

Palais de le Culture – 4 juin 2009

Traitement du diabète de type 2

Quoi de neuf?

R. Guermaz

Service de médecine interne

EPH d'El Biar - Alger

Le diabète explose

2004

Algérie

2005

D2

■ Steps OMS Algérie

10.2%

■ SAHA

11.8%

■ TAHINA

12.7%

2000

Monde

170 millions

2030

366 millions

- enquête pilote: Sétif, Mostaganem - 4136 p. (25 à 64ans)
- 178 /1478 p. (plus de 18 ans)
- 4818 p. (35 à 70 ans)

Wild S *et al.* *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-1053.
Hossain P *et al.* *N Engl J Med* 2007;356(3):213-215.

Metformine

Mode d'action	<ul style="list-style-type: none">• Réduit la sécrétion hépatique de glucose• Abaisse la glycémie à jeun
Réduction prévue de l'HbA _{1c}	~ 1,5 %
Réactions indésirables	<ul style="list-style-type: none">• Effets secondaires GI• Acidose lactique (plutôt rare)
Effets sur le poids	Poids stable ou légère perte de poids
Effets CV	Effet bénéfique dans l'étude UKPDS

Sulfonylurées

Mode d'action	Stimulent la sécrétion insulinique
Réduction prévue de l'HbA _{1c}	~ 1,5 %
Réactions indésirables	Hypoglycémie (mais les épisodes graves sont rares)
Effets sur le poids	Gain pondéral ~ 2 kg fréquent en début de traitement
Effets CV	Selon l'UGDP, hausse de la mortalité par MCV; non corroboré par l'UKPDS

Glinides

Mode d'action	Stimulent la sécrétion de l'insuline (mais différemment des sulfonylurées)
Réduction prévue de l'HbA _{1c}	~ 1,5 % (repaglinide)
Réactions indésirables	Hypoglycémie (peut être moins fréquente qu'avec certaines sulfonylurées)
Effets sur le poids	Gain pondéral ~ 2 kg fréquent en début de traitement
Effets CV	Aucune mention dans les recommandations de l'ADA/EASD

Inhibiteurs de l' α -Glucosidase

Mode d'action	↓ taux de digestion des polysaccharides dans l'intestin grêle proximal (ce qui abaisse principalement la GPP, sans causer d'hypoglycémie)
Réduction prévue de l'HbA _{1c}	0,5 à 0,8 %
Réactions indésirables	<ul style="list-style-type: none">• Accroissement de gaz intestinaux• Symptômes GI
Effets sur le poids	Effet neutre sur le poids
Effets CV	Rapport non confirmé de réduction des complications graves dans un essai clinique

Thiazolidinédiones

Mode d'action	Accroissent la sensibilité des muscles, des graisses et du foie à l'insuline endogène et exogène
Réduction prévue de l'HbA _{1c}	0,5 à 1,4 %
Réactions indésirables	Gain pondéral et rétention liquidienne, risque de fracture
Effets sur le poids	<ul style="list-style-type: none">• Accroissement de l'adiposité sous-cutanée• Redistribution des dépôts viscéraux
Effets CV	<ul style="list-style-type: none">• Risque deux fois plus grand d'ICC• Pioglitazone : Amélioration du profil lipidique et ↓ potentielle du risque d'IM• Rosiglitazone : ↑ potentielle du risque d'IM, profil lipidique athérogène

Insuline

Mode d'action	Compense directement le déficit d'insuline
Réduction prévue de l'HbA _{1c}	Aucune limite supérieure
Réactions indésirables	Hypoglycémie
Effets sur le poids	Gain pondéral ~ 2–4 kg
Effets CV	<ul style="list-style-type: none">• Effet bienfaisant sur les TG et les HDL• Effet négatif potentiel du gain pondéral sur les risques CV

Les insulines humaines

Les Insulines rapides				
		Début	Pic	Durée
ACTRAPID	Novo Nordisk	30 min	1-3 h	8 h
INSUMAN	Sanofi-	30 min	1-4 h	7-9 h
INSUDAL	Saidal	30 min	1-3 h	6-8 h

Les insulines humaines intermédiaires NPH				
		Début	Pic	Durée
NPH	Novo Nordisk	1h30 min	4-12 h	Jusqu'à 24 h
INSUMAN	Sanofi-aventis	1 h	3-4 h	11-20 h

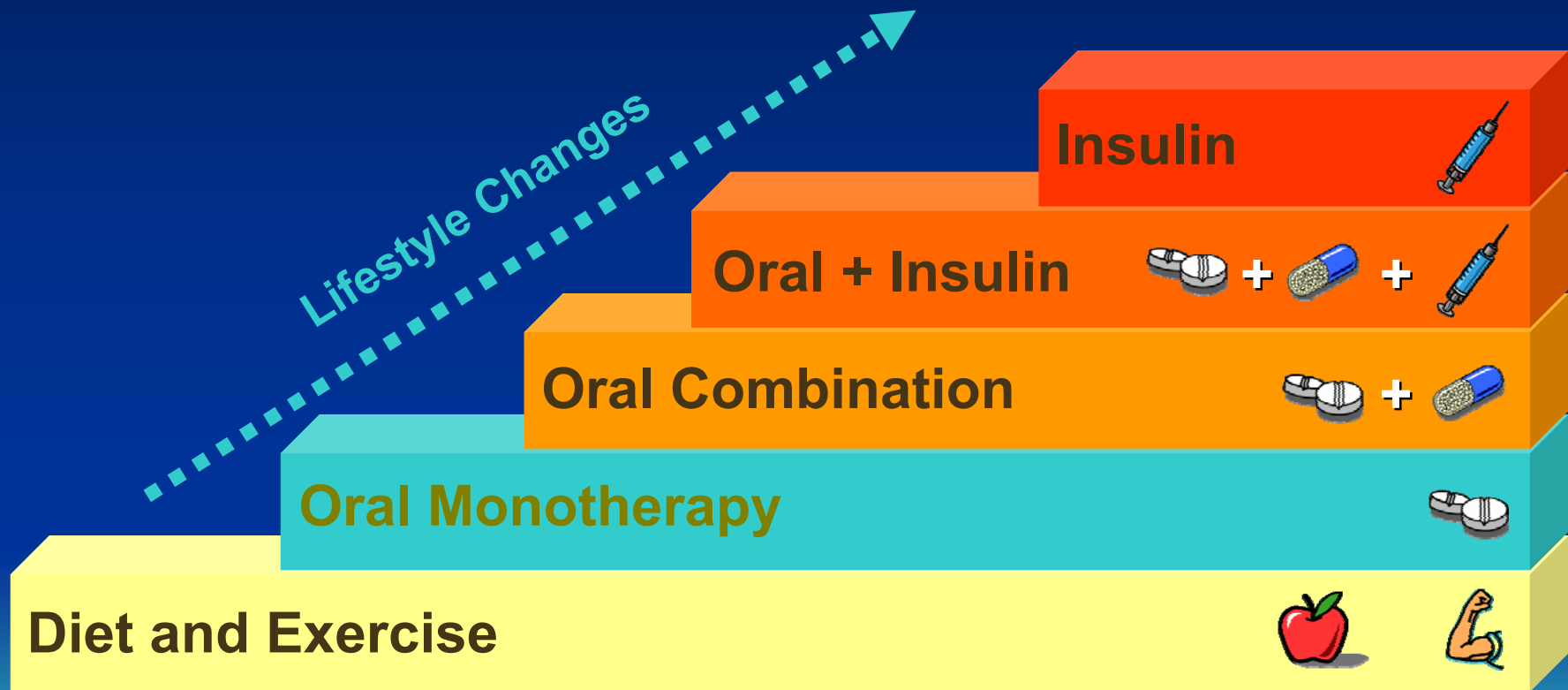
Les mélanges fixes d'insuline humaine				
		Début	Pic	Durée
MIXTARD	Novo Nordisk	30 min	2-8 h	Jusqu'à 24 h
INSUMAN COMB 25	Sanofi-aventis	30 min à 1 h	2-4 h	12-19 h

Les analogues

Analogues rapides				
Novorapid	Novo nordisk	Quelques mn	1-3h	4-6h
Insulines combinées				
		Début	Pic	Durée
NOVOMIX 30	Novo Nordisk	10-20 min	1-4 h	Jusqu'à 24 h
Analogues lents				
		Début	Pic	Durée
Lantus	Sanofi aventis	1-2h		24h
Levemir	Novo nordisk	1-2h		12-24h

Il était une fois ...

une escalade thérapeutique



Bachir, 60 ans

- Consulte après une angine car il reste fatigué
- Il pèse 70kg pour une taille de 1m75 : BMI= 24.5 kg/m²
- Vous dépistez des glycémies élevées à 2 reprises la même semaine : 2.80g/l puis 1.90g/l

1ère question

Que lui dites-vous et que faites-vous?

Je lui dis...

• Qu'il est diabétique

diagnostic
facile

1. Symptômes classiques
+ glycémie aléatoire ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
2. **GAJ ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) (après confirmation)**
3. Glycémie 2 heures ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
lors d'une HGPO

1-American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 1):S4-S41.

2 diabétiques sur **3** sont méconnus

2-Step OMS Algérie 2004

- Qu'il n'y a pas de « petit diabète »
- Que le diabète est une maladie évolutive
Explication physiopathologique simple

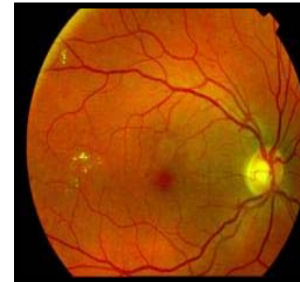
Je recherche ...

- Les FRV associés
et l'atteinte des organes cibles

D2 : pronostic sombre

1^{ère} cause

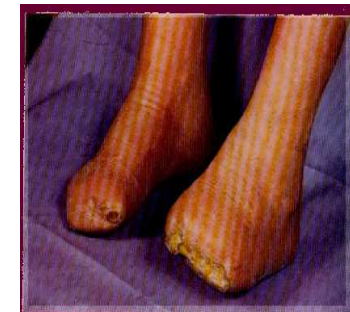
Cécité acquise dans le monde



De mise en dialyse dans le monde



D'amputation non traumatique dans le monde



Je fixe des objectifs...

0.70 < GAJ < 1.30g/l

HbA1C la plus proche possible de la normale, sans hypoglycémie (1)

< 6.5% : c'est l'idéal
< 7% : c'est bon
Entre 7 et 8.5% : il faut réagir
> 8.5 % : patient en danger

1 diabétique sur **3** traité, satisfait à l'objectif
(HbA1c < 7%) (2)

Objectifs glycémiques

Des objectifs moins stricts pourraient être appropriés chez

- Les patients qui ont des antécédents d'hypoglycémie prononcée
- Les patients dont l'espérance de vie est limitée
- Les très jeunes patients ou les sujets âgés
- Les individus qui présentent d'autres pathologies

Objectifs glycémiques recommandations internationales



	IDF ₁	HAS ₂	ADA ₃
HbA1c (%)	≤ 6.5	< 6.5	<7.0
GAJ (g/l)	<1.08	0.8-1.20	< 1.3
GPP (g/l) 2-	<1.44	/	<1.8

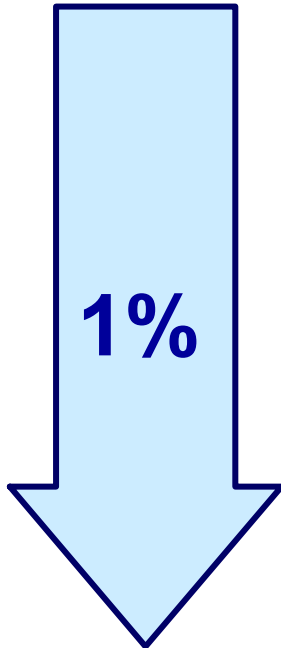
4

1. IDF Clinical Guidelines Task Force. *International Diabetes Federation*, 2005
2. Haute Autorité de Santé. 2006
3. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 (Suppl 1)

Parmi les leçons de l'UKPDS

un meilleur contrôle glycémique signifie moins de complications

Reduction de l'HbA_{1c}



Mortalité liée au diabète

-21%

IDM

-14%

Complications Microvasculaires

-37%

AOMI

-43%

Réduction du risque*

*p<0.0001

**Dès le diagnostic, quelque soit le poids
Je prescris ...**



**Mesures hygiéno-diététiques
+ METFORMINE**
Si pas de contre-indications

LA METFORMINE est à initier en même temps que les MHD (diététique + activité physique) dès le diagnostic du diabète.

Avantages:

- effet sur le contrôle glycémique
- pas de prise de poids - pas d'hypoglycémie
- bonne acceptation par les malades
- peu d'effets secondaires
- coût relativement bas

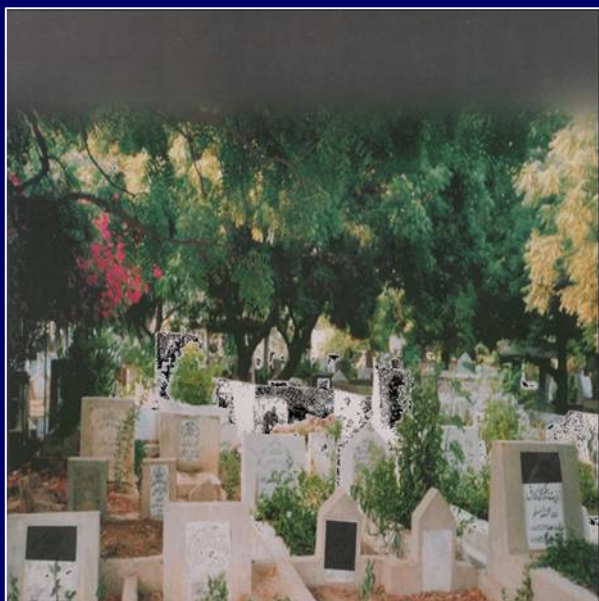
*** Le plein effet de la metformine n'est obtenu qu'après 1 à 2 mois.**



UKPDS

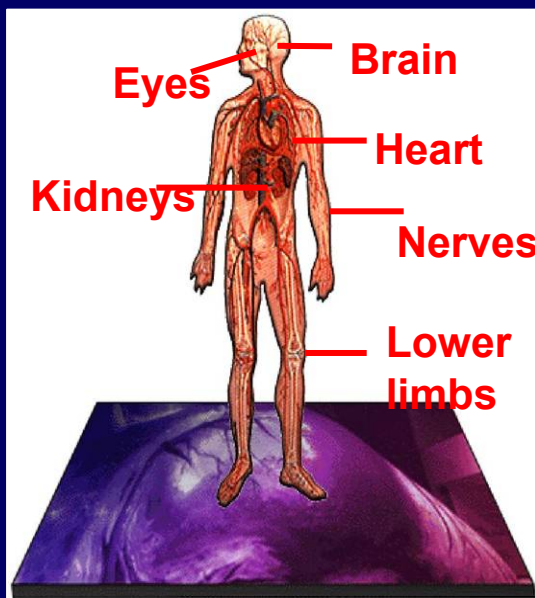
Clinical Outcomes for Metformin*

Diabetes Deaths



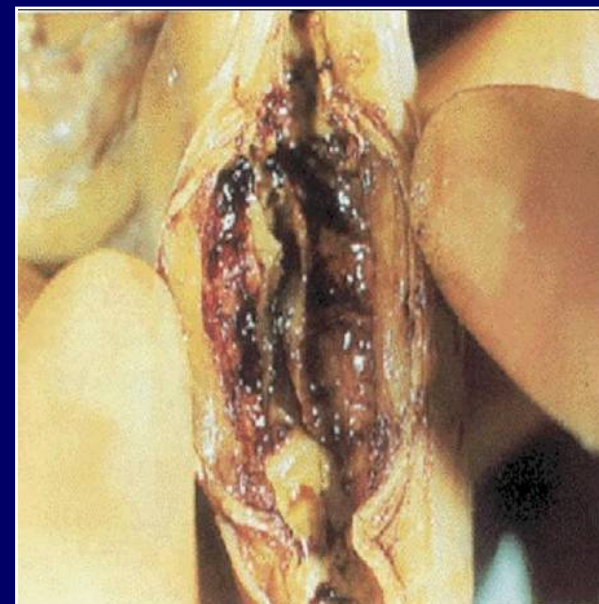
↓ 42% Reduction
 $p=0.017$

Diabetes Complications F/NF (n=21)



↓ 32% Reduction
 $p=0.0023$

Myocardial Infarction



↓ 39% Reduction
 $p=0.01$

vs Conventional

UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865

- 6 mois plus tard, après une période de soucis au cours de laquelle le patient n'a plus respecté les RHD (prise pondérale de 7kg), l'HbA1c est à 8.5%.
- Vous réinsistez sur le régime.
- 3 mois après, l'HbA1c est à 8%

2^{ème} question

Que proposez-vous?

dès le diagnostic

MHD + METFORMINE

Plus vite

Régime suivi,
TRT oral « maximum »

HbA_{1c} 7- 8,5%

**Metformine
+
SULFONYLUREE**

Si l'objectif glycémique est atteint ...

HbA_{1c} <7%

HbA_{1c} : tous les 3 à 4 mois

Diagnostic

MHD + METFORMINE

HbA_{1c} 7- 8,5%

Metformine + Sulfonylurée

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint,
Je réagis...

HbA_{1c} ≥ 7%

...

Plus fort

+
INSULINE BASALE

Dès le diagnostic, ∇ le poids

MHD + METFORMINE

HbA_{1c} > 8,5%

**MET +
INS.BASALE**

**MET +
INS.INTENSIFIEE**

HbA_{1c} 7- 8,5%

Metformine + Sulfonylurée

HbA_{1c} ≥ 7%

+
INSULINE BASALE

Réduction prévue de l'HbA_{1c}

Intervention	Réduction prévue de l'HbA _{1c}
Insuline	Aucune limite supérieure (3.5%)
Metformine	1 - 2 %
Sulfonylurées	1 - 2 %
Glinides	0.5 – 1.5 % ^a
TZD	0.5 - 1.4 %
Inhibiteurs de l' α -glucosidase	0.5 - 0.8 %
Agoniste du GLP-1	0.5 - 1 %
Pramlintide	0.5 - 1 %
Inhibiteurs de la DPP-IV	0.5 - 0,8 %

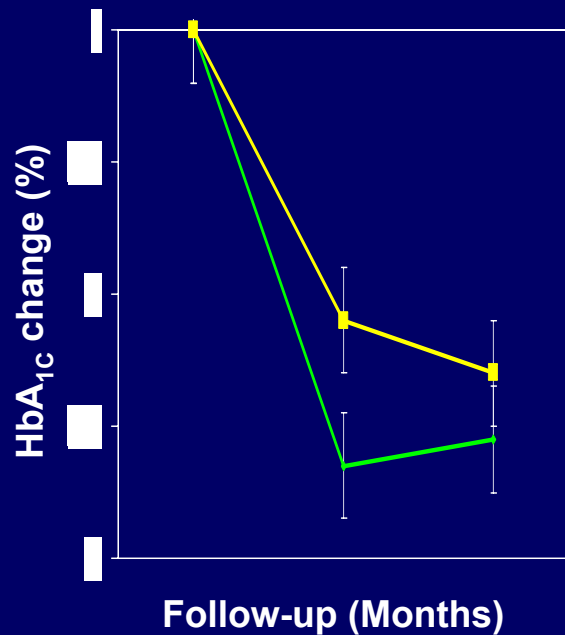
^a Le repaglinide est plus efficace que le nateglinide

Adapté de : Nathan DM *et al.* *Diabetes Care* 2006;29(8):1963-72.

L'association Metformin + Insuline est bénéfique

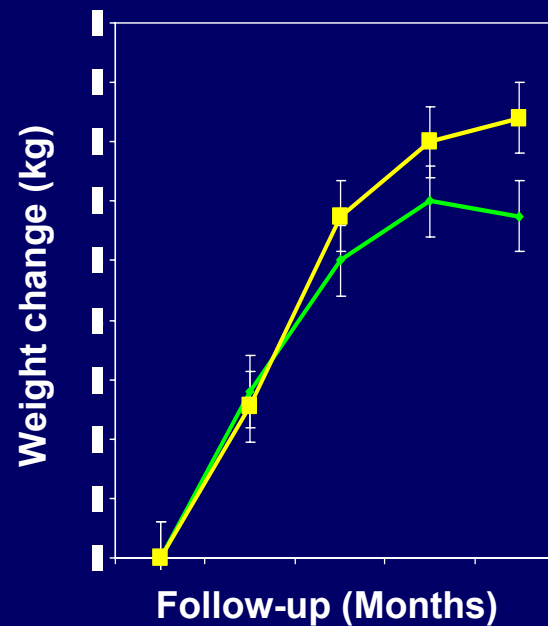
meilleure

HbA_{1c}



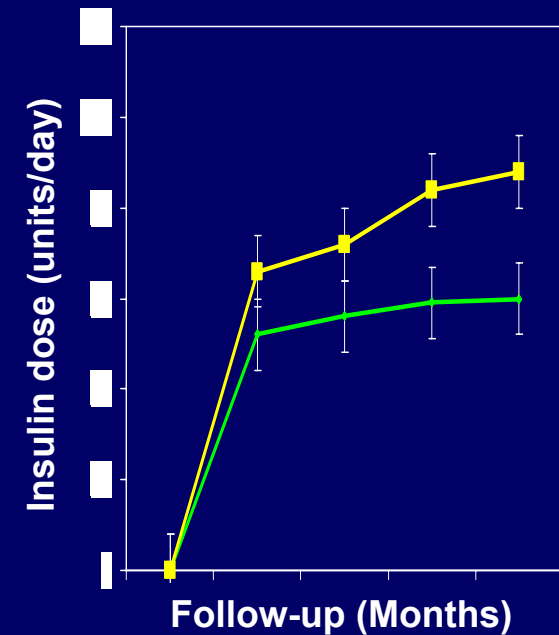
Moindre gain

Poids



Réduction

Dose d'insuline



▲ Metformine (+) Insuline ■ Placebo (+) Insuline

Messages Clés

L'arbre décisionnel de l'ADA/EASD rappelle qu'il faut :

Ne pas rater l'heure de l'insuline!!!

Messages Clés

- **Lorsqu'on débute l'insuline, les patients doivent commencer par une insuline à action intermédiaire au coucher ou par une insuline à longue action au coucher ou au lever**
- **Après deux ou trois mois, si la glycémie à jeun se trouve dans les limites mais que l'HbA_{1c} est $\geq 7\%$, vérifier les glycémies préprandiales et selon les résultats, une injection d'insuline rapide peut être ajoutée**
- **Après deux ou trois mois, si l'HbA_{1c} se maintient $\geq 7\%$, il faut vérifier la glycémie préprandiale si la valeur est élevée, une injection rapide peut être rajoutée.**
- **Si malgré tout, l'HbA_{1c} reste $\geq 7\%$, il faut vérifier les glycémies post prandiales et ajuster la dose d'insuline à action rapide préprandiale en conséquence.**

Messages Clés

- **L'insuline est l'hypoglycémiant le plus ancien, le plus étudié et le plus efficace, mais il peut occasionner une prise de poids (de 2 à 4 kg) et, dans de rares cas, des hypoglycémies.**
- **Les analogues lents sans pic d'action peuvent réduire le risque d'hypoglycémie comparativement à l'insuline NPH**

Contrôle glycémique: modalités et fréquence

Pour évaluer le mieux possible le contrôle glycémique...

- Tenir compte à la fois des résultats de l'HbA_{1c} et des résultats des autocontrôles glycémiques du patient
- La fréquence des suivis doit reposer sur le tableau clinique, le schéma thérapeutique et le jugement du médecin
 - Pour les patients qui atteignent leurs objectifs :
HbA1c : **≥ deux fois par an**
 - Pour les patients qui n'atteignent pas leurs objectifs ou dont le traitement a changé : HbA1c : **quatre fois par an**

HbA1c : outil décisionnel obligatoire de ces stratégies thérapeutiques

... et s'il venait à manquer, que faire?

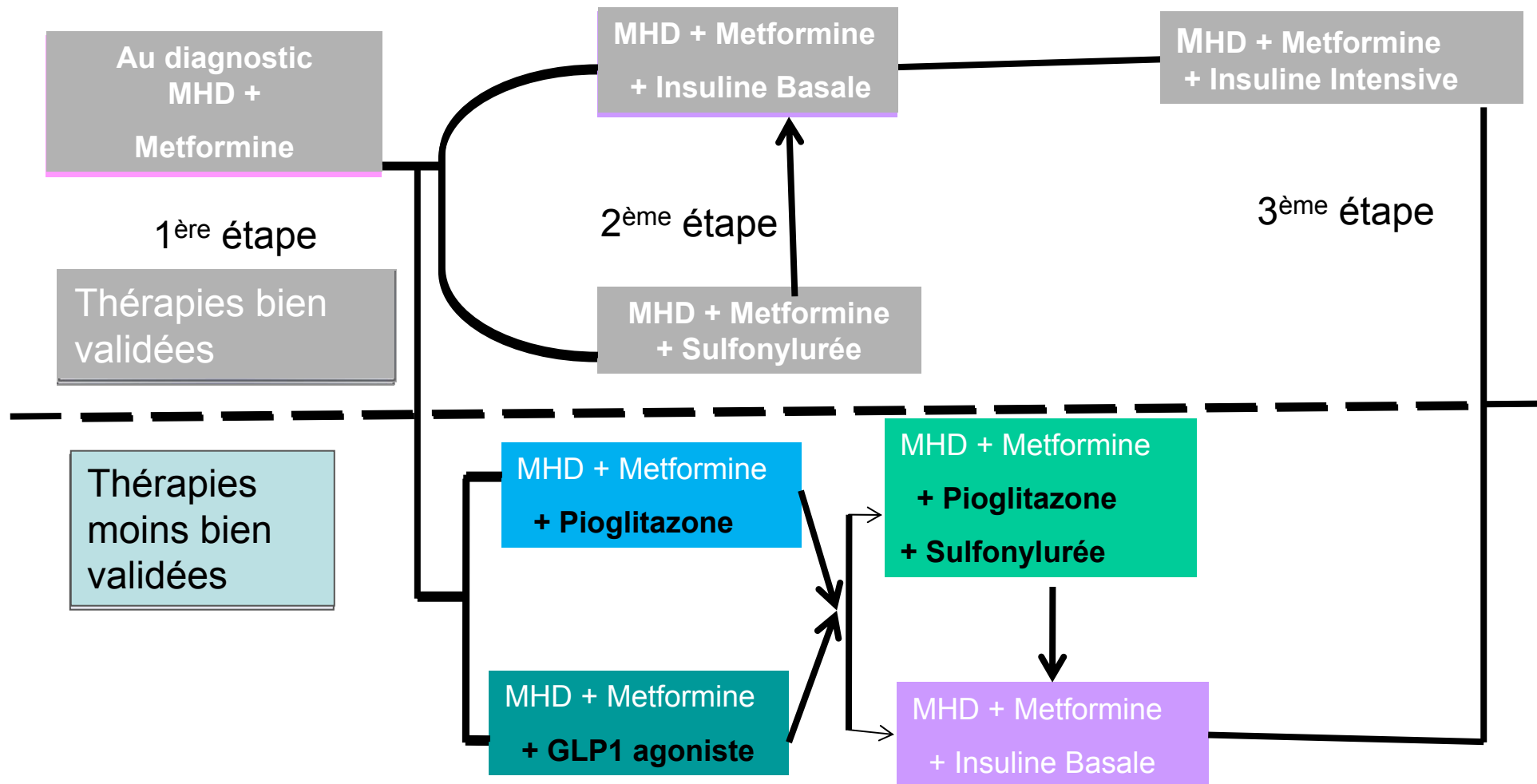
HbA1c(%)	glycémie moyenne (g/l)
6	1.2
7	1.5
8	1.8

Augmentation de

1

Augmentation de

0.3



Algorithme de prise en charge métabolique du DT2

Médicaments non inclus dans l'arbre décisionnel

Le pramlintide, l'exénatide, **les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les glinides** ne sont pas inclus en raison :

- D'une efficacité hypoglycémiante globalement moindre
- Du manque de données cliniques
- Et/ou de leur coût relatif

Par contre, ils peuvent constituer des choix appropriés chez certains patients

**Diabète
de type 2**

maladie évolutive ...

escalade thérapeutique

