

ACTUALITES EN DIABETOLOGIE EN 2010

Dr Jean CHERFAN

Médecine Interne - Haguenau

- - Comment adapter les traitements après le retrait de la Rosiglitazone ?
- - Quelles molécules en première intention ?
- - Quelles associations en première ou en deuxième intention ?
- - Les objectifs thérapeutiques sont-ils les mêmes pour un patient entrant dans la maladie que pour un autre après de longues années de traitement, et avec d'autres pathologies associées ?
- - Quel bilan et à quelle fréquence ?

Message téléphonique du Dr Jean Dohrmann de la part du Dr Jean Cherfan



Cliquez sur l'image

Si vous ne pouvez entendre le message sonore,
il vous faut télécharger « VLC Média Player »

PC



MAC



Monsieur R est âgé de 66 ans

Il est diabétique de type 2 depuis 12 ans

Il présente une obésité abdominale : Poids : 90 kg ; Taille : 1,70 m ; TT : 106 cm
Il n'a jamais fumé

Son traitement actuel se limite à 3 cp Metformine 1000mg/j

L'examen clinique est normal, la pression artérielle que vous mesurez après 10 minutes de repos est à 138/84 mmHg

Il vous apporte un bilan biologique récent réalisé à jeun:

Glycémie à jeun : 1,05 g/l

HbA_{1c} 6,7%

Cholestérol total : 2,1 g/l

LDL-cholestérol : 1,4 g/l

HDL-cholestérol : 0,34 g/l

Triglycéridémie : 1,66 g/l

Micro-albuminurie : 60 mg/24h

Objectif d'HbA_{1c} en monothérapie

Tableau 3 : Escalade thérapeutique dans le diabète de type 2

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA _{1c} > 6 %	Etape 1 Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA _{1c} < 6 %
<i>Si malgré étape 1</i> HbA _{1c} > 6% (à la phase précoce du diabète) <i>Si malgré étape 1,</i> HbA _{1c} > 6,5%	Etape 2 MONOTHERAPIE+MHD : Metformine voire IAG MONOTHERAPIE au choix + MHD Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	maintenir l'HbA _{1c} < 6,5 %
Si malgré étape 2, HbA _{1c} > 6,5 %	Etape 3 BITHERAPIE + MHD	ramener l'HbA _{1c} < 6,5 %
Si malgré étape 3, HbA _{1c} > 7 %	Etape 4 TRITHERAPIE + MHD ou INSULINE ± ADO + MHD	ramener l'HbA _{1c} < 7 %
Si malgré étape 4, HbA _{1c} > 8 %	INSULINE ± ADO + MHD Etape 5 INSULINE FRACTIONNEE + MHD	ramener l'HbA _{1c} < 7 %

Bithérapie « classique » proposée par l'HAS

Etape 3
Bithérapie + MHD
hiérarchisé selon le
rapport bénéfice/risque

- **Metformine + insulinosécréteurs en 1^{ère} intention:**
hyperglycémie plus marquée et patient à risque
hypoglycémique plus faible
- **Metformine + glitazone :** si obésité androïde mais
moindre recul pour évaluer le rapport bénéfice/risque
- **Insulinosécréteurs + glitazone** si intolérance ou
Contre-Indication de la metformine
- **Metformine + IAG**
- **Insulinosécréteurs + IAG :** si glycémie post-prandiale
élevée mais moindre efficacité

Quel(s) traitement(s) anti-diabétique(s) proposez-vous?

- 1 Pas de modification
- 2 Diminution de la posologie de la Metformine
- 3 Majoration des mesures hygiéno-diététiques
- 4 Ajout d'un Sulfamide hypoglycémiant
- 5 Augmentation de la posologie de la Metformine
- 6 Inhibiteur de la DDP-4
- 7 Remplacer Metformine par Janumet
- 8 Inhibiteur de l'alpha-glucosidase
- 9 Glitazone

Quel(s) traitement(s) anti-diabétique(s) proposez-vous?

- ① Pas de modification
- ② Diminution de la posologie de la Metformine
- ③ Majoration des mesures hygiéno-diététiques
- ④ Ajout d'un Sulfamide hypoglycémiant
- ⑤ Augmentation de la posologie de la Metformine
- ⑥ Inhibiteur de la DDP-4
- ⑦ Remplacer Metformine par Janumet
- ⑧ Inhibiteur de l'alpha-glucosidase
- ⑨ Glitazone

Le 10 janvier 2006 Monsieur P vient vous voir en consultation pour renouveler son ordonnance. Il a 66 ans, vit seul, est illettré. Vous ne lui connaissez aucun antécédent particulier, mise à part un tabagisme actif et une obésité (Poids : 98 kg ; IMC : 31 ; TT : 104 cm).

Il vous apprend qu'il a été hospitalisé pour un **syndrome coronarien aigu** 6 mois auparavant. Le Cardiologue avait alors conclu à un SCA tropo + ST+ à fraction d'éjection conservée.

Son traitement prescrit dans les suites de son hospitalisation en Cardiologie comporte : une bithérapie anti-agrégante plaquettaire, un IEC et une Statine. Il n'a pas d'autre traitement.

Son bilan biologique montre :

Glycémie à jeun : 1,36 g/l (7,5mmol/l), Créatininémie : 66 µmol/l,
LDL : 0,98 g/l, HDL : 0,44 g/l, TG : 1,45 g/l.

Vous mettez en place les mesures hygiéno-diététiques chez Monsieur P. qui revient vous voir 3 mois plus tard avec un résultat d'HbA_{1c} à 8 %.

Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

- 1 Poursuite des mesures hygiéno-diététiques
- 2 Sulfamide hypoglycémiant
- 3 Metformine
- 4 Inhibiteur de l'alpha-glucosidase
- 5 Insuline
- 6 Inhibiteur de la DPP-4

Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

- ➊ Poursuite des mesures hygiéno-diététiques
- ➋ Sulfamide hypoglycémiant
- ➌ Metformine
- ➍ Inhibiteur de l'alpha-glucosidase
- ➎ Insuline
- ➏ Inhibiteur de la DPP-4

➔ Prescription de Metformine en 1^{ère} intention

- Traitement de 1^{ère} intention, quel que soit le niveau d'IMC (Traitement médicamenteux du diabète de type 2, HAS 2006).
- Absence d'insuffisance cardiaque (SCA à fonction ventriculaire gauche conservée) ou rénale contre indiquant ce traitement.

Étape 2 : monothérapie orale

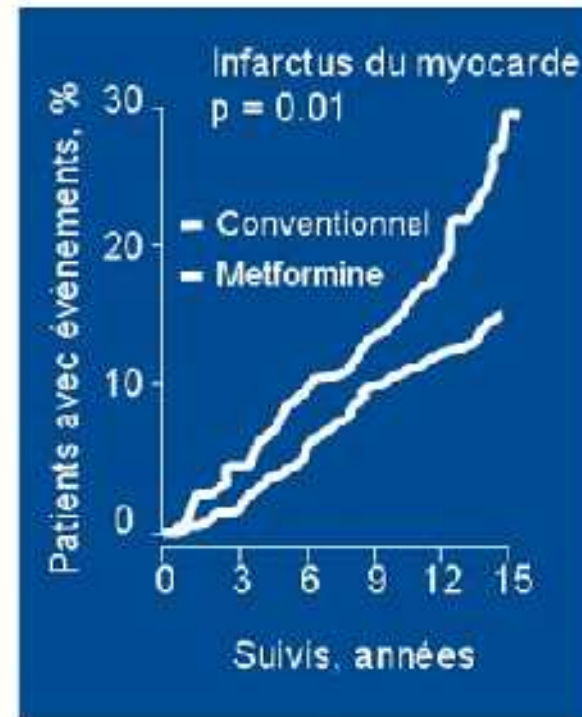
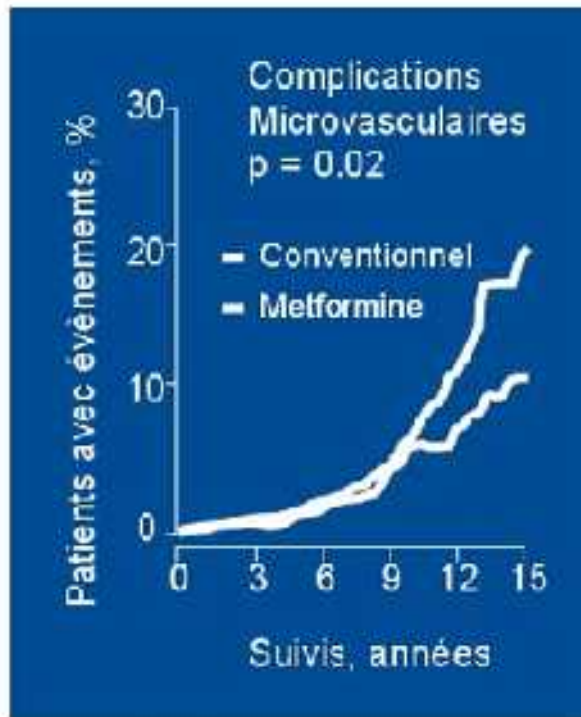
Les antidiabétiques oraux de 1^{ère} intention

	+	-
La Metformine	<ul style="list-style-type: none">- Réduction de l'hyperglycémie quelle que soient le poids, l'âge ou l'ancienneté du diabète- Réduction des complications microangiopathiques et macroangiopathiques- Réduction de la mortalité cardiovasculaire en monothérapie- N'induit pas d'hypoglycémie	Effets indésirables digestifs*
Insulinosécréteurs Les Sulfamides hypoglycémisants Les Glinides	<ul style="list-style-type: none">- Réduction de l'hyperglycémie qu'il y ait surpoids ou non- Réduction des complications microangiopathiques oculaires et rénales pour certaines molécules- Insulinosécréteur d'action plus courte et plus rapide	Hypoglycémies** Hypoglycémies**
Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase intestinale <i>Si intolérance à la Metformine</i>	<ul style="list-style-type: none">- Ralentissent l'absorption intestinale des glucides alimentaires complexes : principalement actifs sur les glycémies post-prandiales- N'induisent pas d'hypoglycémie	Effets indésirables digestifs*

* Prévention par escalade lentement progressive des doses

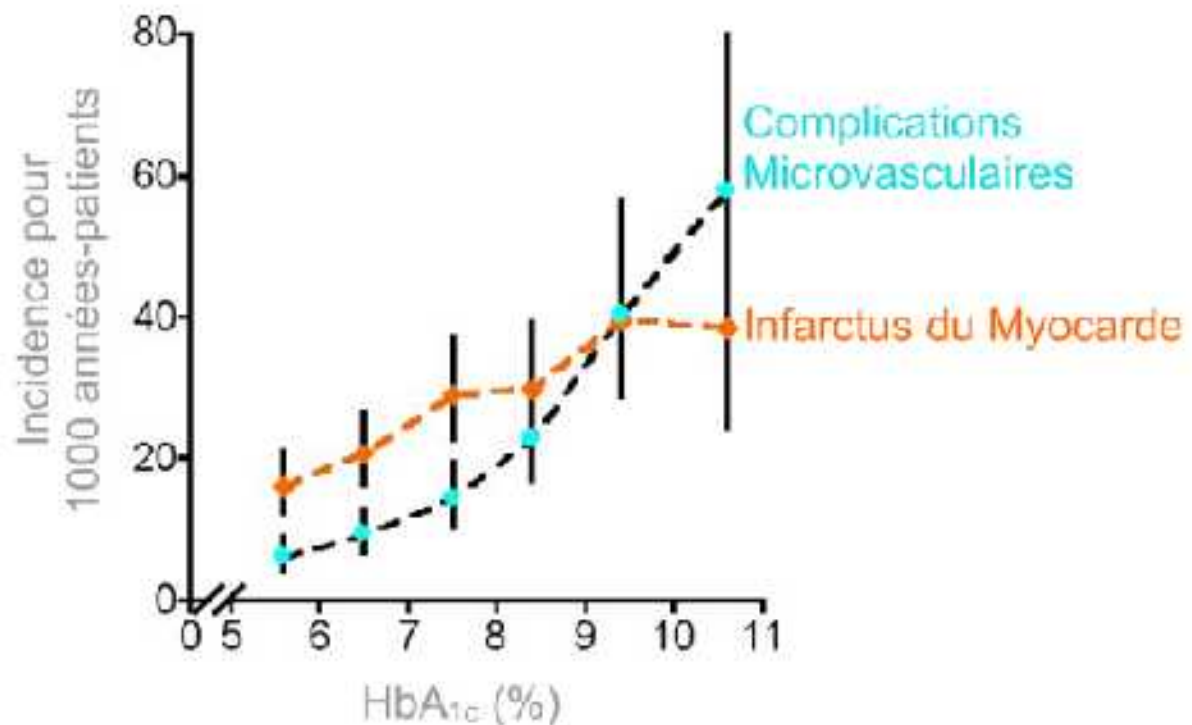
** Intérêt de l'auto-surveillance glycémique

Metformine : réduction des complications micro et macrovasculaires



1704 diabétiques en surpoids

Relation entre HbA_{1c}, Infarctus du Myocarde et Complications Micro-vasculaires



UKPDS 35. *BMJ* 2000; 321: 405-12

4 mois plus tard, Monsieur P revient vous voir.

Il a continué à bien suivre les mesures hygiéno-diététiques. Il a perdu 3 kg.

Il est traité par Metformine en plus de son traitement habituel.

Son bilan biologique montre cette fois une HbA_{1c} à 7,1 %

Objectif d'HbA_{1c} en monothérapie

Tableau 3 : Escalade thérapeutique dans le diabète de type 2

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA _{1c} > 6 %	Etape 1 Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA _{1c} < 6 %
<i>Si malgré étape 1</i> HbA _{1c} > 6% (à la phase précoce du diabète) <i>Si malgré étape 1,</i> HbA _{1c} > 6,5%	Etape 2 MONOTHERAPIE+MHD : Metformine voire IAG MONOTHERAPIE au choix + MHD Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	maintenir l'HbA _{1c} < 6.5 %
Si malgré étape 2, HbA _{1c} > 6.5 %	Etape 3 BITHERAPIE + MHD	ramener l'HbA _{1c} < 6.5 %
Si malgré étape 3, HbA _{1c} > 7 %	Etape 4 TRITHERAPIE + MHD ou INSULINE ± ADO + MHD 	ramener l'HbA _{1c} < 7 %
Si malgré étape 4, HbA _{1c} > 8 %	Etape 5 INSULINE ± ADO + MHD ou INSULINE FRACTIONNEE + MHD	ramener l'HbA _{1c} < 7 %

HAS 2006

Si malgré une monothérapie à dose maximale l'HbA_{1c} est > à 6,5%, bithérapies proposées :

- metformine + insulinosécréteur
- metformine + Glitazone
- metformine + inhibiteur de l'alpha-glucosidase

(si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA_{1c} que les autres associations)

Que proposez-vous ?

- 1 Arrêt de la Metformine
- 2 Ajout d'un Sulfamide hypoglycémiant
- 3 Ajout d'un inhibiteur de la DPP-4
- 4 Pas de modification thérapeutique
- 5 Remplacement de la Metformine par un Sulfamide hypoglycémiant
- 6 Ajout d'une Glitazone
- 7 Inhibiteur de l'alpha-glucosidase
- 8 Remplacement de la metformine par Janumet

Que proposez-vous ?

- 1 Arrêt de la Metformine
- 2 Ajout d'un Sulfamide hypoglycémiant
- 3 Ajout d'un inhibiteur de la DPP-4
- 4 Pas de modification thérapeutique
- 5 Remplacement de la Metformine par un Sulfamide hypoglycémiant
- 6 Ajout d'une Glitazone
- 7 Inhibiteur de l'alpha-glucosidase
- 8 Remplacement de la metformine par Janumet

Bithérapies orales

	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Glitazones	<ul style="list-style-type: none"> ● Amélioration du pronostic cardiovasculaire de la Pioglitazone chez des patients à haut risque CV *(étude pro-active) ● N'induit pas d'hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Augmentation du risque d'insuffisance cardiaque ● Prise de poids
Insulinosécréteurs Les Sulfamides hypoglycémiants	<ul style="list-style-type: none"> ● Amélioration du pronostic micro ** ● Moindre coût 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypoglycémies
Les Glinides	<ul style="list-style-type: none"> ● Insulinosécréteurs d'action plus courte et plus rapide [moins d'hypoglycémies] 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypoglycémies
Les Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase intestinale	<ul style="list-style-type: none"> ● principalement actifs sur les glycémies post-prandiales ● Pas d'hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Effets indésirables digestifs ● Efficacité moindre
Les inhibiteurs de la DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> ● Bonne tolérance ● N'induisent pas d'hypoglycémie ● Effet neutre sur le poids 	<ul style="list-style-type: none"> ● Moindre recul

* Etude proactive : Dormandy JA et al. Lancet. 2005 Oct 8;365(9493):1279-89.

** UKPDS 80. N Eng J Med 2008; 359

Monsieur P. revient vous voir en **avril 2008** et vous apporte un bilan biologique prescrit par son Cardiologue qui lui explique depuis environ 2 ans que "ses reins se fatiguent de plus en plus" et qui lui a demandé de reprendre un suivi médical régulier par son médecin traitant.

Il pèse toujours 98 kg et son traitement antidiabétique est celui que vous lui aviez prescrit associant Metformine à un Sulfamide hypoglycémiant qu'il prend en 1 prise.

En effet, les résultats qu'il vous apporte sont les suivants :

Créatininémie : 150 μ mol/l

Kaliémie : 4,9 mmol/l

Natrémie : 139 mmol/l

HbA_{1c}: 6,9 %

Clairance (Cockcroft) : 52,13 ml/min

Que décidez-vous sur le plan thérapeutique ?

- 1 Pas de modification
- 2 Arrêt de la metformine
- 3 Arrêt du Sulfamide hypoglycémiant
- 4 Envisager la prescription d'un inhibiteur de la DPP-4
- 5 Envisager la prescription d'un Glinide
- 6 Envisager la prescription d'une Glitazone

Que décidez-vous sur le plan thérapeutique ?

- ① Pas de modification
- ② Arrêt de la metformine
- ③ Arrêt du Sulfamide hypoglycémiant
- ④ Envisager la prescription d'un inhibiteur de la DPP-4
- ⑤ Envisager la prescription d'un Glinide
- ⑥ Envisager la prescription d'une Glitazone

Définitions insuffisance rénale ANAES 2002

Classification proposée de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73m ²)
1	Maladie rénale chronique [*] avec DFG ≥ 60	≥ 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou [†] traitement de suppléance (dialyse ou transplantation)

^{*}anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

[†] Les recommandations de l'ANAES de 1996 : « indications de l'épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale chronique » sont ici rappelées : « le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit, habituellement lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté ».

Metformine et insuffisance rénale

- Excrétion inchangée dans les urines
- Majoration du risque d'acidose lactique
- A éviter au stade 2 (clairance entre 30 et 59 ml/min/1,73m²), contre indiquée aux stades 3 et 4 (< 30 ml/min/1,73m²)

Sulfamides hypoglycémiants et insuffisance rénale

- **Glyburide et Glimépiride (Amarel[®], Glimepiride[®]) :**
métabolisme hépatique, métabolites actifs qui s'accumulent en cas d'insuffisance rénale
 - ➔ RISQUE d'hypoglycémie acrué
 - ➔ à éviter à partir du stade 2 (clairance entre 30 et 59 ml/min/ 1,73m²),
(glyburide) dose initiale faible et titrer prudemment (glipizide)
- **Glipizide (Glibenese[®], Glipizide[®], Minidiab[®], Ozidia[®]) :**
métabolisme hépatique en métabolites inactifs, T $\frac{1}{2}$ non modifiée en cas d'insuffisance rénale
 - ➔ risque d'hypoglycémie moindre
 - ➔ dose initiale faible et titrer prudemment

Glinide et insuffisance rénale

- Répaglinide (Novonorm®) :

Métabolisme hépatique, métabolites inactifs.

Pas de sur-risque d'hypoglycémie chez l'insuffisant rénal, titration prudente nécessaire, pas d'étude en cas de $Cl < 20$ ml/min

Thiazolidinediones et insuffisance rénale

- Métabolisme hépatique en métabolites peu actifs
- Pas d'adaptation des doses nécessaire en cas d'insuffisance rénale
- Augmentation du RCV (Rosiglitazone)

Effet incrétine et insuffisance rénale

- **Sitagliptine** : excrétion urinaire inchangée
 - Pas d'adaptation posologique (100 mg/j) pour une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/mn (RCP Januvia)
 - Adapter les doses à partir d'une clairance entre 30 et 50ml/min/1,73m² : 50 mg/j (dosage non disponible en France)
 - Adapter les doses à partir du stade 3 (< 30 ml/min/1,73m²) : 25 mg/j (dosage non disponible en France)
- **Exenatide** : élimination rénale
- Pas d'adaptation au stade 2, ne pas utiliser au delà.

Informations scientifiques et pharmaceutiques 2008-2009

Justification

- Les incrétines, nouvelle classe thérapeutique
- Les informations scientifiques
 - Meta-analyses
 - Extension des « vieilles études » UKPDS et STENO
 - Etudes d'interventions agressives
ACCORD – ADVANCE - VADIT

Consensus d'experts alsaciens sur la prise en charge du diabète de type 2

- **Justification et mode d'emploi**
- **Les règles de base**
- **Quelle stratégie pour quel objectif ?**

La composition du groupe

- **Médecins**

**Drs Chabrier, Cherfan, Chinaud, Gerson, Millot,
Pinget**

- **Diététiciens**

Mmes Levy et Wertemberg

- **Spécialistes en activité physique**

Mr Jilger

Justification et mode d'emploi

Justification

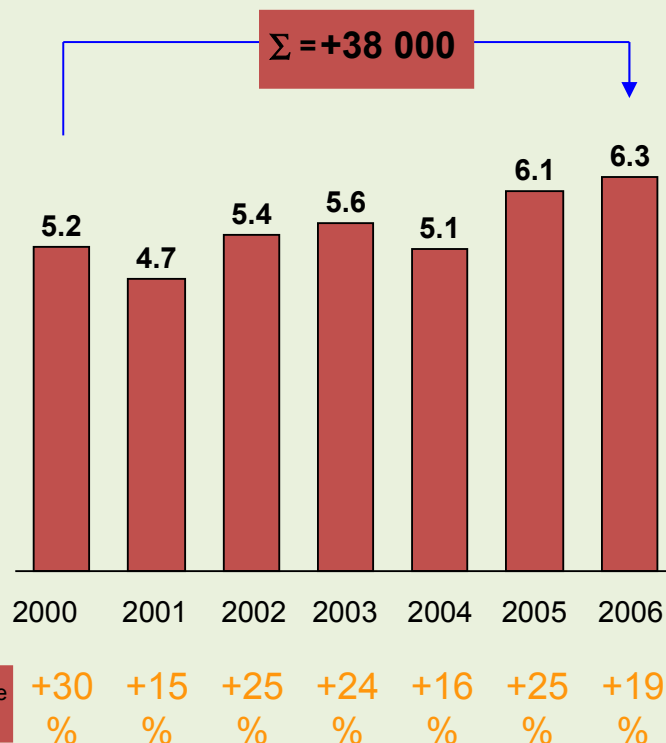
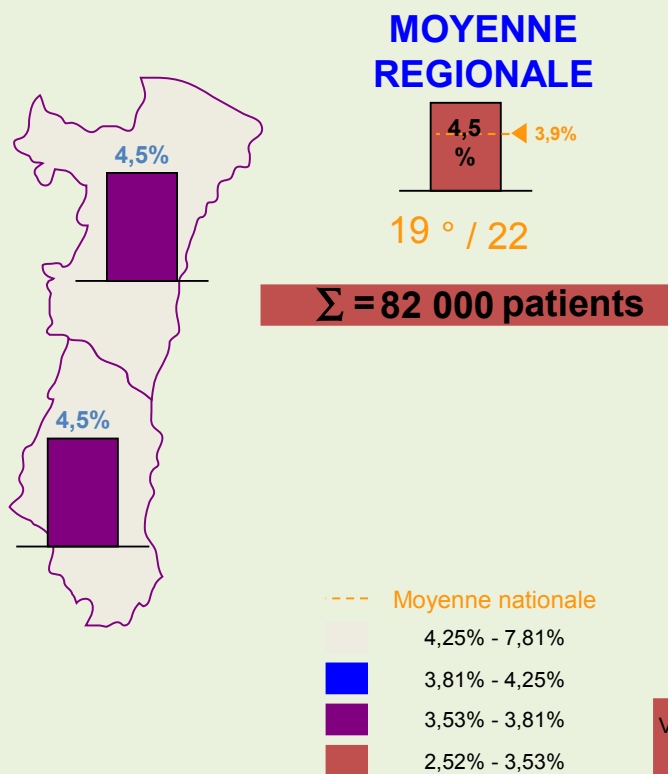
- **Données épidémiologiques**
 - **Prévalence et incidence**
 - **Spécificité alsacienne**
 - **Obésité**
 - **Risque cardiovasculaire**
 - **Risque rénal**
 - **Discordance entre RECOS 2006 et actualités scientifiques et pharmaceutiques 2008/2009**

Avec une prévalence moyenne de 4,5%, la région accueille 82 000 patients diabétiques de type II

Données épidémiologiques sur le diabète de type II au niveau régional

Taux de prévalence par département [2007 ; %]

Personnes admises en ALD-diabète [2000 - 2006 ; nb 1000 personnes]

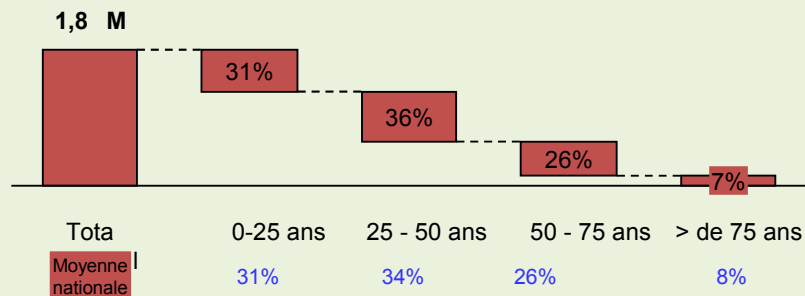


La région est fortement exposée à un facteur prédisposant au diabète de type II : l'obésité

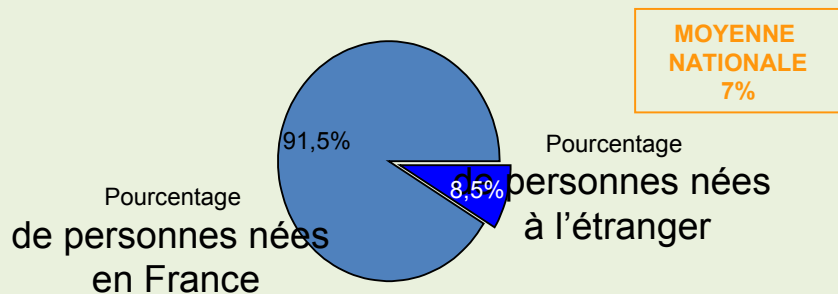
Facteurs de prédisposition

AGE

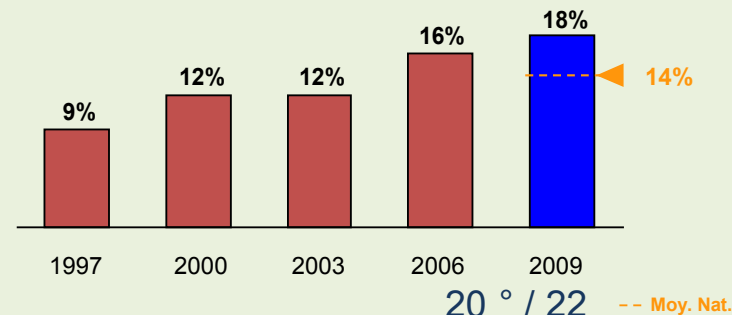
Répartition de la population par classe d'âge [2007 ; %]



ORIGINE – Répartition de la population par origine [1999 ; % de la population]

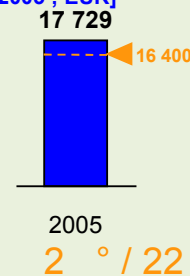


RÉGIME HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUE – Évolution de l'obésité¹⁾ [2009 ; %]

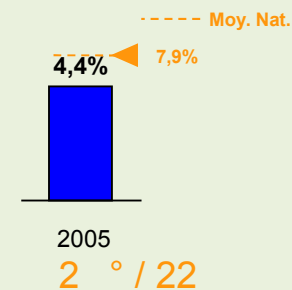


REVENU – Médiane du niveau de vie & taux de pauvreté de plus de 65 ans

Médiane du niveau de vie [2005 ; EUR]



PAUVRETÉ DES > 65 ANS [2005 ; %]

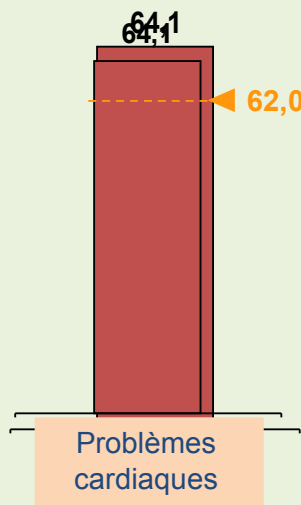


1) Indices de Masse Corporelle > 30 kg / m²

Le principal facteur aggravant de la région est l'hypertension artérielle

Facteurs aggravants

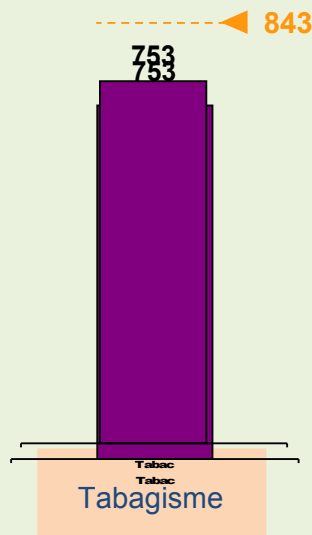
PB CARDIO.¹⁾ – Mortalité
[2007 ; nb de décès pour 100 000 pers.]



Classement national

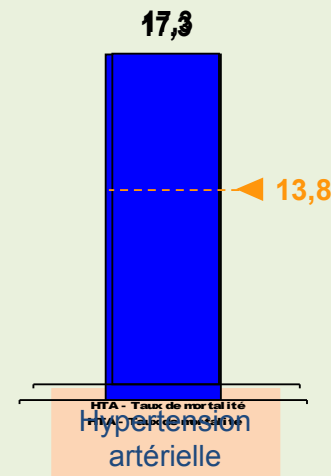
8 / 22

TABAGISME – Ventes
[2007 ; nb de cigarettes vendues / hab.]



5 / 22

Hypertension artérielle – Mortalité
[2007 ; nb de décès pour 100 000 pers.]



18 / 22

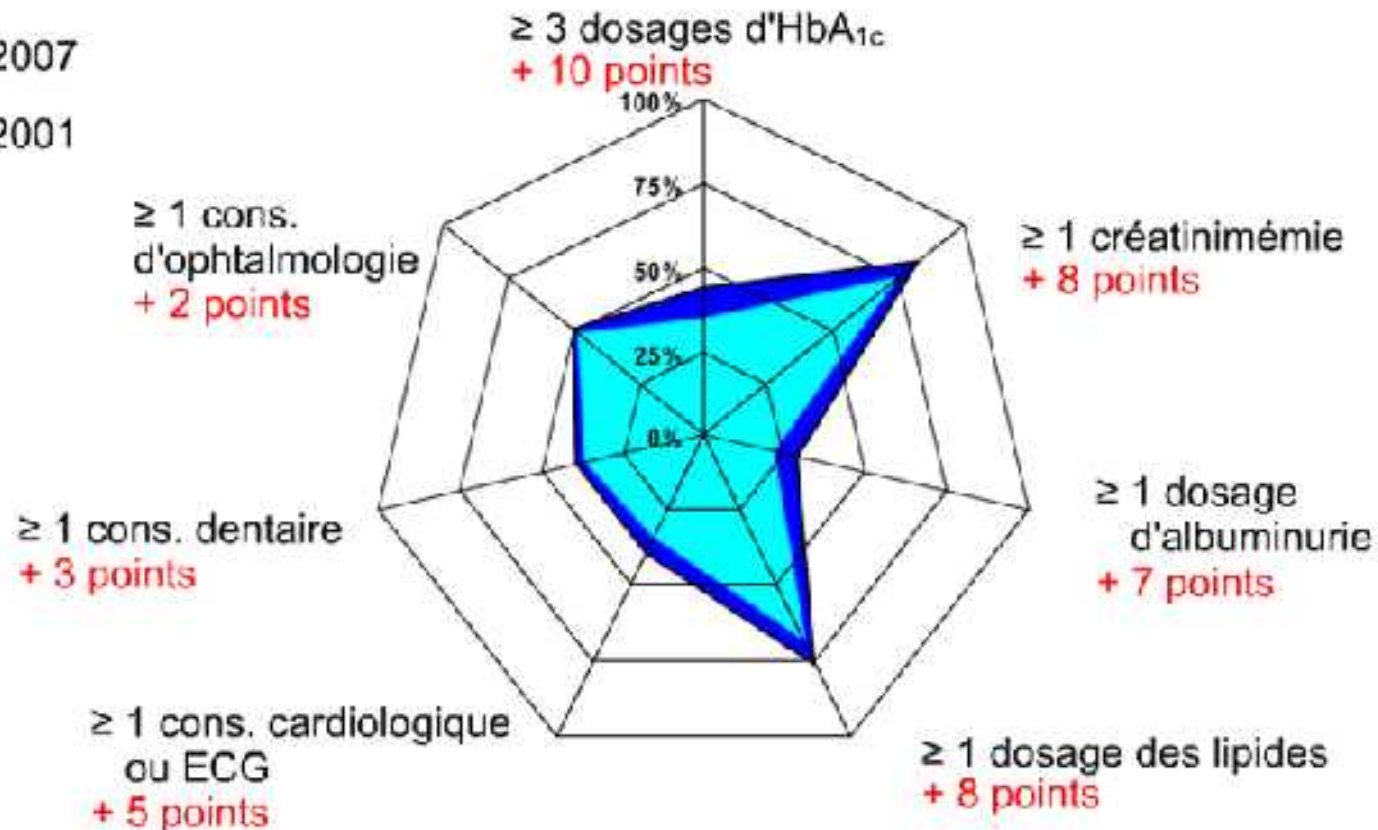
1) Cardiopathies ischémiques

----- moyenne nationale

Diabète de type 2

Evolution 2001 - 2007 de la qualité du suivi des actes recommandés sur 1 an
(dosages en libéral : sous estimation)

■ 2007
■ 2001



Données brutes : base consommation - France métropolitaine

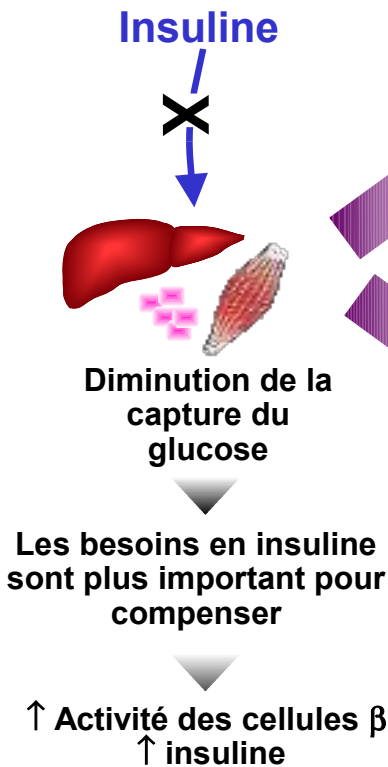
DT2. Dysfonctions des cellules α et β pancréatiques

Facteurs d'environnement et mode de vie

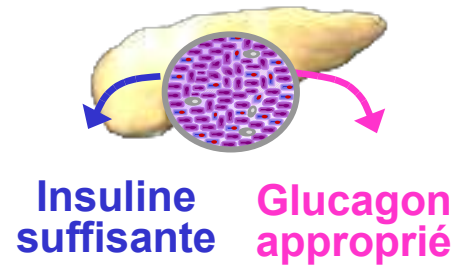
Sédentarité
Alimentation
Prise de poids



Insulinorésistance

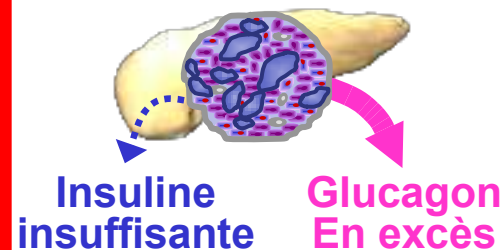


Fonction normale des cellules α et β pancréatiques



Pancréas normal
=
Glycémie normale

Dysfonction des cellules α et β pancréatiques

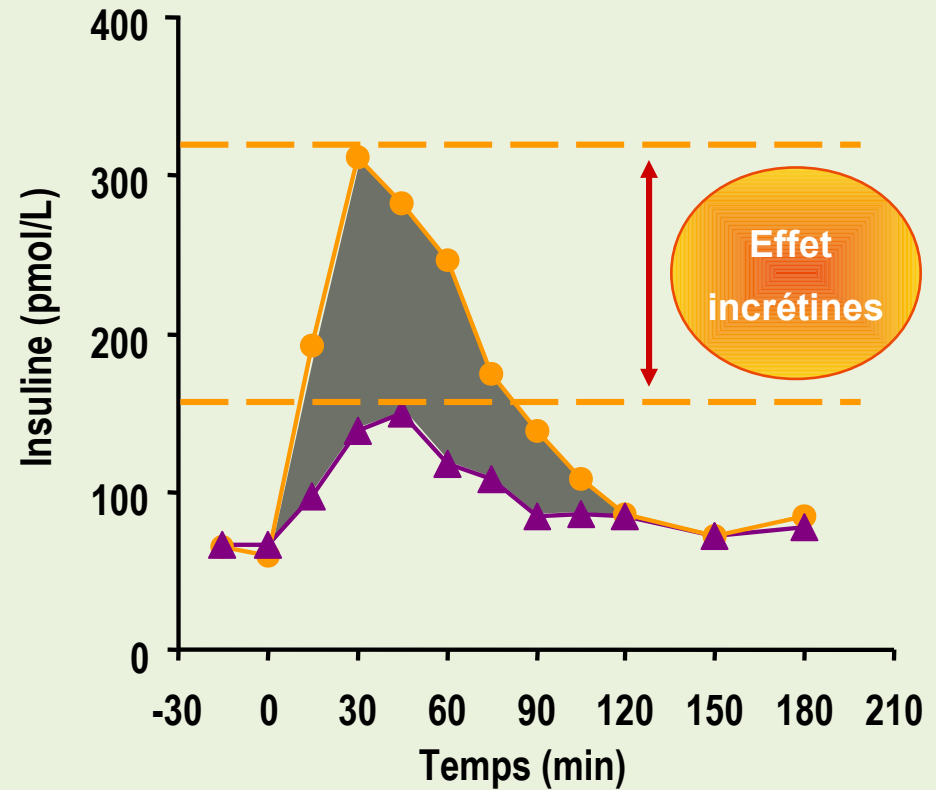
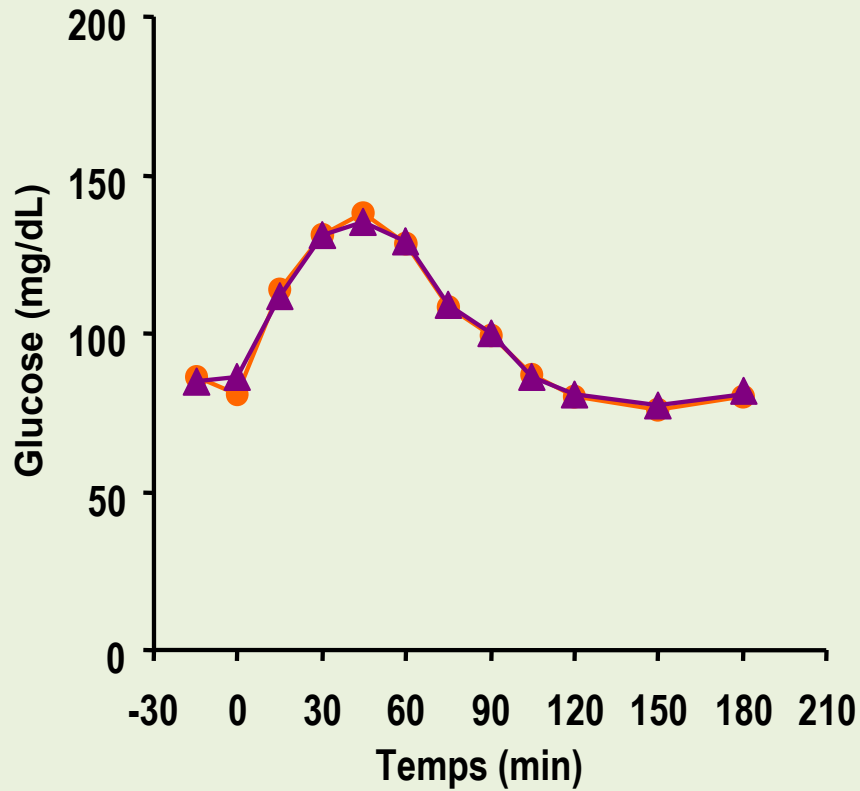


Pancreas anormal
=
Altération de la tolérance glucidique
Avec progression
Diabète type 2

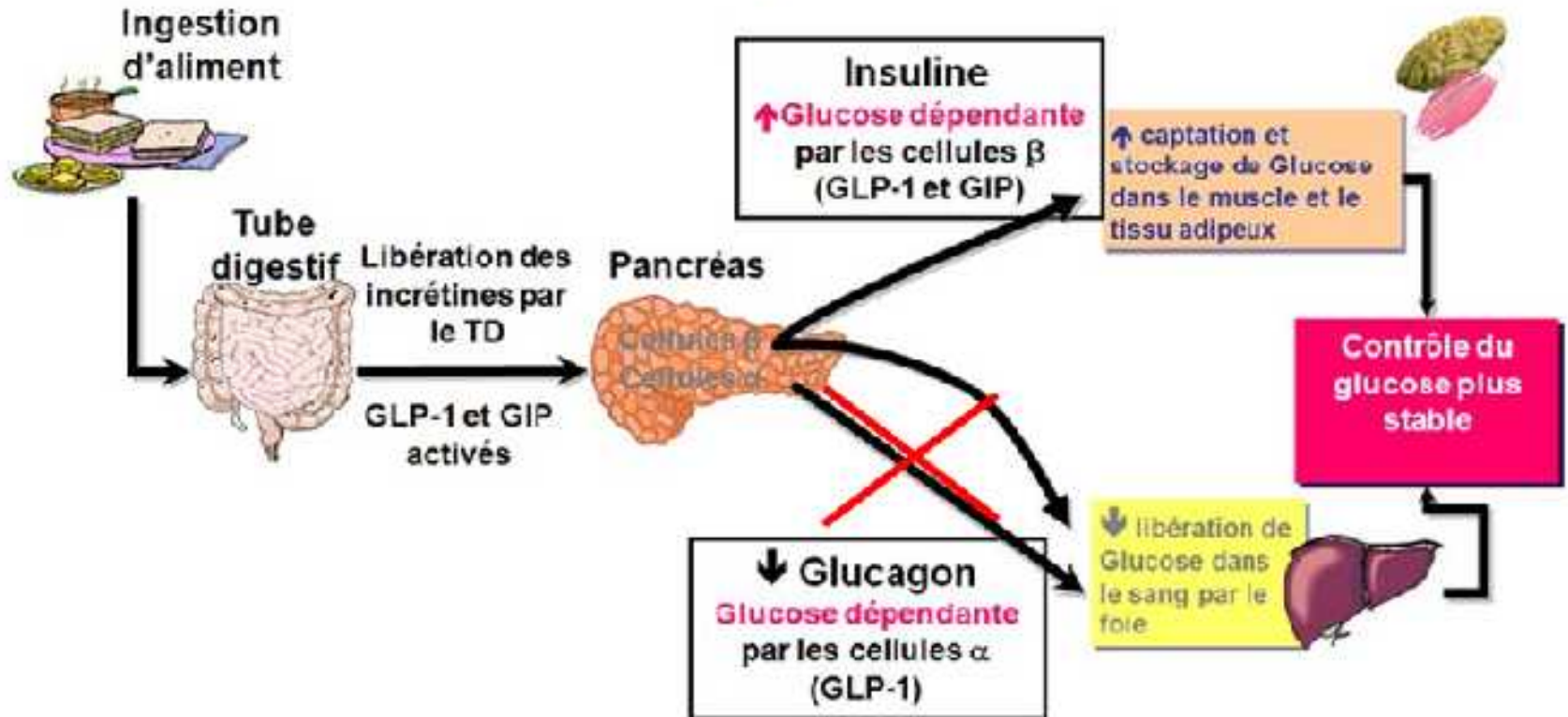
L'effet incrétine est l'amplification de l'insulinosécrétion après glucose par voie orale

—●— Oral —▲— IV

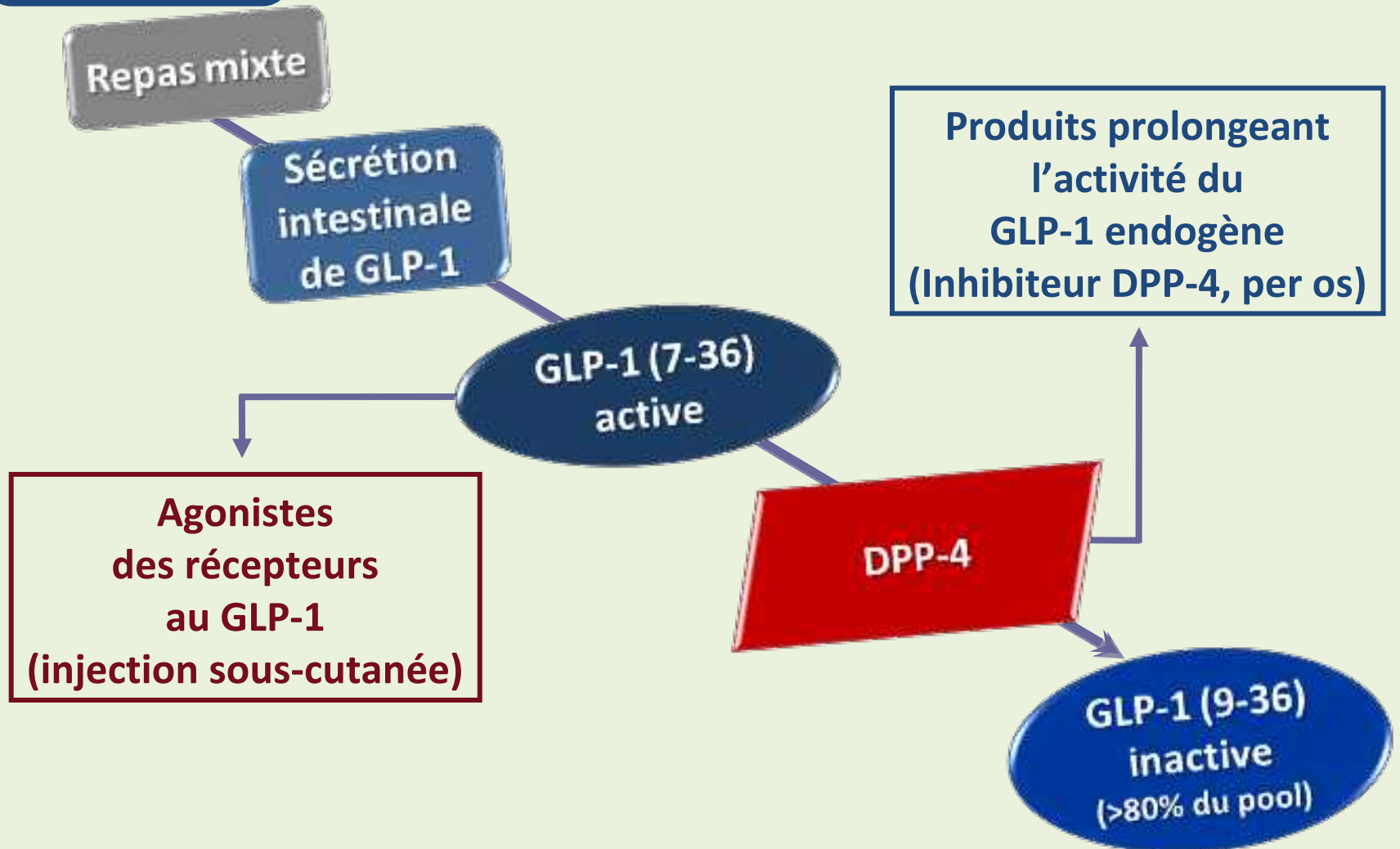
N = 8 sujets sains



Régulation de l'homéostasie du glucose par les incrétines (GLP-1 et GIP); effets sur la fonction des cellules des îlots de Langerhans



Thérapeutiques utilisant les propriétés du GLP-1



Les règles de base

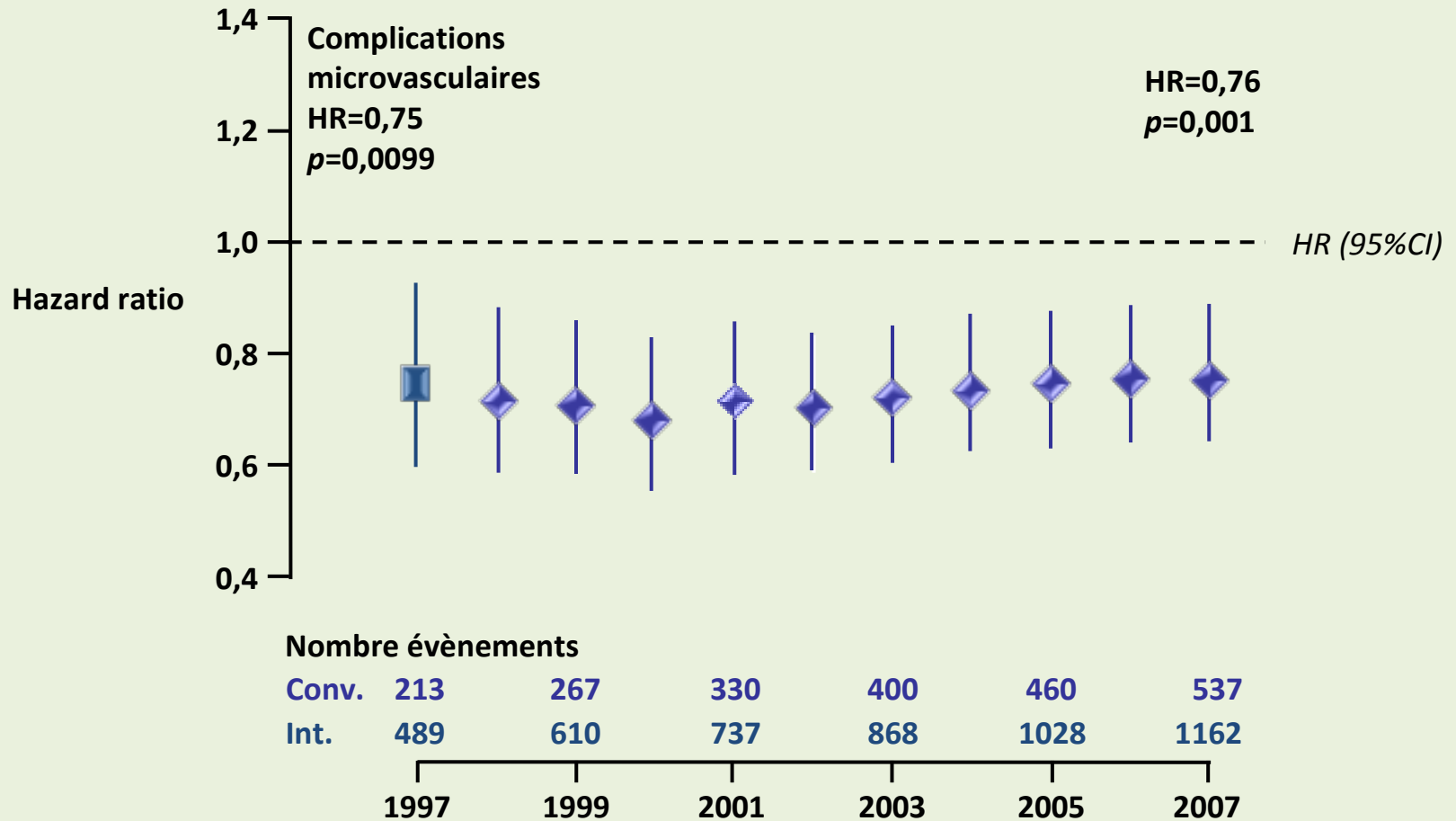
- **La mémoire (hyper) glycémique**
 - **Extension de la DCCT (EVIC)**
 - **Extension de l'UKPDS**

**Impact du bon contrôle glycémique sur la
prévention des événements cardiovasculaires
EVIDENT mais RETARDE**

UKPDS à 10 ans : complications microvasculaires

(Photocoagulation, hémorragies du vitré, insuffisance rénale)

Sulfamides ou Insuline vs Conventionnel



Effet à long terme d'un contrôle glycémique strict précoce

Après 8,5 ans de suivi

Critères d'évaluation		1997	2007
Evénements liés au diabète	RRR :	12%	9%
	P :	0,029	0,040
Microangiopathie	RRR :	25%	24%
	P :	0,0099	0,001
Infarctus du myocarde	RRR :	16%	15%
	P :	0,052	0,014
Mortalité toute cause	RRR :	6%	13%
	P :	0,44	0,007

RRR = Réduction du Risque Relatif, P = Log Rank

R.Ho man and al NEJM 2008; 359 : 1577-1589

Héritage à 20 ans d'un bon contrôle de l'HbA_{1c}

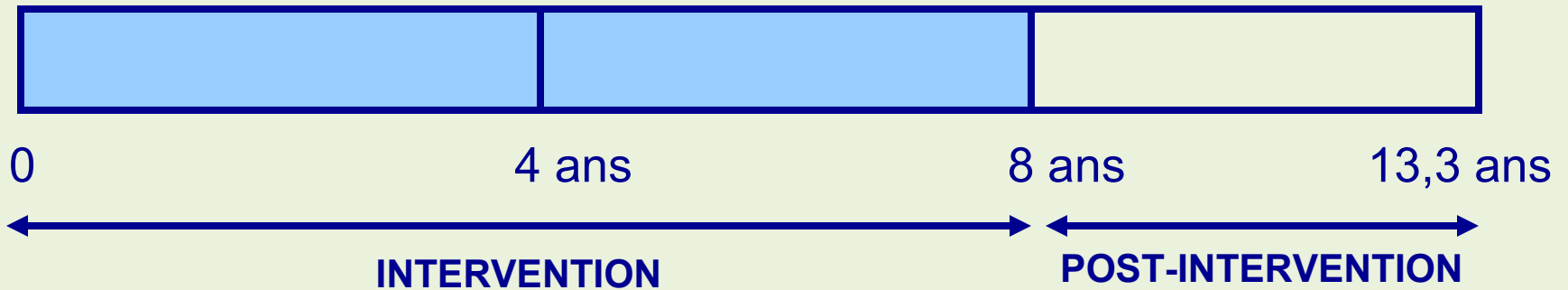
Suivi médian 8,5 ans après la phase randomisée

		1997	2007
Infarctus du myocarde fatal et non fatal + Mort subite	RR	16%	15%
	<i>p</i>	0,052	0,014
Décès toutes causes	RR	6%	13%
	<i>p</i>	0,44	0,007

RRR = Réduction du Risque Relatif, *p* = Log Rank

STENO II : Méthodologie généralisée

ADVANCE



2 groupes (selon recos)

- *Conventionnel : de l'époque*
- *Intensif : aujourd'hui*

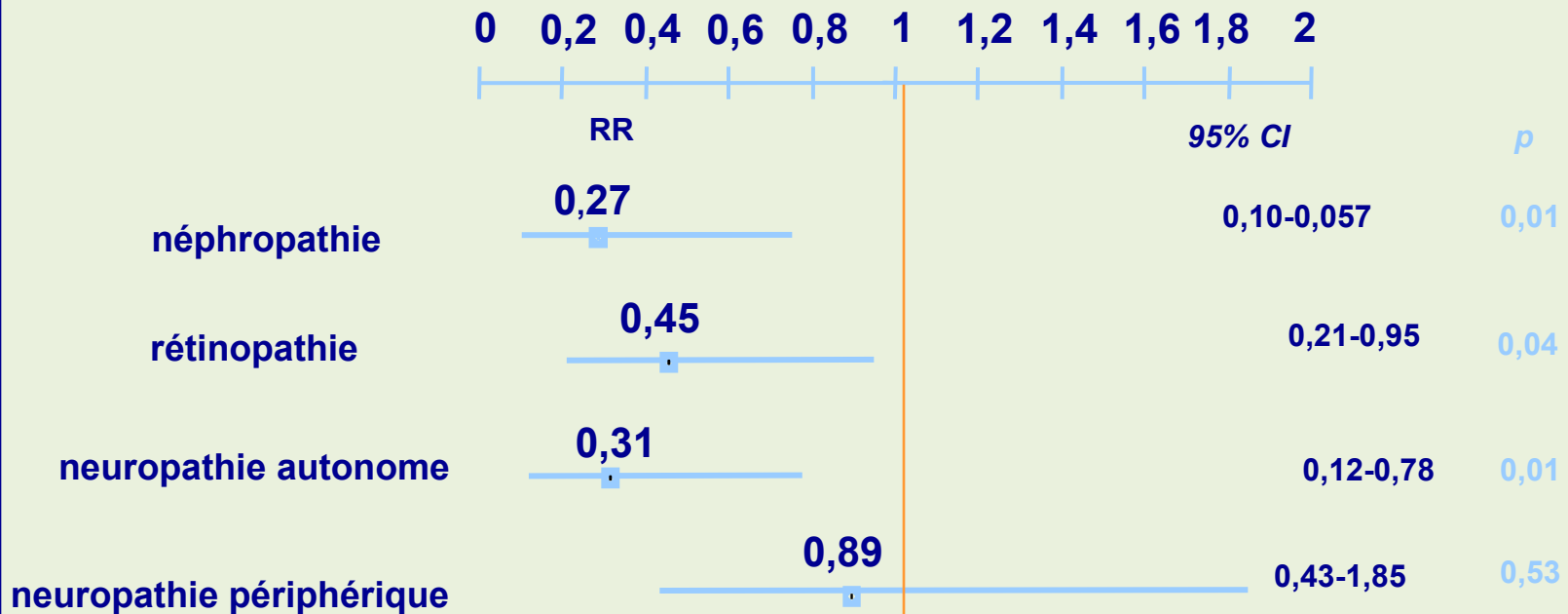
EDUCATION
THERAPEUTIQUE

Diabète et risque cardiovasculaire

ADVANCE

STENO 2 : Analyse à 4 ans

Critère principal : *développement et/ou progression des complications microvasculaires*



En faveur du traitement intensif

En faveur du traitement conventionnel

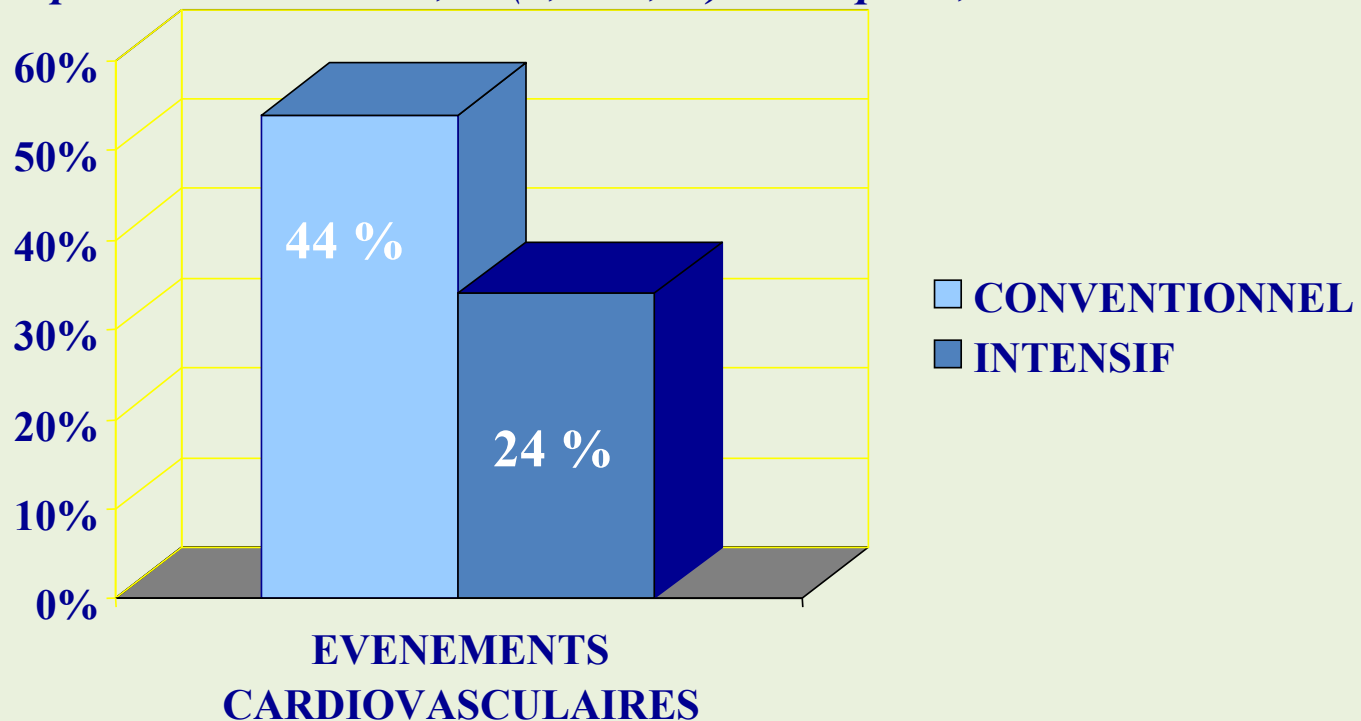
Diabète et risque cardiovasculaire

ADVANCE

Steno 2 : Analyse à 4 ans

Critère secondaire : *événements cardiovasculaires*

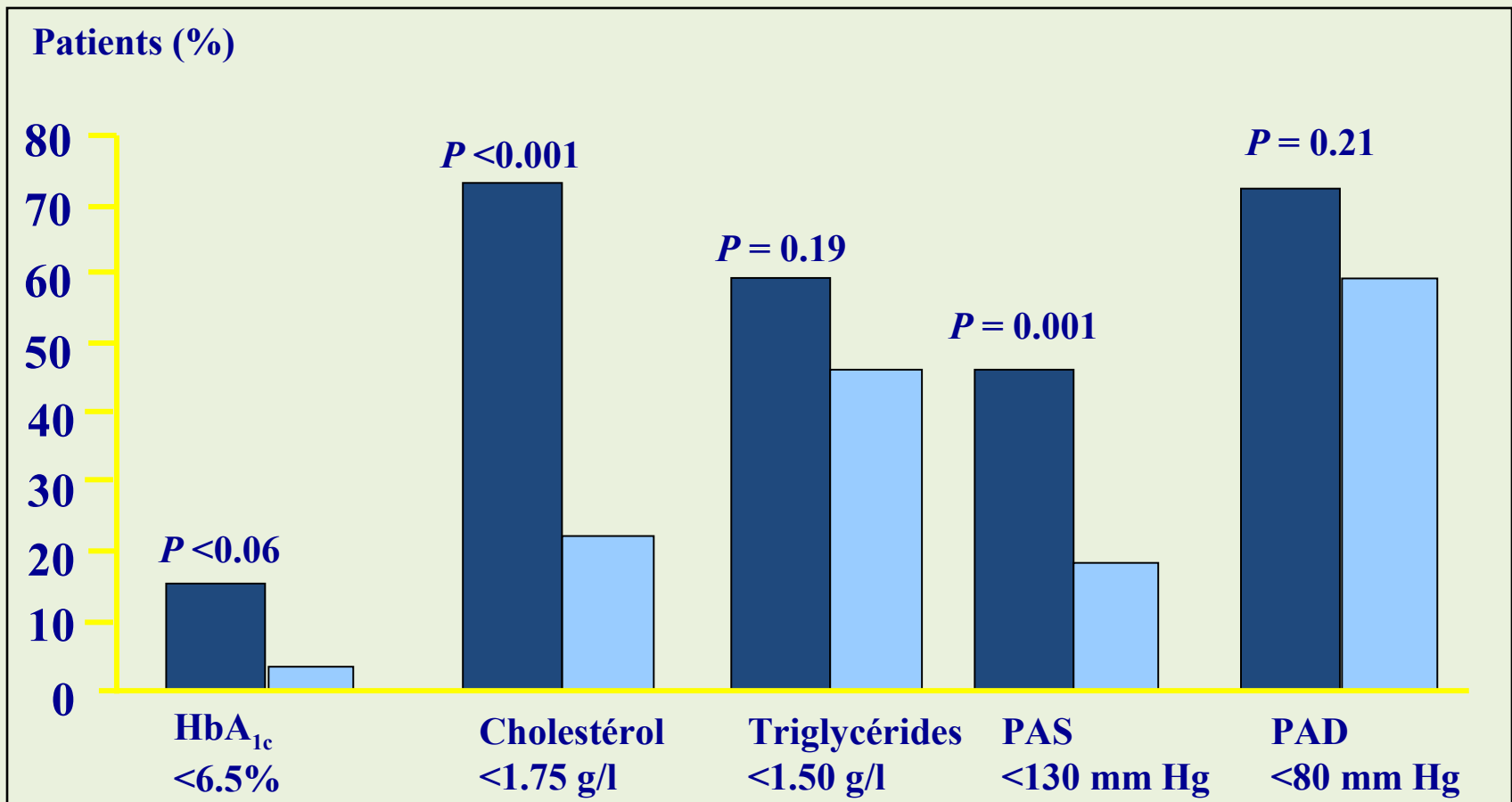
↘ du risque 55 % RR 0,45 (0,22-0,93) p = 0,03



Diabète et risque cardiovasculaire

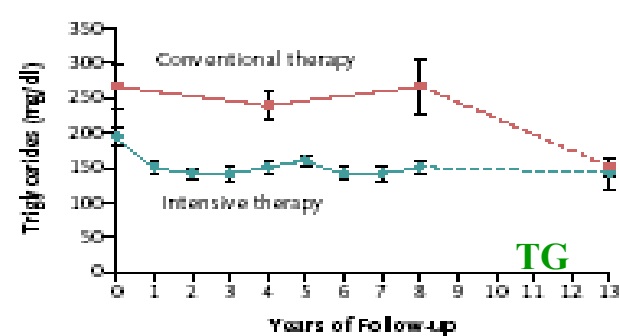
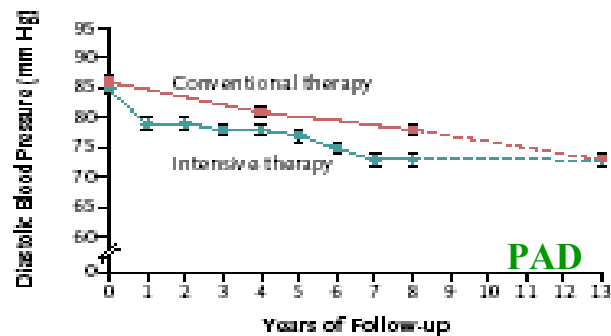
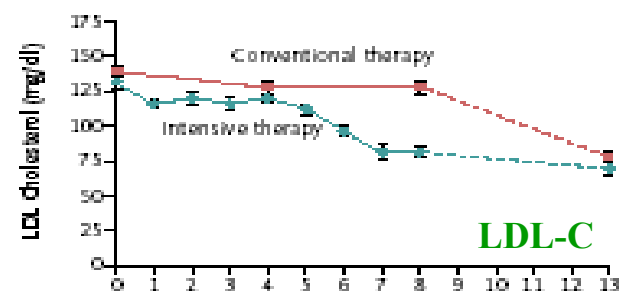
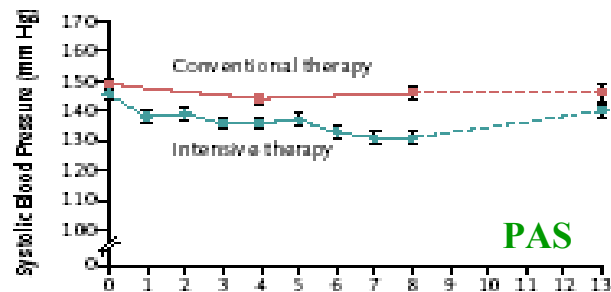
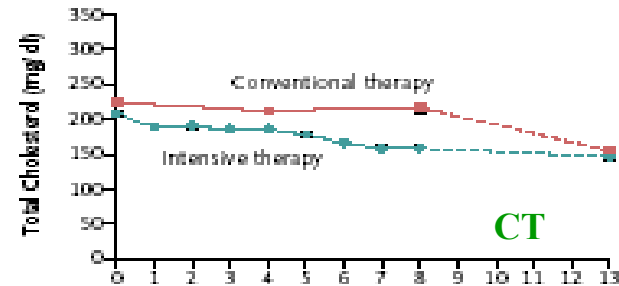
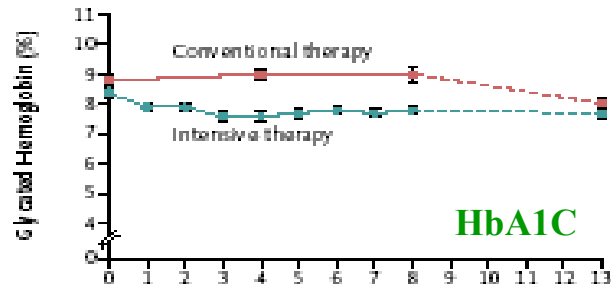
ADVANCE

Steno 2 : Pourcentage de patients ayant atteint les objectifs



STENO II : Evolution des facteurs de risque cardiovasculaire

ADVANCE

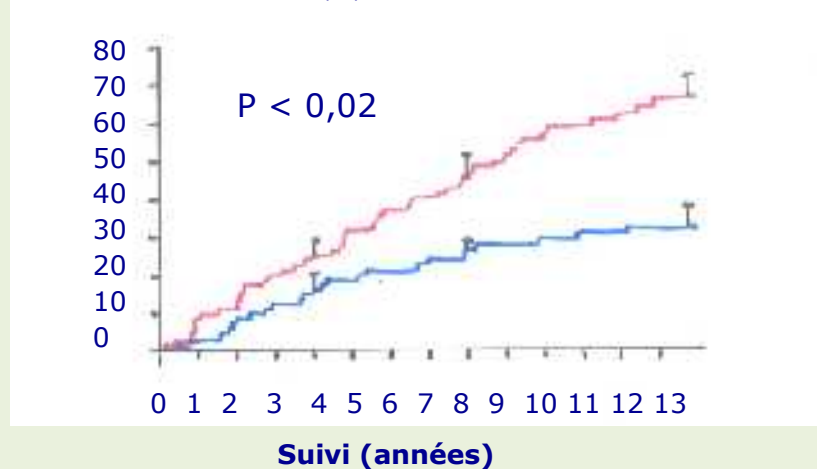


Réduction significative de la mortalité toutes causes et des événements CV

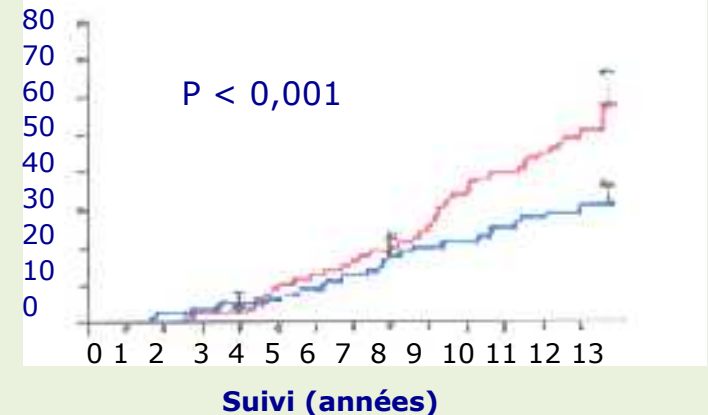
ADVANCE

— Traitement intensif
— Traitement standard

Incidence cumulée des décès (%)



Incidence cumulée de tout événement CV (%)



Décès toutes causes:

- 24 décès (30 %) dans le groupe intensif
- 40 (50 %) dans le groupe standard

➤ Réduction du risque absolu de décès de 20 %

➤ Réduction du risque absolu d'événement CV de 29 %

Caractéristiques des patients à l'inclusion

ADVANCE

	À l'inclusion		À la fin de l'étude interventionnelle (7,8 ans en moyenne)		À la fin de la période de suivi (13,3 ans en moyenne)	
	Ttt intensif n = 67	Ttt standard n = 63	Ttt intensif n = 67	Ttt standard n = 63	Ttt intensif n = 55	Ttt standard n = 38
Âge (années)	54,9	55,2	62,1	63,1	66	66,1
Durée du suivi (années)	NA	NA	7,8	7,8	13,3	13,3
HbA1c (%)	7,9	9	7,9	9	7,7	8
IMC femmes	33,8	30	33,8	30	34,7	33,4
IMC hommes	30	30,8	30	30,8	31,1	32,3
PAD	73	78	73	78	74	73
PAS	131	146	131	146	140	146
CT Total (mg/dl)	159	216	159	216	147	155

Résultats plus mitigés des interventions comportementales

ADVANCE

		BASELINE		INTERVENTION		POST-INTERVENTION	
		Convent.	Intensif	Convent.	Intensif	Convent.	Intensif
BMI (Kg/m ²)	H	30,3 ± 5,3	29,3 ± 3,6	30,8 ± 5,6	30,0 ± 4,3	30,2 ± 5,7	31,1 ± 4,8
	F	28,9 ± 3,8	31,1 ± 4,5	30,0 ± 4,4	33,8 ± 6,8	33,4 ± 4,3	34,7 ± 7,0
TT (cm)	H	107 ± 14	105 ± 10	112 ± 14	108 ± 10	110 ± 17	112 ± 11
	F	101 ± 13	100 ± 14	107 ± 11	108 ± 14	115 ± 10	112 ± 13,1
TA (mmHg)	S	146 ± 19	146 ± 11	148 ± 18	131 ± 13	146 ± 18	140 ± 14
	D	86 ± 11	85 ± 10	78 ± 10	73 ± 11	73 ± 7	74 ± 8
Fumeurs (%)		35	40	27	31	18	22
Apports caloriques % AG insaturés		2 137 17,4 ± 4,0	2 257 17,5 ± 3,4	2 111 12,7 ± 3,7	2 213 10,6 ± 3,1	1 944 12,8 ± 3,3	2 148 12,1 ± 3,4
Exercice physique (mn)		105	120	90	144	60	120

Synthèse : ACCORD, ADVANCE, VADT

ADVANCE

ACCORD, VADT, ADVANCE

3 études prospectives



un objectif principal commun (*déterminer les bénéfices d'une prise en charge intensive sur l'incidence des complications micro et macrovasculaires*) **mais des moyens différents**

Populations à haut risque CV

ADVANCE

	Caractéristiques à l'inclusion		
	ACCORD	VADT	ADVANCE
Nombre de patients randomisés (hommes)	10.251 (62 %)	1.791 (97 %)	11.140 (58 %)
Âge moyen (ans)	62,2	60	66
Taux d'HbA_{1c}- médiane (%)	8,1	9,4	7,2
Ancienneté du diabète (années)	10 (médiane)	Non indiqué	8 (moyenne)
IMC (kg/m ²)	32,2 ± 5,5	85 % > 27	28 ± 5
ATCD macrovasculaires (%)	35	43	32

Objectif glycémique et traitements

ADVANCE

	ACCORD	VADT	ADVANCE
Objectif – intensif – d’HbA_{1c} (%)	< 6,0	<7,0	< 6,5
Durée de l’étude (années)	3,4 (médiane)	6,25 (moyenne)	5,0 (médiane)
Traitements de l’étude (%) (intensif versus standard)			
Insuline	77 <i>versus</i> 55	90 <i>versus</i> 74	41 <i>versus</i> 24
Metformine	95 <i>versus</i> 87	75 <i>versus</i> 71	74 <i>versus</i> 67
Insulinosécréteurs (sulfamides)	87 <i>versus</i> 74	Non indiqué	94 <i>versus</i> 62
Glitazones	92 <i>versus</i> 58	85 <i>versus</i> 78	17 <i>versus</i> 11
Incrétines	18 <i>versus</i> 5	Non indiqué	Non indiqué
Statines	88 <i>versus</i> 88	Non indiqué	46 <i>versus</i> 48
Antihypertenseurs (toutes classes)	91 <i>versus</i> 92	Non indiqué	89 <i>versus</i> 88
Aspirine	76 <i>versus</i> 76	Non indiqué	57 <i>versus</i> 55

Résultats (Intensif vs standard)

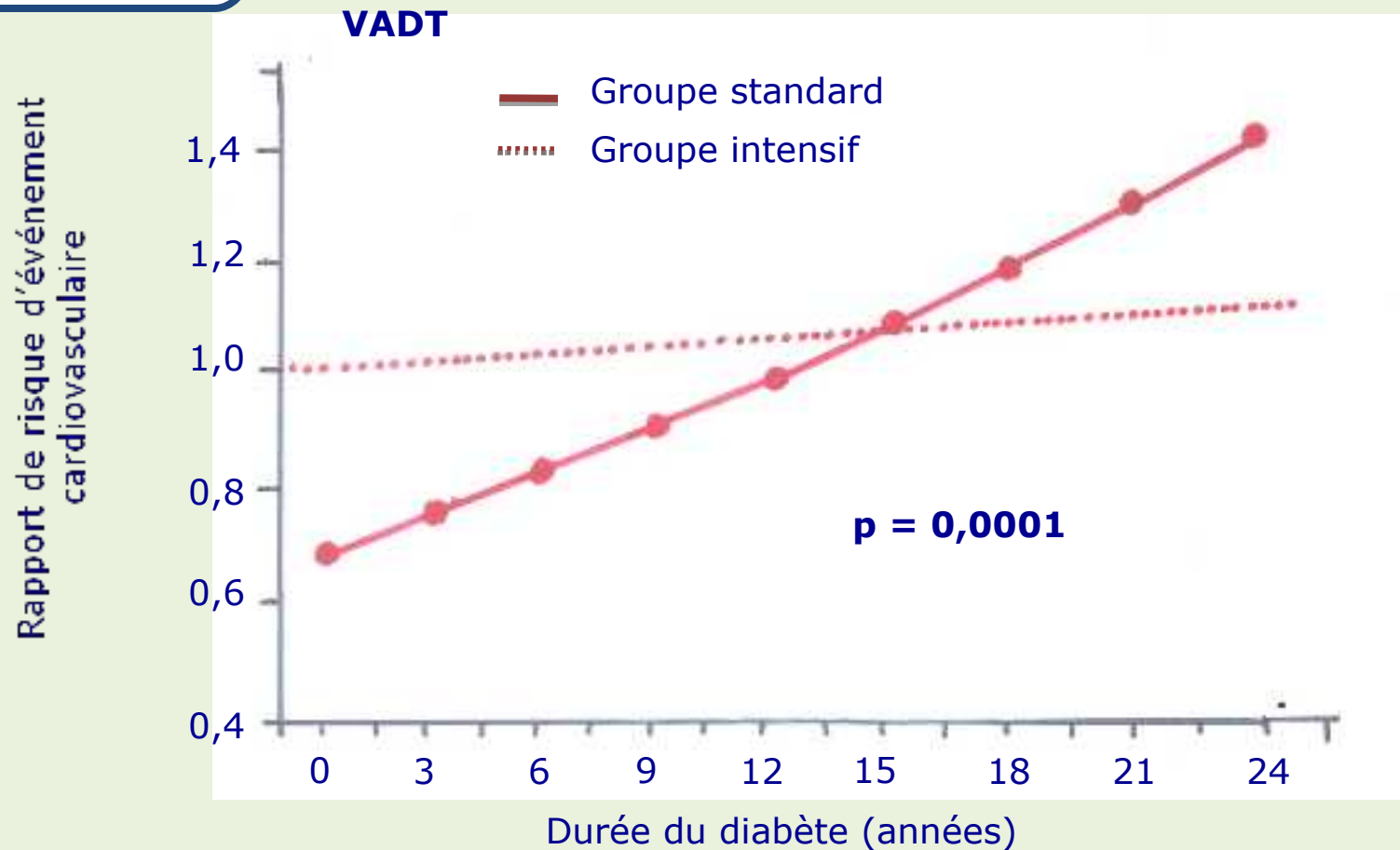
ADVANCE

	ACCORD	VADT	ADVANCE
Taux d'HbA _{1c} final – médiane - (%)	6,4 versus 7,5*	6,9 versus 8,4*	6,4 versus 7,0*
Décès			
Toutes causes (%)	5 versus 4*	Non indiqué	8,9 versus 9,6
Causes CV (%)	2,6 versus 1,8*	2,1 versus 1,7	4,5 versus 5,2
IDM non fatal (%)	3,6 versus 4,6*	6,1 versus 6,3	2,7 versus 2,8
AVC non fatal (%)	1,3 versus 1,2	Non indiqué	3,8 versus 3,8
Hypoglycémies importantes (%/an)	3,1 versus 1,0*	0,12 versus 0,04*	0,7 versus 0,4
Gain pondéral (kg)	3,5 versus 0,4	Non indiqué	0,0 versus 1,0*

* significativité

Relation entre l'ancienneté du diabète et l'incidence d'événements cardiovasculaires

ADVANCE



Bénéfice plus important du traitement intensif chez les patients ayant un DT2 peu évolué

Justification et mode d'emploi

- **Simplification du rôle du médecin traitant**
 - **Choix médicamenteux**
 - **Sûreté, efficacité, coût**
 - **AMM et remboursements**
 - **Stratégies simples et adaptés**

Les règles de base

- **Objectif général de la prise en charge du diabète de type 2**
 - = **Prévention vasculaire**
 - = **Dépistage précoce des complications**
- **Une prise en charge GLOBALE et PRECOCE**

- **Hygiène alimentaire**
- **Activité physique**
- **Sevrage tabagique**

- **Contrôle lipidique**
- **Contrôle tensionnel**
- **Contrôle glycémique**

Les règles de base

- **Evaluation et réévaluation annuelles**
- **La stratification de la population diabétique**
 - **Définition du haut risque cardiovasculaire**
- **L'éducation thérapeutique du patient :**
une constante tout au long de la prise en charge

Définition du haut risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 (âge < 80 ans)

- **Prévention cardiovasculaire secondaire,**

ou

- **Atteinte rénale** (protéinurie > 0,3 g/24 h ou clairance < 60 ml/mn

ou

- **Diabète > 10 ans et au moins**

2 des facteurs suivants de risque cardiovasculaire suivants :

- Age > 50 ans chez l'homme ou > 60 ans chez la femme
- Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
- Antécédent de maladie coronaire précoce à forme d'IDM ou de mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du 1er degré de sexe masculin ou avant 65 ans chez la mère ou un parent du 1er degré de sexe féminin
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- Hypertension artérielle permanente, traitée ou non traitée
- HDL cholestérol < 0,40 g/l quel que soit le sexe
- Microalbuminurie : 30 à 300 mg/l
- Facteur protecteur : HDL cholestérol > 0,60 g/l : soustraire alors «1 risque» au score de niveau de risque

Stratégie globale et pratique de prise en charge du diabète de type 2 (âge < 80 ans)

<p>EVALUATION INITIALE et/ou REEVALUATION ANNUELLE</p>	<p>Diagnostic éducatif Evaluation du niveau de risque cardiovasculaire Dépistage des complications</p>
<p>DEFINITION et/ou REDEFINITION DES OBJECTIFS</p>	<p>Priorisation des actions Orientation ETP Objectifs lipidiques et glycémiques</p>

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Risque cardiovasculaire faible ou modéré	Haut risque cardiovasculaire
<ul style="list-style-type: none"> • T.A. < 130/80 mmHg • LDL-C < 1,0 g/l • HbA1c < 6,5 % 	<ul style="list-style-type: none"> • TA < 130/80 mmHg • LDL < 0,70 g/l • HbA1c < 7,0 %

Liste des médicaments hypoglycémiants retenus

BIGUANIDES	Metformine
SULFAMIDES	Gliclazide Glibenclanide
GLINIDES	Repaglinide
GLIPTINES*	Sitagliptine Vildagliptine
GLITAZONES	Pioglitazone
INHIBITEURS ALPHA-GLUCOSIDASES	Acarbose
INCRETINO-MIMETIQUES**	Exenatide
INSULINE	Cf tableau 2

* Inhibiteur DPP IV (effet incrétine/forme orale)

** Analogues du GLP1 (effet incrétine/forme injectable)

PRODUIT	DCI (dénominateur générique)	METFORMINE
	Classe	BIGUANIDES
	Formes commerciales (hors générique)	Glucophage 500 mg, 850 mg et 1 g (comprimés et poudre) Stagid 700 mg
	Posologie	500 mg à 3 g/24 h en 1 à 3 prises
Mécanismes d'action	1. Diminution de la production hépatique de glucose 2. Diminution de l'insulinorésistance	
Contre-indications	Insuffisance rénale et hépatique. Grossesse. Sujet de plus de 70 ans	
Effets secondaires	Intolérance objective : nausées, diarrhées, douleurs abdominales (risque moyen)	
AMM	Diabète de type 2	
Conditions de remboursement	Diabète de type 2 et HbA1C \geq 6,0 %, en monothérapie et dans toutes les associations possibles, y compris insuline	

PRODUIT	DCI (dénominateur générique)	GLICLAZIDE
	Classe	SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT
	Formes commerciales (hors générique)	DIAMICRON 30 LM
	Posologie	80–240 mg/24h en 1 à 3 prises (Giclazide 80) 30–90 mg/24 h en 1 prise le matin (Diamicron 30 LM)
Mécanismes d'action	Stimulation de l'insulino-sécrétion et notamment de la phase précoce de la réponse au glucose, par liaison à des récepteurs spécifiques	
Contre-indications	Allergie aux sulfamides Insuffisance hépatique ou rénale sévère	
Effets secondaires	Réaction cutanée (risque faible) Hypoglycémie et prise de poids (risque faible)	
AMM	Diabète de type 2	
Conditions de remboursement	<ul style="list-style-type: none"> • En association à metformine en cas d'échec de la monothérapie • En primo-traitement en cas d'intolérance à la metformine • En trithérapie et en association à l'insuline 	

PRODUIT	DCI (dénominateur générique)	GLIBENCLAMIDE
	Classe	SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT
	Formes commerciales (hors générique)	DAONIL 1,25 mg, 2,5 mg et 5 mg
	Posologie	5 à 15 mg/24 h en 1 à 3 prises
Mécanismes d'action		Stimulation de l'insulinosécrétion par liaison à des récepteurs spécifiques
Contre-indications		Allergie aux sulfamides Insuffisance hépatique ou rénale sévère
Effets secondaires		<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie (risque sévère) • Prise de poids (risque moyen) • Réaction cutanée (risque faible) • Risque cardiovasculaire (risque faible)
AMM		Diabète de type 2
Conditions de remboursement		<ul style="list-style-type: none"> • En association à metformine en cas d'échec de la monothérapie • En primo-traitement en cas d'intolérance à la metformine • En trithérapie et en association à l'insuline

PRODUIT	DCI (dénominateur générique)	REPAGLINIDE
	Classe	GLINIDE
	Formes commerciales (hors générique)	NOVONORM 0,5 mg, 1 mg et 2 mg
	Posologie	0,5 à 4 mg avant les repas 0,5 à 12 mg par 24 h
Mécanismes d'action		Stimulation de l'insulinosécrétion par liaison à des récepteurs spécifiques
Contre-indications		Insuffisance hépatique sévère
Effets secondaires		Hypoglycémie et prise de poids (risque faible)
AMM		Diabète de type 2, en association à metformine
Conditions de remboursement		<ul style="list-style-type: none"> • En association à metformine en cas d'échec de la monothérapie • En trithérapie et en association à l'insuline

PRODUIT	DCI (dénominateur générique)	SITAGLIPTINE
	Classe	INHIBITEUR DE LA DPP IV (effet incrétine)
	Formes commerciales (hors générique)	JANUVIA 100 mg
	Posologie	100 mg en 1 prise unique le matin
Mécanismes d'action		Stimulation glucodépendante de l'insulinosécrétion par augmentation de la concentration de GLP1 endogène (effet incrétine)
Contre-indications		Antécédents de pancréatite
Effets secondaires		<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs banaux (risque faible) • Pancréatite (risque faible)
AMM		Diabète de type 2
Conditions de remboursement		<ul style="list-style-type: none"> • En association à metformine ou sulfamide en cas d'échec dans leur utilisation en monothérapie ou bithérapie • En primo-traitement en cas d'intolérance à la metformine • En association à l'insuline

PRODUIT	DCI (dénominateur générique)	VILDAGLIPTINE
	Classe	INHIBITEUR DE LA DPP IV (effet incrétine)
	Formes commerciales (hors générique)	GALVUS 50 mg
	Posologie	50 à 100 mg en 1 à 2 prises par jour
Mécanismes d'action		Stimulation glucodépendante de l'insulinosécrétion par augmentation de la concentration de GLP1 endogène (effet incrétine)
Contre-indications		Antécédents de pancréatite
Effets secondaires		<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs banaux (risque mineur) • Pancréatite (risque mineur)
AMM		Diabète de type 2
Conditions de remboursement		En association à metformine ou sulfamide en cas d'échec dans leur utilisation en monothérapie

PRODUIT	DCI (dénominateur générique)	PIOGLITAZONE
	Classe	THIAZOLININEDIONE (GLITAZONE)
	Formes commerciales (hors générique)	ACTOS 15 mg, 30 mg et 45 mg
	Posologie	15 à 45 mg/jour en prise unique
Mécanismes d'action		Diminution de l'insulinorésistance par stimulation de la captation adipocytaire des acides gras libres
Contre-indications		Insuffisance cardiaque
Effets secondaires		<ul style="list-style-type: none"> • Rétention hydrique avec œdème (risque sévère) • Insuffisance cardiaque congestive (risque sévère) • Prise de poids (risque moyen)
AMM		Diabète de type 2
Conditions de remboursement		<ul style="list-style-type: none"> • En association à metformine en cas d'échec dans la monothérapie • En première intention en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine

PRODUIT	DCI (dénominateur générique)	ACARBOSE
	Classe	INHIBITEUR DES ALPHA GLUCOSIDASES
	Formes commerciales (hors générique)	GLUCOR 50 mg, 100 mg
	Posologie	150 à 300 mg/jour en 3 prises
Mécanismes d'action		Inhibition de la digestion terminale des polysaccharides par les alphaglucohydrolases intestinales
Contre-indications		Maladies intestinales chroniques Insuffisance rénale sévère
Effets secondaires		Troubles intestinaux (météorisme, flatulence)
AMM		Diabète de type 2
Conditions de remboursement		Diabète de type 2

PRODUIT	DCI (dénominateur générique)	EXENATIDE
	Classe	INCRETINO-MIMETIQUE
	Formes commerciales (hors générique)	BYETTA 5 µg Pen, BYETTA10 µg Pen
	Posologie	1 injection sous-cutanée dans l'heure qui précède le petit déjeuner + 1 injection dans l'heure qui précède le dîner, de 5 mg le 1er mois (= 2x5 µg/24h) et 10 mg ensuite (= 2 x 10 µg/24h)
Mécanismes d'action		<ol style="list-style-type: none"> 1. Stimulation gluco-dépendante de l'insulinosécrétion par un effet comparable à celui du GLP1, mais avec un produit résistant à la DPP IV (effet incrétine) 2. Réduction pondérale par action centrale de type GLP 1 3. Ralentissement de la vidange gastrique
Contre-indications		Antécédent de pancréatite
Effets secondaires		Troubles digestifs : nausées, vomissements (risque sévère, en général transitoire), pancréatite aiguë
AMM		Diabète de type 2, en association avec Metformine et/ou Sulfamide
Conditions de remboursement		Diabète de type 2, en association avec Metformine et Sulfamide, en cas d'échec de la bithérapie

PRODUIT	DCI (dénominateur générique)	LIRAGLUTIDE
	Classe	ANALOGUE DU GLP 1 (effet incrétine)
	Formes commerciales (hors générique)	VICTOZA
	Posologie	1 injection sous-cutanée par jour, à n'importe quel moment
Mécanismes d'action	1. Stimulation gluco-dépendante de l'insulinosécrétion par un effet comparable à celui des GLP1, mais avec un produit résistant à la DPP IV (effet incrétine) 2. Réduction pondérale par action centrale de type GLP 1 3. Ralentissement de la vidange gastrique	
Contre-indications	Antécédent de pancréatite	
Effets secondaires	Troubles digestifs : nausées, vomissements (risque faible, en général transitoire), risque de pancréatite	
AMM	Diabète de type 2	
Conditions de remboursement	Diabète de type 2, en association avec Metformine et Sulfamide, en cas d'échec de la bithérapie	

Liste des associations retenues

Dénomination commerciale	Composition	Posologie
COMPETACT	METFORMINE (850 mg) PIOGLITAZONE (15 mg)	1 à 2/jour
JANUMET VELMETIA	SITAGLIPINE (50 mg) METFORMINE (1 g)	1 à 2/jour
EUCREAS	VILDAGLIPTINE (50 mg) METFORMINE (1 g)	1 à 2/jour

Liste des insulines retenues

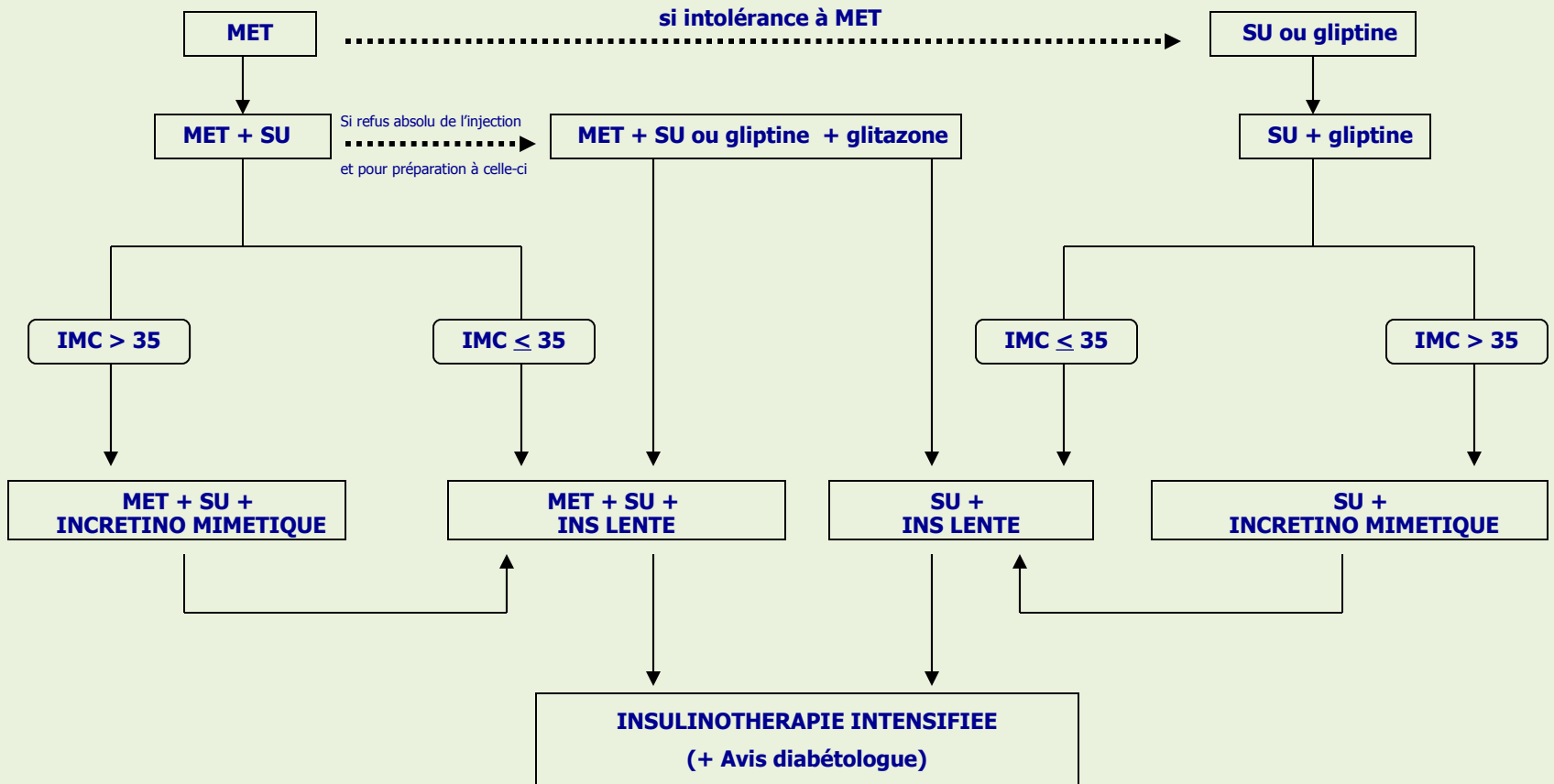
	STRUCTURE CHIMIQUE	DCI (dénomination commerciale)	CINETIQUE	PRESENTATION GALENIQUE
RAPIDES	Insulines humaines	Actapid Umuline rapide	30' → 4h	Flacon (10 ml) – Cartouche Penfill (3 ml) pour stylo NOVOPEN 3 Flacon (10 ml) – Cartouches pour stylo Luxura (3 ml)
	Analogues de l'insuline d'action rapide	Lispro (Humalog) Aspart (Novorapid) Glukysine (Apidra)	10-20' → 3h	Flacon (10 ml) – Stylo pré-rempli KWICK PEN (3 ml) Flacon (10 ml) – Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml) Flacon (10 ml) – Stylo pré-rempli SOLOSTAR (3 ml)
LENTES	Insulines humaines protamines	(Insulatard) (Insuline NPH)	4h → 16h	Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml) Stylo pré-rempli PEN (3 ml)
	Analogues de l'insuline d'action longue	Glargine (Lantus) Detemir (Levemir)	4h → 20-24h	Stylo pré-rempli SOLOSTAR (3 ml) Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml)
MELANGES FIXES RAPIDES + LENTES	Humalog + Humalog protaminée	Humalog Mix 25* Humalog Mix 50*	20' → 16 h	Stylo pré-rempli KWICK PEN (3 ml) Stylo pré-rempli KWICK PEN (3 ml)
	Aspart + Aspart protaminée	Novo Mix 30* Novo Mix 50* Novo Mix 70*		Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml) Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml) Stylo pré-rempli FLEXPEN (3 ml)

* Pourcentage d'analogue rapide dans la solution insulinique

Escalade thérapeutique chez le diabétique à faible risque cardiovasculaire

PATIENTS < 80 ans + DIABETE < 10 ans et/ou moins de 2 FRCV

Objectif HbA1c ≤ 6,5 %



MET : Metformine

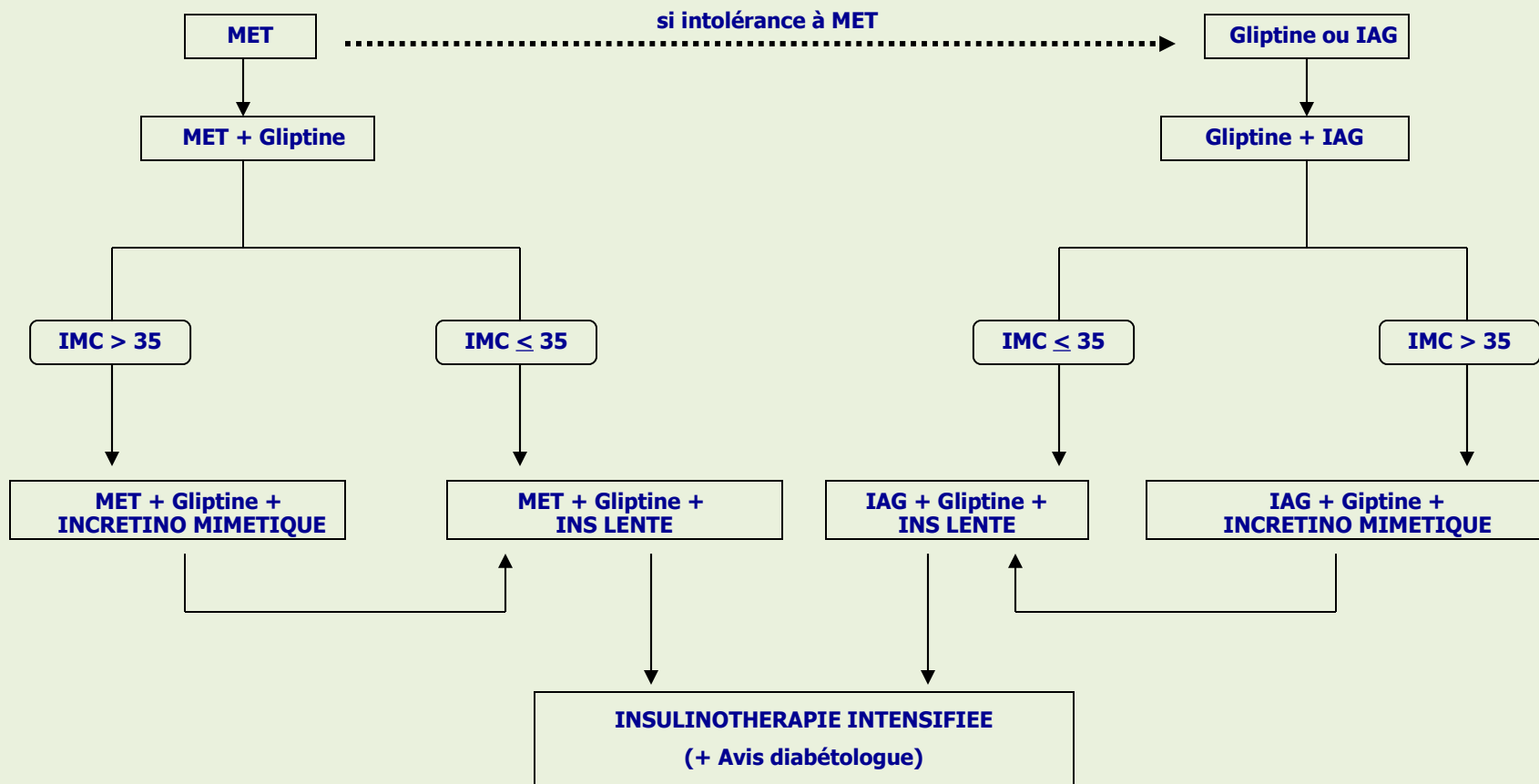
SU : Sulfamide

Gliptine : Inhibiteur DPP IV

Escalade thérapeutique chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire

PATIENTS < 80 ans + DIABETE > 10 ans et/ou 2 FRCV et plus
ou PREVENTION SECONDAIRE

Objectif HbA1c ≤ 7,0 %

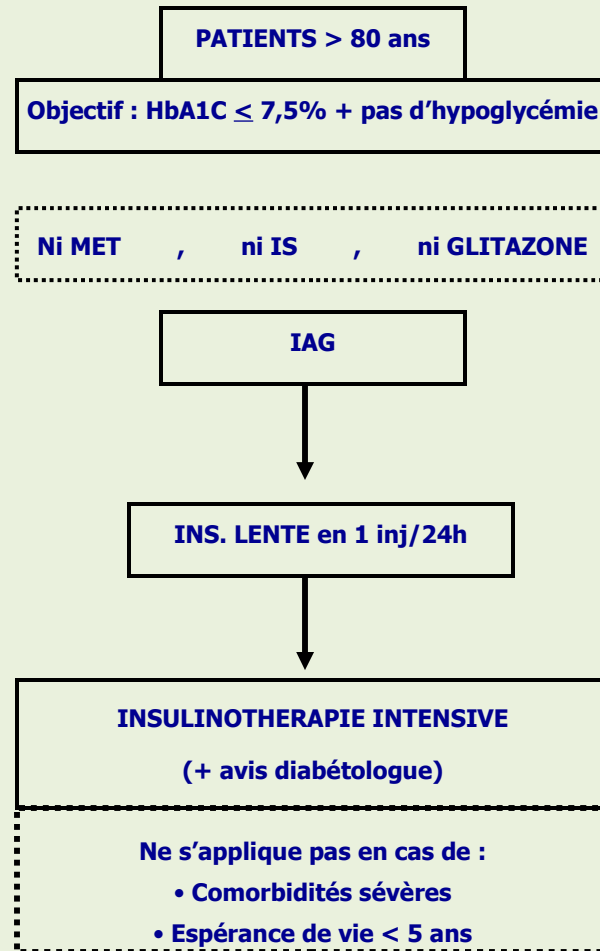


MET : Metformine

Gliptine : Inhibiteur DPP IV
(sitagliptine ou vildagliptine)

IAG : Inhibiteur de l'α-glucosidase
(acarbose)

Escalade thérapeutique chez le diabétique âgé



I.A.G. : Inhibiteur des alpha-glucosidases (Acarbose)

Rappel du bilan annuel du diabétique de type 2

- Fond d'œil
- Examen dentaire
- ECG de repos annuel
- Bilan cardiologique approfondi pour dépister l'ischémie myocardique asymptomatique chez le sujet à risque cardio-vasculaire élevé
- Échographie Doppler des membres inférieurs avec mesure de l'index de pression systolique (IPS) (pour dépister l'artériopathie des membres inférieurs : chez les patients âgés de plus de 40 ans ou ayant un diabète évoluant depuis 20 ans, à répéter tous les 5 ans, ou moins dans le cas de facteurs de risque associés)
- HbA_{1c}, suivi systématique, 4 fois par an.
- Glycémie veineuse à jeun 1 fois par an (contrôle de l'auto-surveillance glycémique, chez les patients concernés)
- Bilan lipidique (CT, HDL-c, TG, calcul du LDL-c)
- Microalbuminurie
- Créatininémie à jeun, clairance de la créatinine (formule de Cockcroft)
- TSH, en présence de signes cliniques.

Stratégie globale et pratique de prise en charge du diabète de type 2 (âge < 80 ans)

<p>EVALUATION INITIALE et/ou REEVALUATION ANNUELLE</p>	<p>Diagnostic éducatif Evaluation du niveau de risque cardiovasculaire</p>
<p>DEFINITION et/ou REDEFINITION DES OBJECTIFS</p>	<p>Priorisation des actions Orientation ETP Objectifs lipidiques et glycémiques</p>

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Risque cardiovasculaire faible ou modéré	Haut risque cardiovasculaire
<ul style="list-style-type: none"> • T.A. < 130/80 mmHg • LDL-C < 1,0 g/l • HbA1c < 6,5 % 	<ul style="list-style-type: none"> • TA < 130/80 mmHg • LDL < 0,70 g/l • HbA1c < 7,0 % <li style="padding-left: 20px;">Pas d'hypglycémies