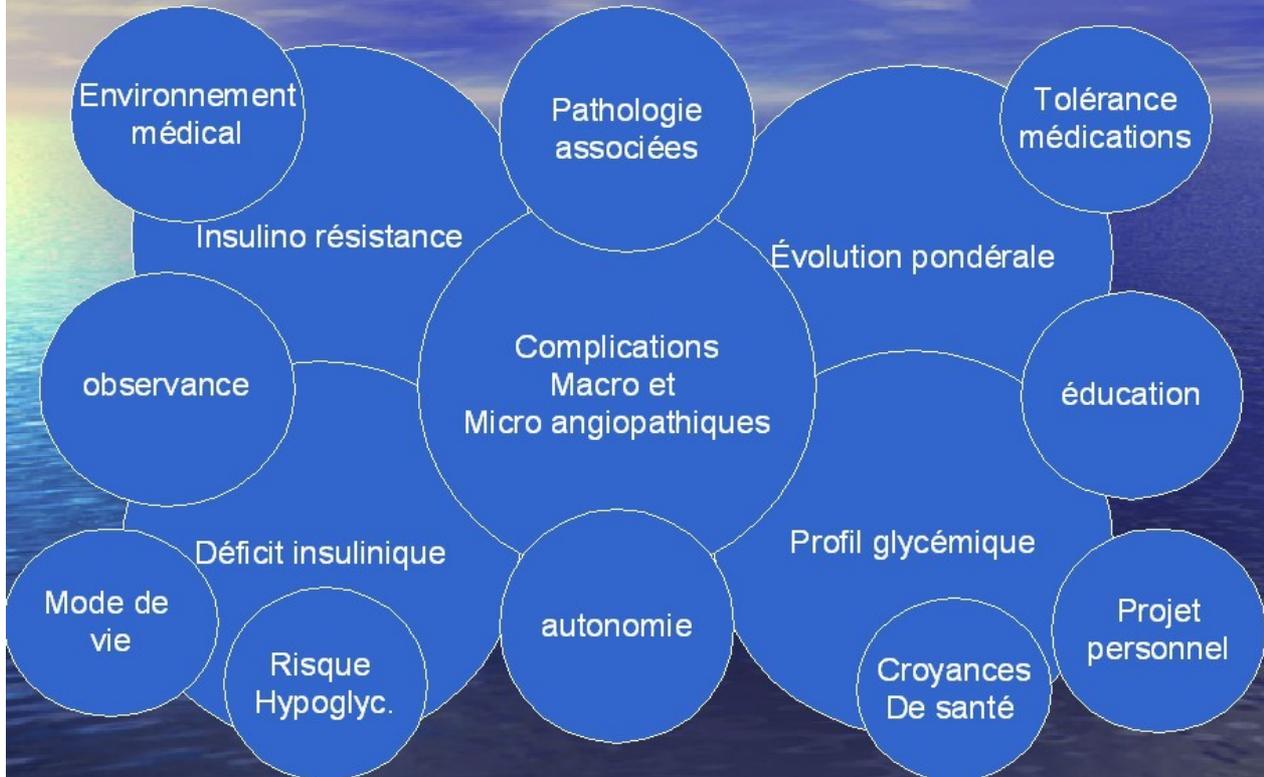
Inhibiteur de la 11- β HSD- 1

Tissu adipeux: baisse de l'insulino résistance par baisse de la production de cortisol

Prise en charge globale du risque



Notion de profil patient



Notion de profil patient

