

Actualités sur la prise en charge du diabète (9 janvier 2007)

Pr Oliver – Hôpital Timone Marseille

- Définition
- Classification et principaux types de diabète
- Complications
- Grandes études sur la prise en charge du diabète
- Objectifs et principes de la prise en charge
- Traitements

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU DIABÈTE ET DES TROUBLES DE LA GLYCORÉGULATION

	Glycémie à jeun (8 h de jeûne)	Glycémie «au hasard» et symptômes cliniques	Glycémie 2 heures après HPO (75 g)
Diabète	≥ 1.26 g/l (7 mmol/l)	≥ 2.00 g/l (11.1 mmol/l)	≥ 2.00 g/l (11.1 mmol/l)
Anomalies de la glycorégulation	Hyperglycémie à jeun ≥ 1.10 g/l (6.1 mmol/l) et < 1.26 g/l (7 mmol/l)		Intolérance au glucose ≥ 1.10 g/l (6.1 mmol/l) et >1,40 g/l et < 2.0 g/l (>7,8 et <11.1 mmol/l)
Normal	< 1.10 g/l (6.1 mmol/l)		< 1.40 g/l (7.8 mmol/l)

NOUVELLE CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES DE DIABETE

I. Diabète de type 1

- A. Auto-immun
- B. Idiopathique

II. Diabète de type 2

- A. Insulinorésistance prédominante
- B. Anomalie de l'insulinosécrétion prédominante

III. Autres types spécifiques

A. Anomalie génétique impliquant l'insulinosécrétion

1. Chromosome 12, HNF-1a (anciennement MODY 3)
2. Chromosome 7, Glucokinase (anciennement MODY 2)
3. Chromosome 20, HNF-4a (anciennement MODY 1)
4. ADN mitochondrial
5. Autres

B. Anomalie génétique impliquant l'action de l'insuline

1. Syndrome d'insulino-résistance de type A
2. Lepréchaunisme
3. Syndrome de Rabson-Mendenhall
4. Diabète lipoatrophique
5. Autres

C. Maladies du pancréas exocrine

D. Endocrinopathies

E. Diabètes induits (toxiques ou médicaments)

F. Infections

1. Rubéole congénitale
2. CMV
3. Autres

G. Formes rares de diabètes immunologiques

H. Autres syndromes génétiques parfois associés à un diabète

IV. Diabète Gestationnel

DIABETE DE TYPE 1

Épidémiologie :

En France

Variations géographiques

Pathogénie

Susceptibilité génétique

Facteurs auto-immuns

les marqueurs immunologiques

Facteurs environnementaux

DIABETE DE TYPE 2

- **Épidémiologie**

- Susceptibilité génétique

- Variations géographiques

- Variations ethniques dans un même pays

- **Pathogénie**

- Susceptibilité génétique

- Physiopathologie

- Résistance à l'insuline

- Insuffisance de sécrétion d'insuline

- Augmentation de production hépatique de

- glucose

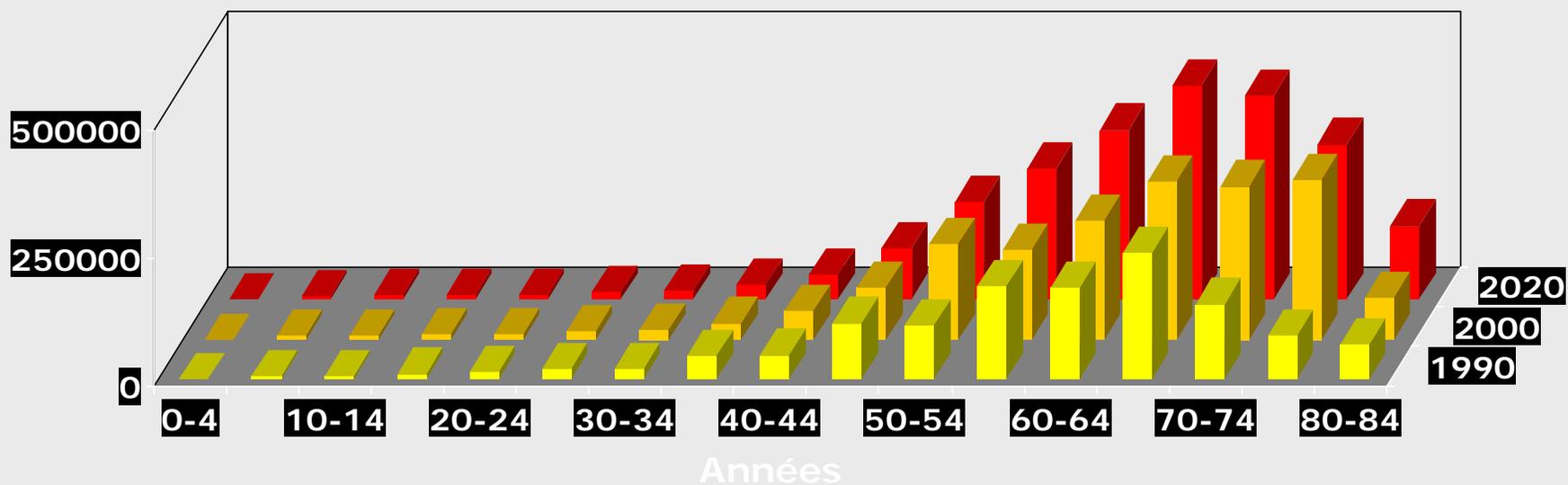
Etat des lieux en France

- Prévalence DT2 = 3 % (+ 25% en 2025 ?)
- 1.8 million de diabétiques de type 2
 - 200 000 traités par régime seul
 - 400 000 traités par insuline +/- ADO
 - 1 200 000 traités par antidiabétiques oraux
- Prévalence du DT2 méconnu = 1 %
soit 600 000 individus

Etat des lieux en France

- Retard au diagnostic ~ entre 9 et 12 ans
Age moyen au diagnostic ~ 57 ans
- Circonstances de diagnostic
Symptomes 25% - Complications 5%
- Coûts directs et indirects majeurs
2.3 milliards d'€ pour les soins ambulatoires (1998)

Prévalence du diabète de type 2 en fonction de l'âge



Surpoids / Obésité

- Augmentation progressive et continue du risque de diabète en fonction de l'IMC
- 90% des DT2 présentent un surpoids
- Risque majoré en cas de morphotype androïde
Tour de taille > 88 cm chez la femme
Tour de taille > 102 cm chez l'homme

Syndrome métabolique : définition NCEP ATP III

FDR (≥ 3)	Seuil
Obésité centrale	TT > 102 cm H > 88 cm F
Triglycerides	≥ 150 mg/dl
HDL-C	<40 mg/dl H <50 mg/dl F
Pression artérielle	$\geq 130 / \geq 85$ mm Hg
Glycémie à jeun	≥ 110 mg/dl

Prévalence 25-30% chez l'adulte aux USA ?

INDIENS PIMA

ARIZONA

2055 ± 997 cal/j
cal/j

25 % lipides

35 % lipides

Activité physique

4 h/sem

I.M.C. kg/m²
34.2 ± 8.2

Diabète
28.2 %

ITT
10.6 %

MEXIQUE

2490 ± 570

57 ± 7 h /sem

Mexicains non Pima

26.7

3.4 %

8.2 %

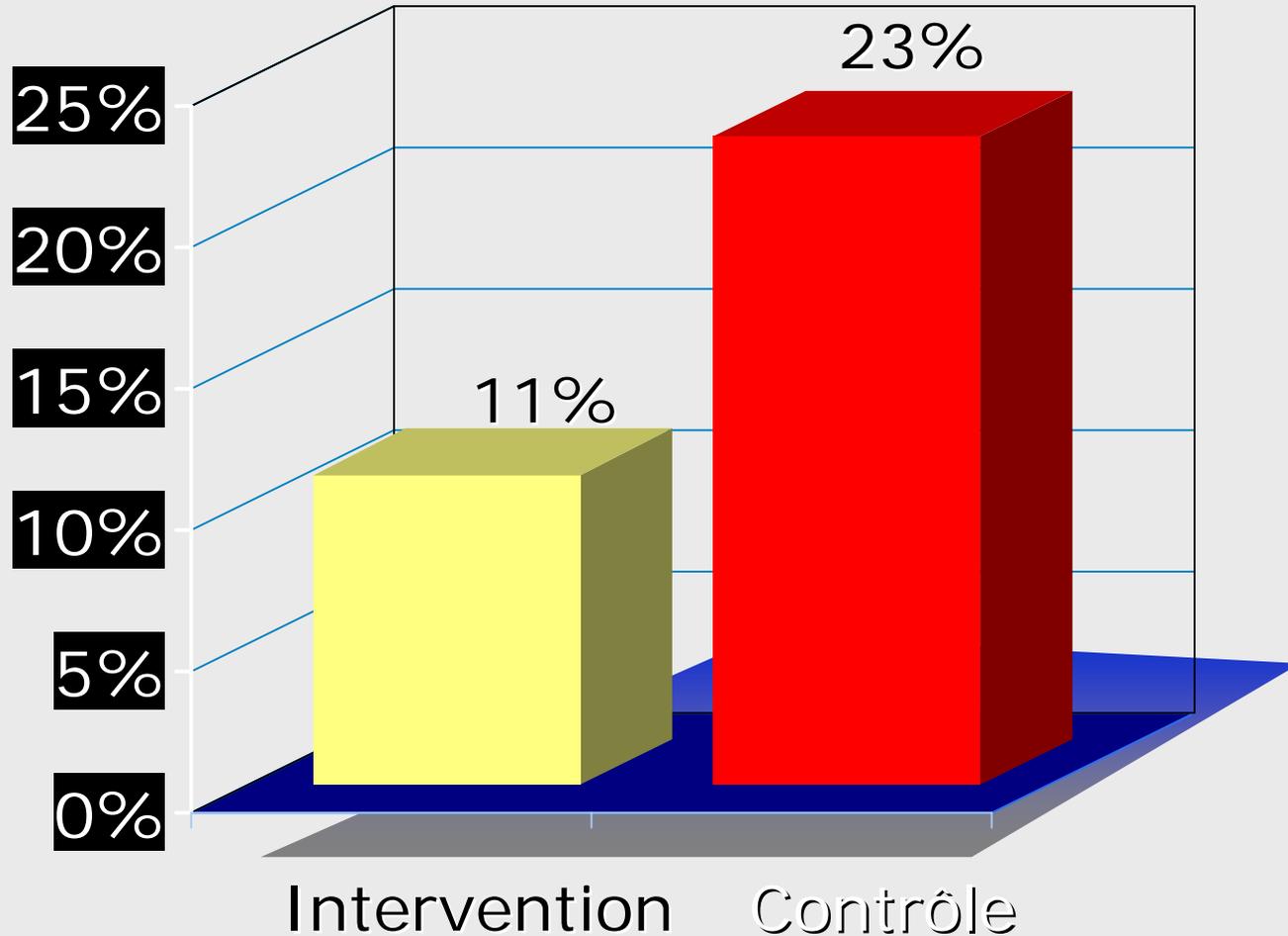
24.9 ± 3.9

6.4 %

6.4 %

Finnish Diabetes Prevention Study

Réduction
du risque
de diabète
de type 2
de **58%**
à 4 ans



Tuomilehto J et al. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.

% Diabète

DIABÈTE GESTATIONNEL

- **Prévalence**
- **Mécanismes**
- **Risques obstétricaux**
prise en charge
- **Risques à long terme**
- **Dépistage**
chez qui ?
Comment ?
Test de O'Sullivan
HPO

COMPLICATIONS DU DIABÈTE

- COMAS
- SENSIBILITÉ AUX INFECTIONS
- NEUROPATHIE
- VASCULAIRES

Microangiopathie

rôle de l'hyperglycémie

Macroangiopathie

multifactorielle

ANGIOPATHIE DIABÉTIQUE

MACRO

- ▲ Coronaropathie
- ▲ Artériopathie périphérique
- ▲ AVC

MICRO

- ▲ Rétinopathie
- ▲ Néphropathie
- ▲ Neuropathie

RETINOPATHIE

- **Pathogénie**
- **Classification**
 - Absence de RD
 - RD non proliférante
 - RD préproliférante
 - RD proliférante
 - Maculopathie oedémateuse
 - Maculopathie ischémique
- **Prévalence – Gravité**
- **Bilan et surveillance ophtalmologique**
- **Circonstances particulières**

NEPHROPATHIE DIABETIQUE

- **Histoire naturelle**
 - Diabète type 1
 - Diabète type 2
- **Dépistage et surveillance**
 - Dosage de la microalbuminurie
- **Prise en charge**
 - Equilibre glycémique
 - Contrôle tensionnel (IEC)
 - Régime hypoprotidique

MICROALBUMINURIE

- **Méthodes de dosage**
- **Attention au déséquilibre glycémique et à l'infection urinaire**
- **Résultats**
 - < 20 mg/24h Normal
 - 20-300 mg/24 h Microalbuminurie
 - > 300 mg/24 h Macroalbuminurie ou Protéinurie
- **Signification**
 - Type 1
 - Type 2

COMPLICATIONS VASCULAIRES

- **Accidents vasculaires cérébraux**

 - Prévalence

 - Pronostic

 - Dépistage

- **Artérite des membres inférieurs**

 - Prévalence

 - Particularités liées au diabète

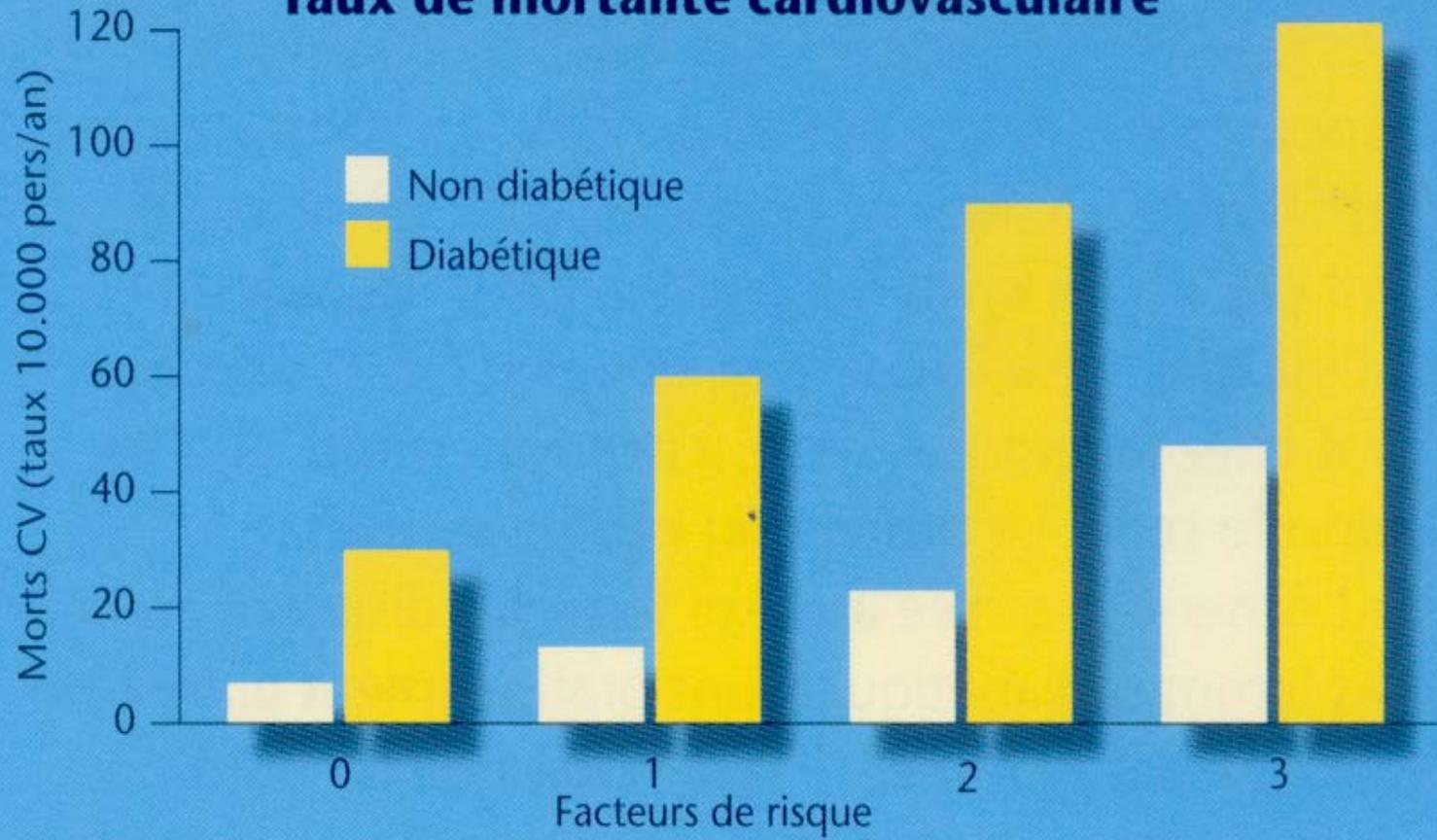
 - Dépistage

CORONAROPATHIE ET DIABETE

- **Prévalence**
- **Particularités liées au diabète**
 - Anatomiques
 - Cliniques
- **Ischémie Myocardique Silencieuse**
- **Prise en charge**

MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)

Taux de mortalité cardiovasculaire



DYSLIPIDEMIES ET DIABETE

Prévalence :

surtout diabète type 2

Profil lipidique :

- . ↗ Triglycérides ↘ HDL-C
- . ↗ Lipémie post-prandiale
- . LDL petite taille, oxydées, athérogènes
- . Fréquence type II b

Facteur de risque cardiovasculaire

Prise en charge

- . Equilibre du diabète
- . Traitement : régime, statines, fibrates
- . Objectifs sur le bilan lipidique

HTA ET DIABETE

Mécanismes

Diabète type 1

Diabète type 2

Prévalence

Conséquences

- **facteur de risque cardiovasculaire**
- **aggrave la microangiopathie**

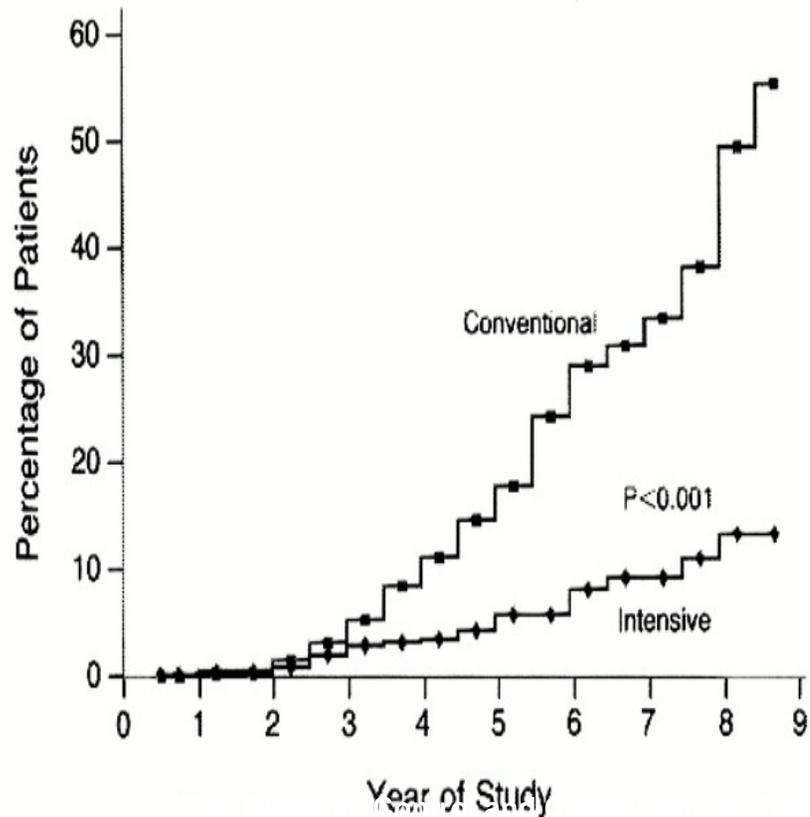
Influence du diabète sur

- **le traitement de l'HTA**
- **les objectifs tensionnels**

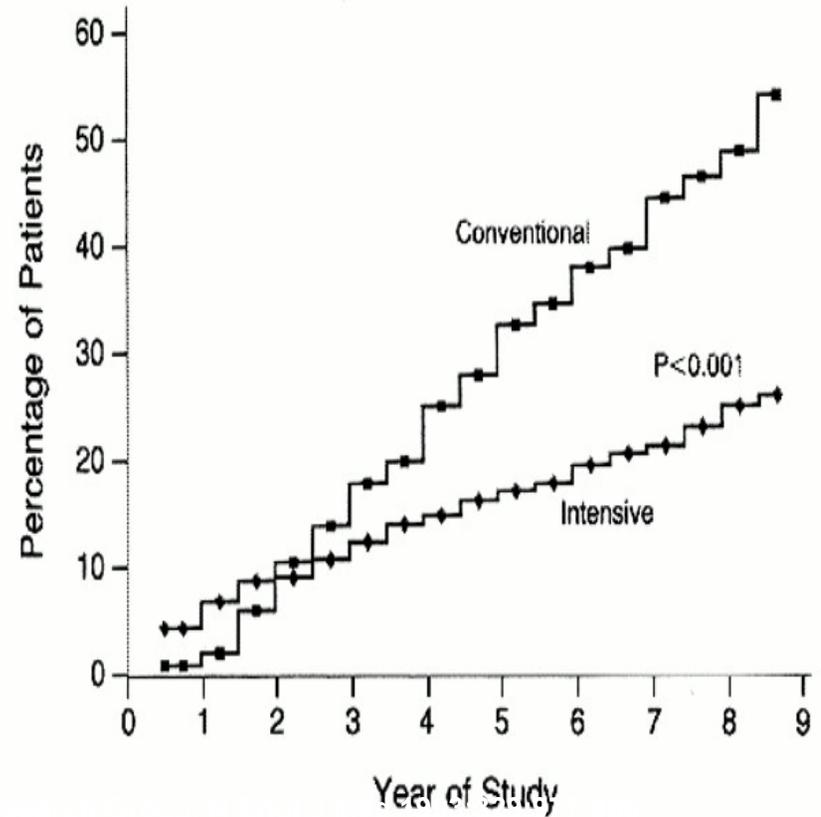
Diabetes Control and Complications Trial (D.C.C.T)

- 1441 diabétiques type 1
13-40 ans
Traitement intensif ou conventionnel
- Suivi moyen 6.5 années
N.E.J.M 1993,329,373-86
(retinopathie,néphropathie,neuropathie)
- Suivi moyen 17 années(D.C.C.T/E.D.I.C)
N.E.J.M 2005,,353,2643-53

Cumulative Incidence of a Sustained Change in Retinopathy in Patients with IDDM Receiving Intensive or Conventional Therapy



Conventional	375	220	79	52
Intensive	342	202	78	49

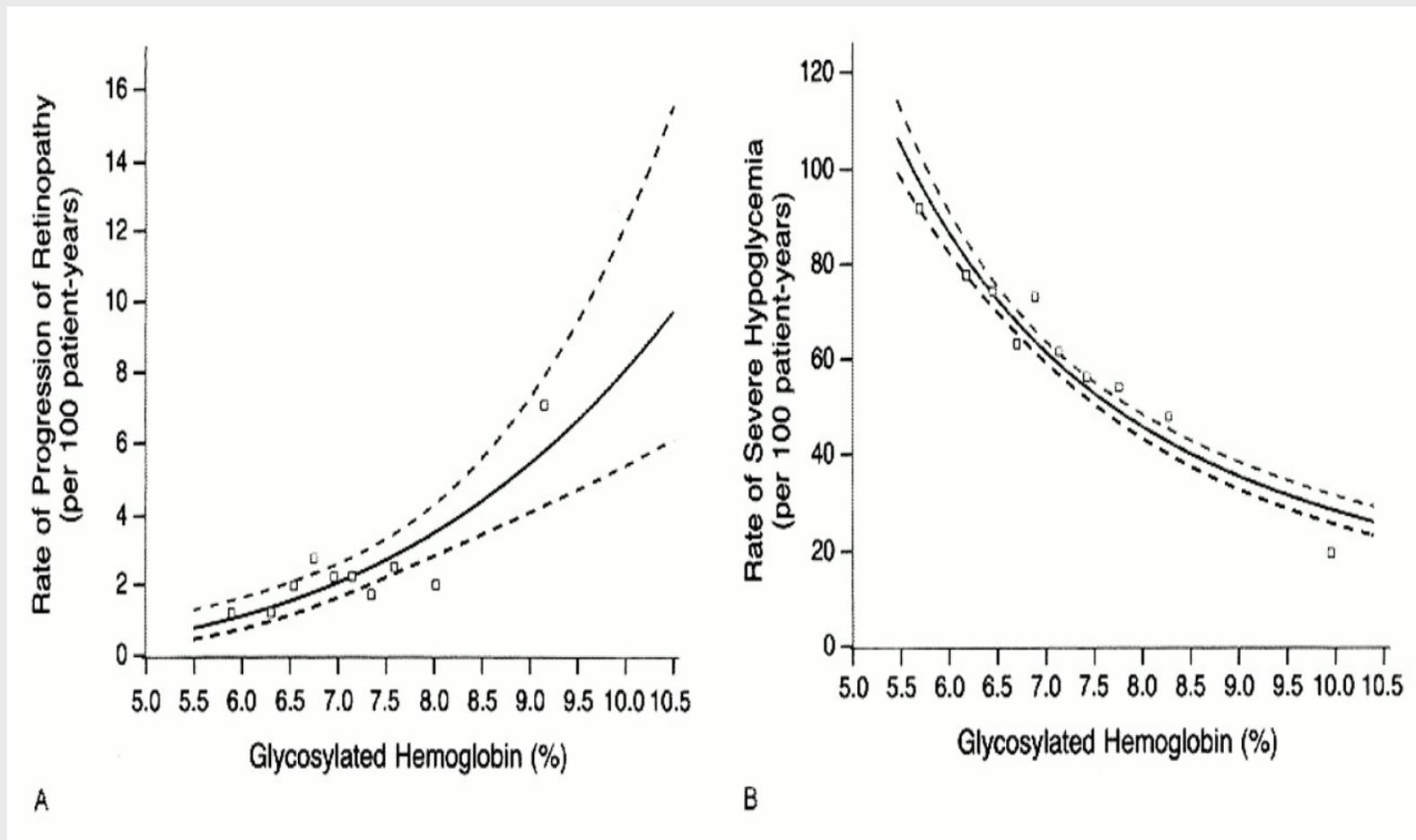


Conventional	348	324	128	79
Intensive	354	335	136	93

A

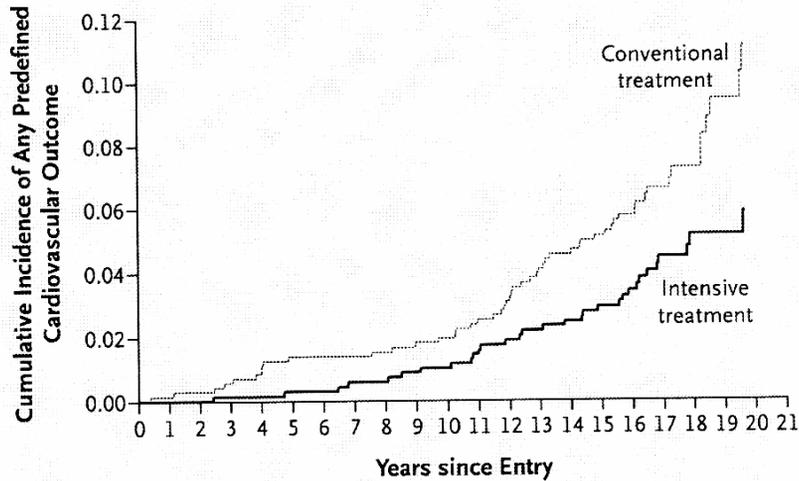
B

Risk of Sustained Progression of Retinopathy (Panel A) and Rate of Severe Hypoglycemia (Panel B) in the Patients Receiving Intensive Therapy, According to Their Mean Glycosylated Hemoglobin Values during the Trial



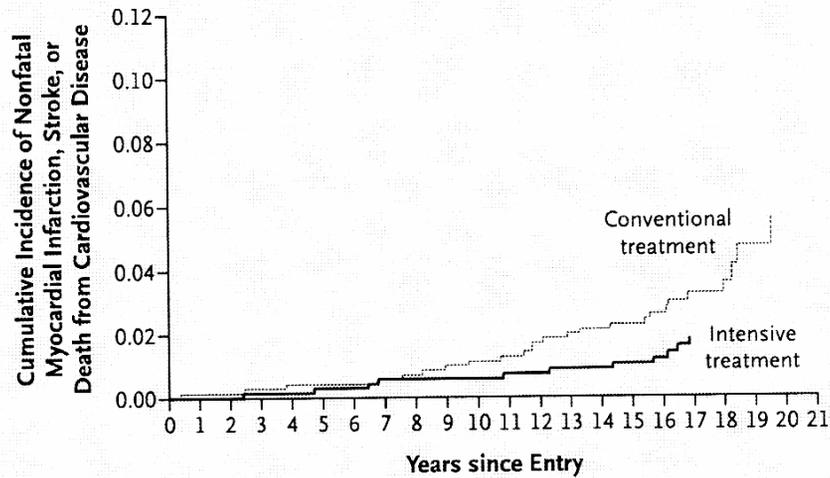
The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993;329:977-986

N.E.J.M
2005,353,2643-
2653



No. at Risk				
Intensive treatment	705	683	629	113
Conventional treatment	714	688	618	92

B



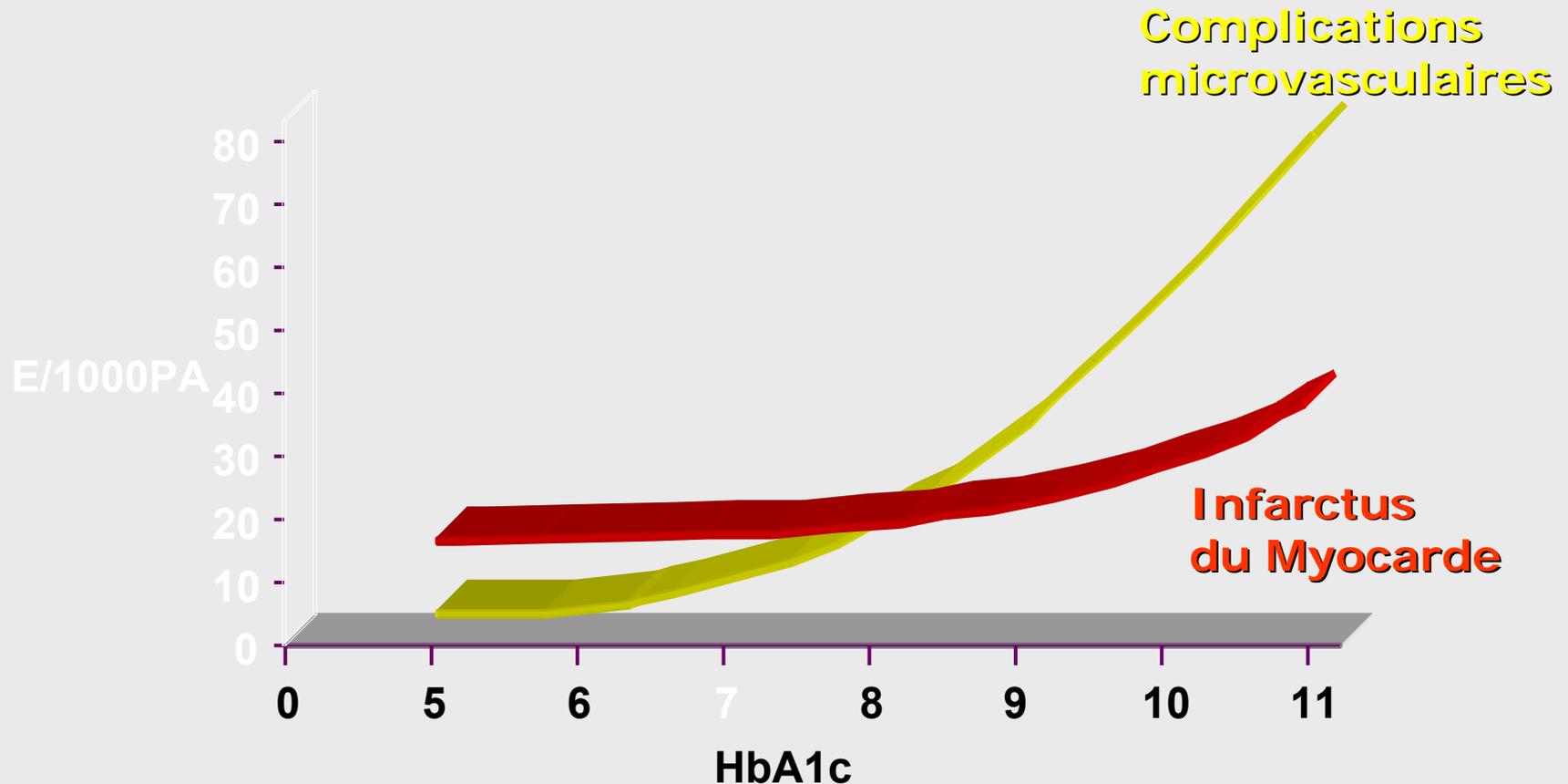
No. at Risk				
Intensive treatment	705	686	640	118
Conventional treatment	721	694	637	96

United Kingdom Prospective Diabetes Study (U.K.P.D.S)

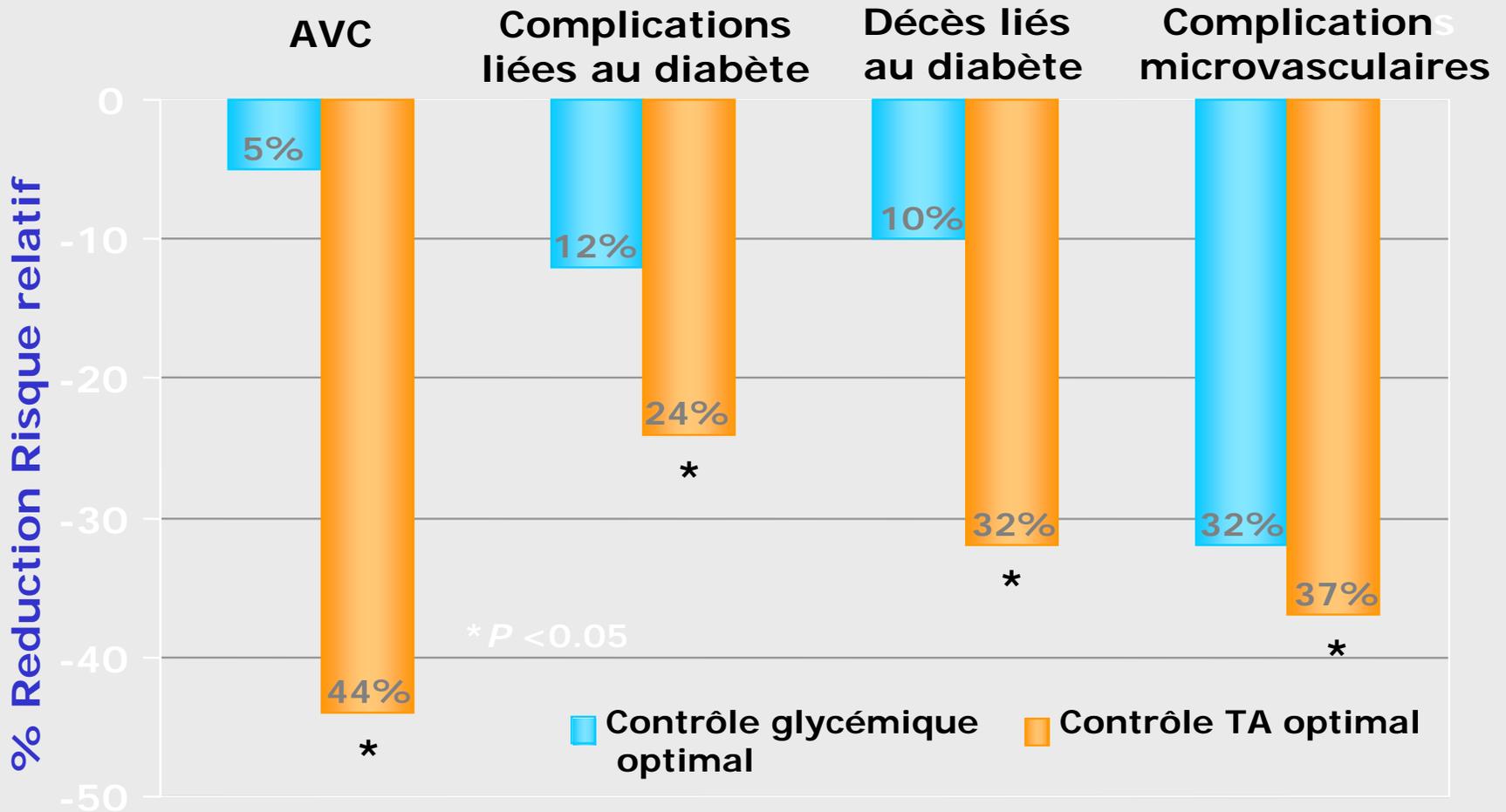
- 4209 diabétiques type 2
Age moyen 53 ans
- Suivi moyen 11 années
- Traitement intensif ou conventionnel
Equilibre glycémique
Equilibre pression artérielle
- Nombreuses publications 1998-
Lancet , Brit.Med. J...

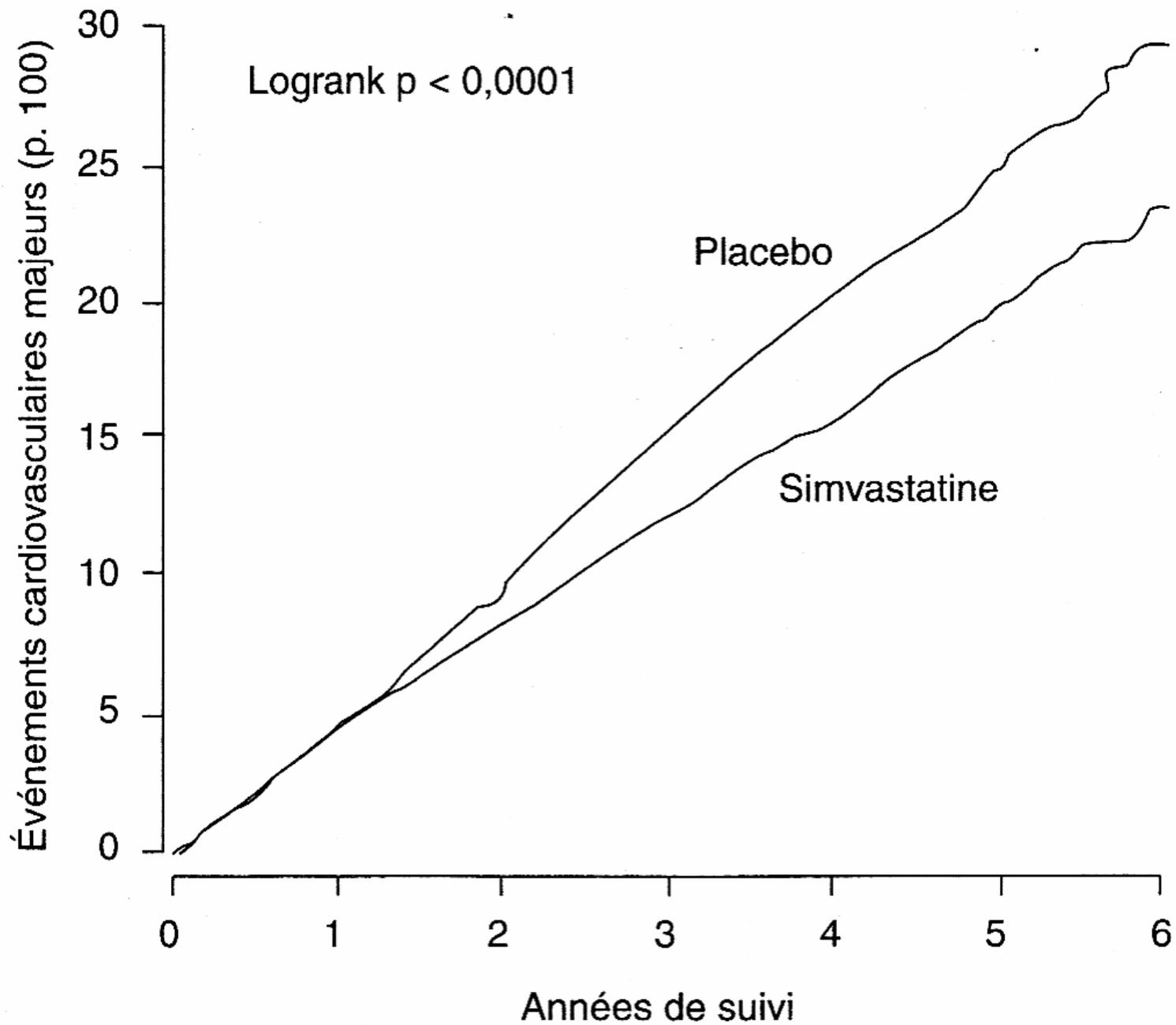
Risque de complications et HbA1c

La corrélation entre HbA1c et incidence des complications est particulièrement nette pour la microangiopathie



Contrôle glycémique optimal vs contrôle tensionnel optimal dans l'UKPDS





STENO 2

Une intervention intensive au long cours sur
de multiples facteurs de risque chez des
patients diabétiques de type 2
microalbuminuriques
permet une réduction du risque d'évènements
cardiovasculaires et microvasculaires
d'environ 50%
(N.E.J.M 2003,348 383-393)

Modalités de l'intervention intensive

■ Diététique

- <30% apport énergétique sous forme de lipides
- <10% apport énergétique sous forme d'AG saturés
- Supplément vitaminique
 - Vit C 250mg/j
 - D-alpha-tocophérol 100mg/j
 - Acide folique 400µg/j
 - Chrome 100µg/j

■ Exercice

- 30 minutes marche rapide 3 à 5 jours/semaine

■ Aide à l'arrêt du tabagisme

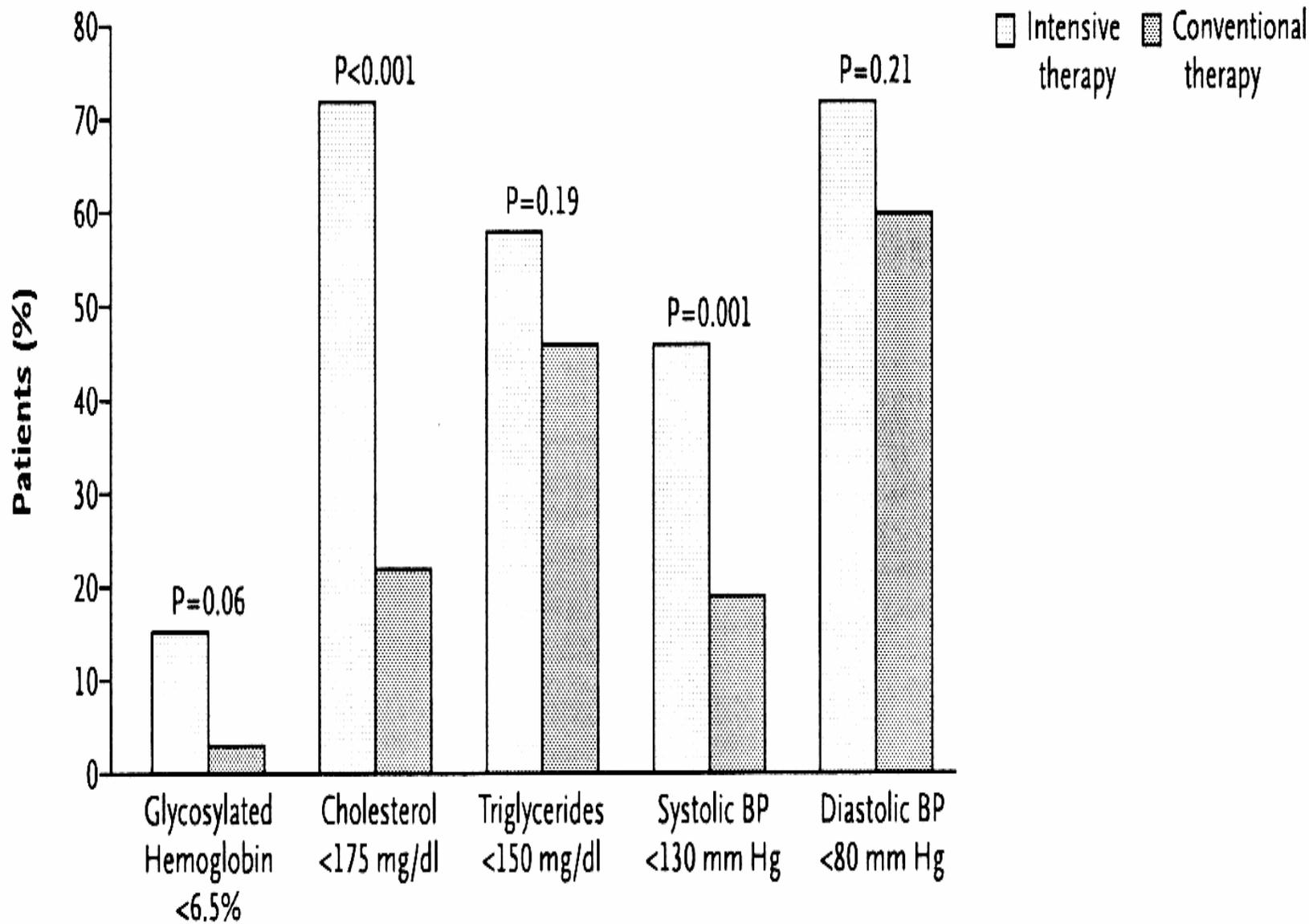
■ IEC (captopril 50mg x2/j) ou ARA2 si contre-indiqué

■ Statine et/ou fibrates

■ Aspirine (150 mg/j)

■ Hypoglycémifiants oraux, schéma mixte (insuline NPH au coucher) voir insulinothérapie intensive

■ Suivi tous les trois mois



Principaux résultats

■ Objectif primaire

Évènements cardiovasculaires (décès, IDM, pontage, angioplastie, AVC, chirurgie pour AMI)

- 24% vs 44%, soit risque relatif ajusté = 0.45
- 5 patients sur 7.8 ans pour prévenir un accident

■ Objectifs secondaires

- Néphropathie : 0.39 (0.17 à 0.87)
- Rétinopathie : 0.42 (0.21 à 0.86)
- Neuropathie Autonome : 0.37 (0.18 à 0.79)
- *Neuropathie périphérique : 1.09 (0.54 à 2.22)*

FACTEURS DE RISQUE ET DIABETE

OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

A.D.A 2003 (*Diabetes Care 2003, 26, S 33*)

Pression artérielle

< 130/80 mm Hg

LDL cholestérol

< 1 g/l (2.6 mmol/l)

HDL cholestérol

M > 0.4 g/l (1.1 mmol/l)

F > 0.5 g/l (1.3 mmol/l)

Triglycérides

< 1.50 g/l (< 1.7 mmol/l)

HbA_{1c}

< 7 %

Prise en charge du patient diabétique

■ Objectifs :

- A fixer pour chaque patient
- Bon équilibre glycémique :
 - Clinique (5 critères)
 - Biologie
- Correction éventuelle des autres facteurs de risque cardiovasculaire

■ Moyens :

- Règles hygiéno-diététiques
- Education
- Suivi régulier
- Médicaments

Suivi du diabète

- **Tous les jours :**
glycémies capillaires
- **Tous les 4 mois :**
examen clinique
HbA1C
- **Tous les ans :**
examen clinique
biologie : créatinine, micro-albuminurie, lipides
examen ophtalmologique
Discuter : doppler vaisseaux du cou et membres inférieurs et bilan cardiaque (recherche ischémie myocardique)

IMS : qui dépister ? (SFC / ALFEDIAM 2004)

■ Diabétiques de type 2 à haut risque

- Age > 60 ans OU ancienneté du diabète > 10 ans ET deux facteurs de risque majeurs (dyslipidémie, HTA, tabagisme, antécédent familial CV < 60 ans)
- Artérite des membres inférieurs
- Athérome carotidien (sténose > 30%)
- Macro-albuminurie (> 300 mg/24 h)
- Micro-albuminurie ET deux facteurs de risque
- Age > 45 ans et désir de reprise du sport

■ Diabétiques de type 1 à haut risque

- Age > 45 ans ET ancienneté du diabète > 15 ans ET deux facteurs de risque

Comment dépister ? (SFC / ALFEDIAM 2004)

■ ECG de repos

- Anomalies ischémiques → Coronarographie
- Atypies → Scintigraphie / Echographie de stress
- Normal → Epreuve d'effort

■ Scintigraphie myocardique / EchoG de stress si

- EE faiblement positive au delà d'un seuil de 75 W
- EE négative largement sous-maximale
- EE douteuse
- Inaptitude à l'effort, AOMI
- BBG complet, WPW, électro-stimulation

EE ou scintigraphie normale : contrôle à 3 ans

Etat des lieux en France

- Prise en charge insuffisante

30-40% des patients avec HbA¹c > 8.0%
(objectif ANAES < 6.5%)

Fond d'œil /an < 70%

Etude ENTRED (10 000 patients)

HbA¹c x 3 /an = 30-40%

Microalbuminurie /an < 25%

- Au moins une hospitalisation /an = 27%
3.2 hospitalisations/an (13.9 jours)

BIGUANIDES

METFORMINE ET DERIVES

DCI	Spécialité	Quantité de principe actif	Posologie usuelle
Embonate de metformine	Stagid	280 mg	3 cp/j
Chlorydrate de Metformine	Glucophage 500	500 mg	3 cp/j
Chlorydrate de Metformine	Glucophage 850	850 mg	2-3cp/j
Chlorydrate de Metformine	Glucophage 1000	1 000 mg	2-3 cp/j (max 1g X3/j)

BIGUANIDES

MECANISMES D'ACTION

Diminution de l'insulinorésistance

- **Au niveau hépatique:** réduction de la production du glucose (néoglucogénèse)
- **Au niveau musculaire:** stimulation de l'utilisation tissulaire du glucose

THIAZOLIDINEDIONES OU GLITAZONES

2 molécules commercialisées:

✓ **Pioglitazone (Actos):**

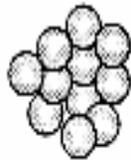
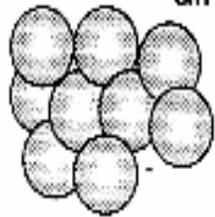
- cp 15 et 30 mg
- posologie maximale 45 mg/j en 1 prise (horaire indifférent)

✓ **Rosiglitazone (Avandia):**

- cp 2, 4 mg et 8mg
- posologie maximale 4 mg/j avec SH et 8 mg/j (1 ou 2 prises) avec metformine



différenciation



- ∨ AGL
- ∨ TNF- α
- ∨ Leptine
- ∨ Résistine
- ↗ Adiponectine



- Augmentation de la captation périphérique du glucose
- Diminution de la production hépatique de glucose
- Augmentation du stockage des AGL

Tissu adipeux

Petits adipocytes
métaboliquement
actifs

Modification
des signaux
métaboliques
et hormonaux du TA

SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

DCI	Spécialité	Puissance	Poso max
Glibornuride (2ème G)	Glutril	+	1cpX 3/j
Glicazide (2ème G)	Diamicron 80 mg <u>Diamicron 30 mg LM</u>	++ ++	2cpX2/j 4cp X1/j
Glipizide (2ème G)	Glibénèse	++	1cpX3/j 20 mgX1/j
	<u>Ozidia 5 mg</u>	++	
	<u>Ozidia 10 mg</u>	+++ } }	
Glibenclamide(2ème G)	Daonil 1,25 mg	+	5 mg X3/j
	Hemidaonil 2,5 mg	++	
	Daonil 5 mg	+++ } }	
Glimépiride (nouveau)	<u>Amarel 1 mg</u>	+	6mgX1/j
	<u>Amarel 2,3,4 mg</u>	++ } }	

SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

- **Stimulation de la sécrétion d'insuline par fixation sur un récepteur pancréatique (SUR 1)**
- **Actions extra-pancréatiques (récepteurs SUR 2 A myocardique, SUR 2B vasculaires) délétères ?**

SH à action pancréatique sélective ?

GLINIDES

MOLECULE / MECANISME D'ACTION

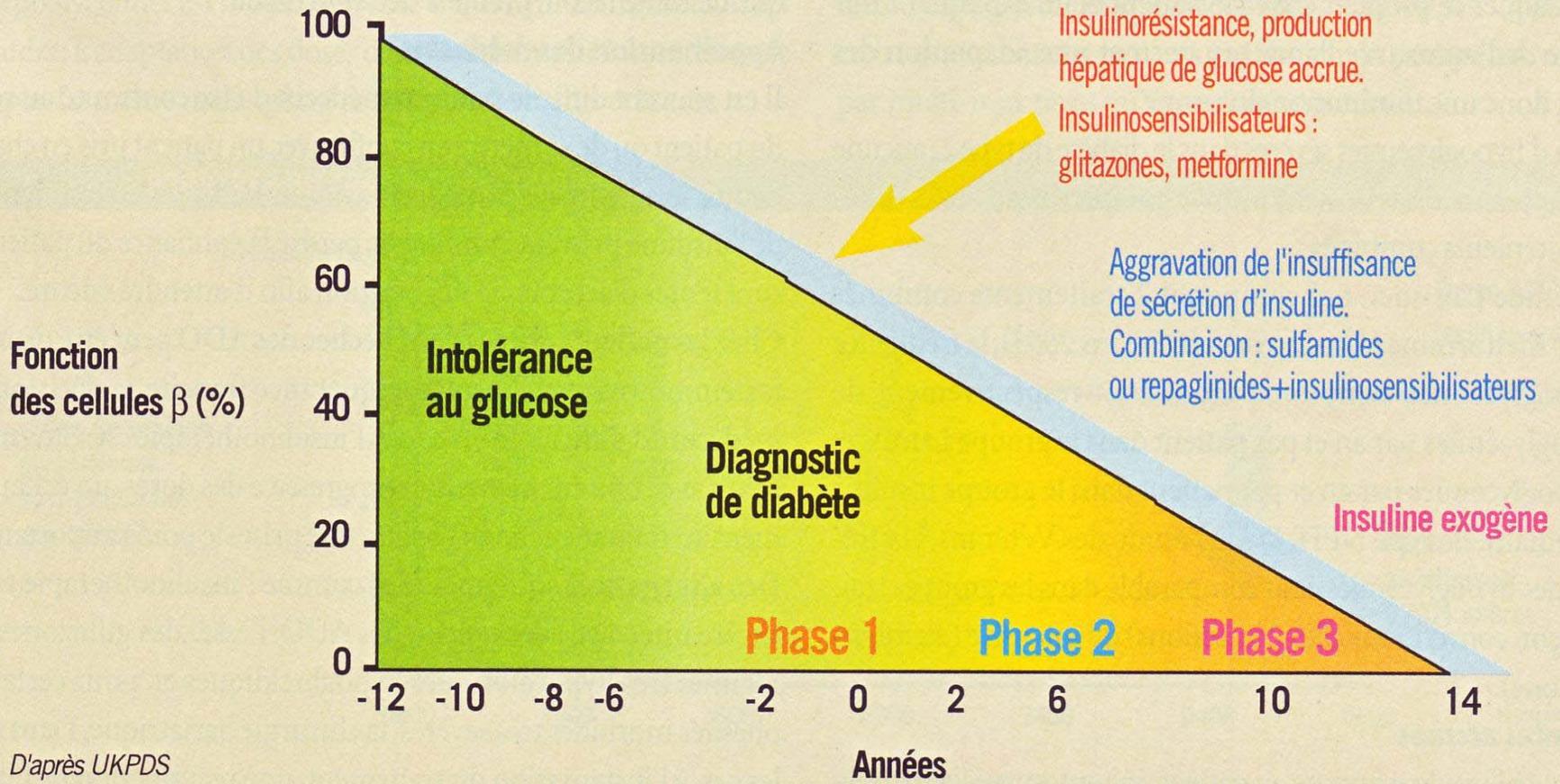
- **Nouvelle classe thérapeutique, dérivée de l'acide benzoïque (structurellement différente des SH)**
- **1 seule molécule commercialisée: répaglinide (Novonorm[®]) cp à 0,5- 1 et 2mg- dose max 4mg X 4/j (avant chaque repas)**
- **Absorption rapide, action précoce (10 mn), $\frac{1}{2}$ vie courte (1 h), métabolisme hépatique, élimination rapide**
- **Stimulation de l'insulinosécrétion en réponse à la prise alimentaire: efficacité sur la glycémie post-prandiale, moins de risque d'hypoglycémie sévère**

INHIBITEURS DES ALPHA GLUCOSIDASES

MOLECULES / MECANISME D'ACTION

- **2 molécules:**
 - ✓ acarbose (glucor^R) et miglitol (diastabol^R)
 - ✓ cp 50 et 100 mg- posologie maximale 100 mgX3/j
- **Inhibition de la dernière étape de la dégradation des glucides alimentaires → monosaccharides (absorbés dans l'iléon)**
- **Intérêt particulier pour lutter contre les hyperglycémies post-prandiales**

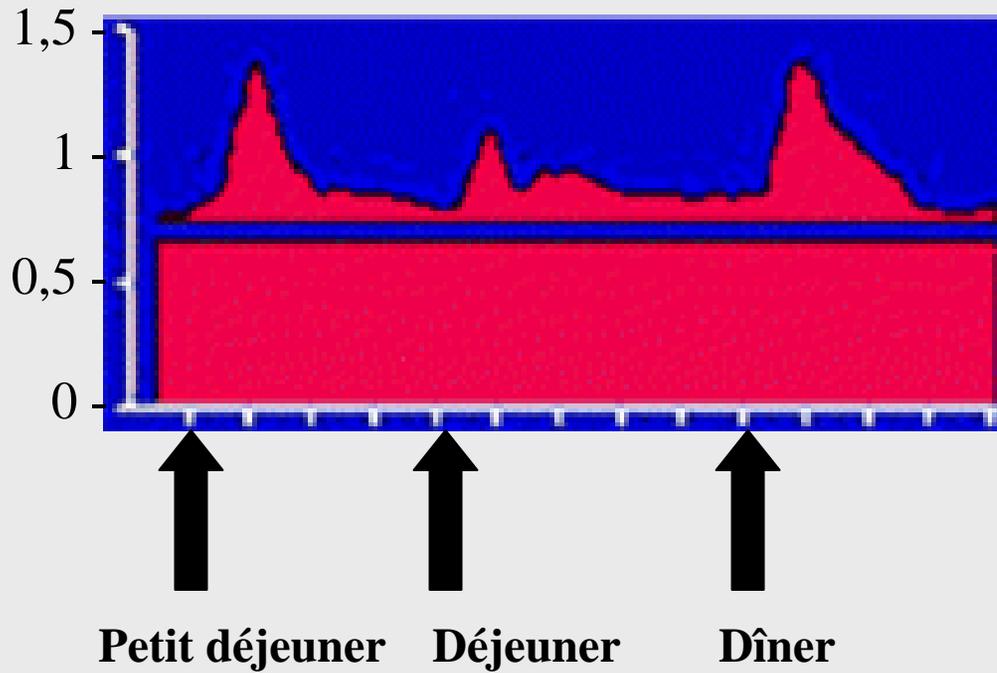
Figure 1 PERTE PROGRESSIVE DE LA FONCTION β -PANCRÉATIQUE



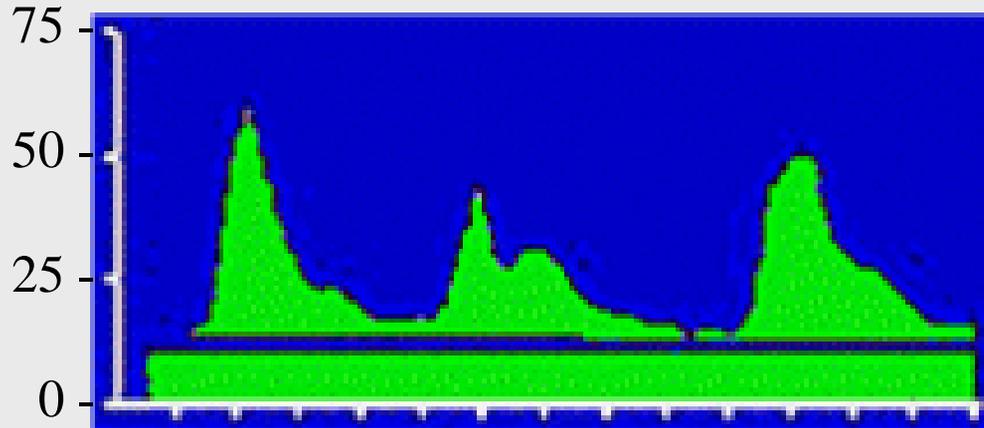
INSULINOTHERAPIE

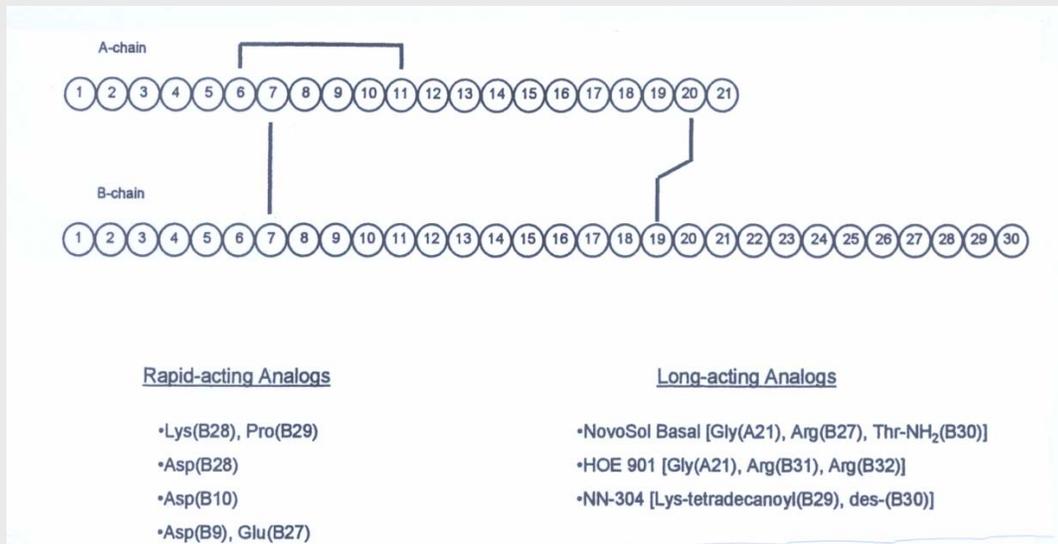
- **Voies d'administration: SC en injections (stylos, seringues), SC en pompe externe, IV en SE (en aigu)**
- **Différents types d'insuline:**
 - ✓ **Selon la formule: humaine ou analogue (mutation d'acide aminé ou addition de séquence)**
 - ✓ **Selon le profil pharmacocinétique: rapide, ultra-rapide, intermédiaire, lente**

Glycémie (g/l)



**Insulinémie
(μ U/ml)**





Analogues ultra-rapides

Lispro (Humalog)

Inversion de la proline et de la lysine en B28 et B29

Aspart (Novo Rapid)

Substitution de la proline par l'acide aspartique

Analogues longs

Glargine (Lantus)

Allongement de la partie C terminale de B par 2 arginines

Remplacement de l'asparagine en A21 par une glycine

Levemir (Detemir)

Deletion de la threonine en B30

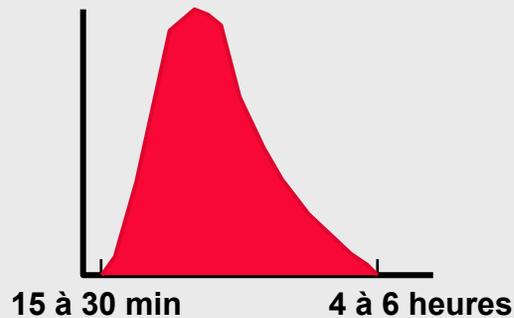
Addition d'un acide gras à 14 atomes de carbone

INSULINES (2006)

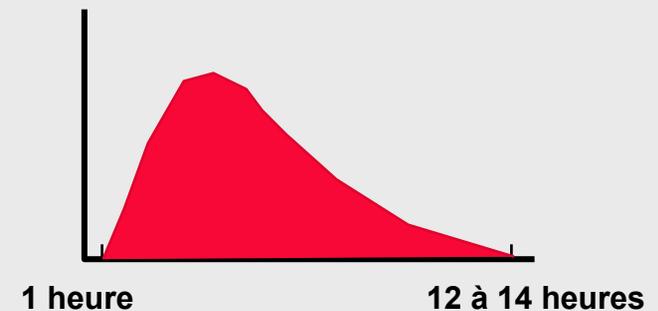
- **A action rapide :**
Actrapid ; Umuline Rapide
- **A action ultrarapide (analogues)**
Humalog ; NovoRapid ; Apidra
- **A action intermédiaire :**
Insulatard ; Umuline NPH
- **A action intermédiaire (mélanges)**
Mixtard 30 ; Umuline Profil 30
- **A action intermédiaire (mélanges d'analogues)**
Humalog Mix 25 et 50 ; NovoMix 30
- **A action lente :**
Lantus , Levemir

Cinétique des principales insulines

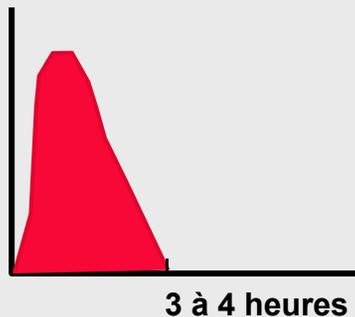
Rapides



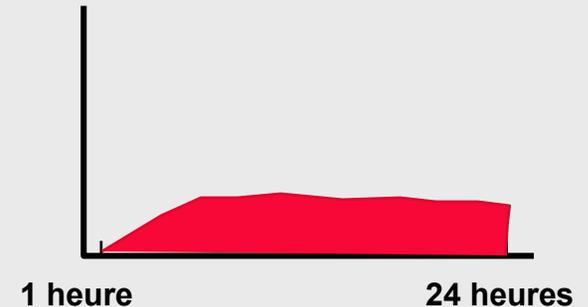
Intermédiaires (NPH)



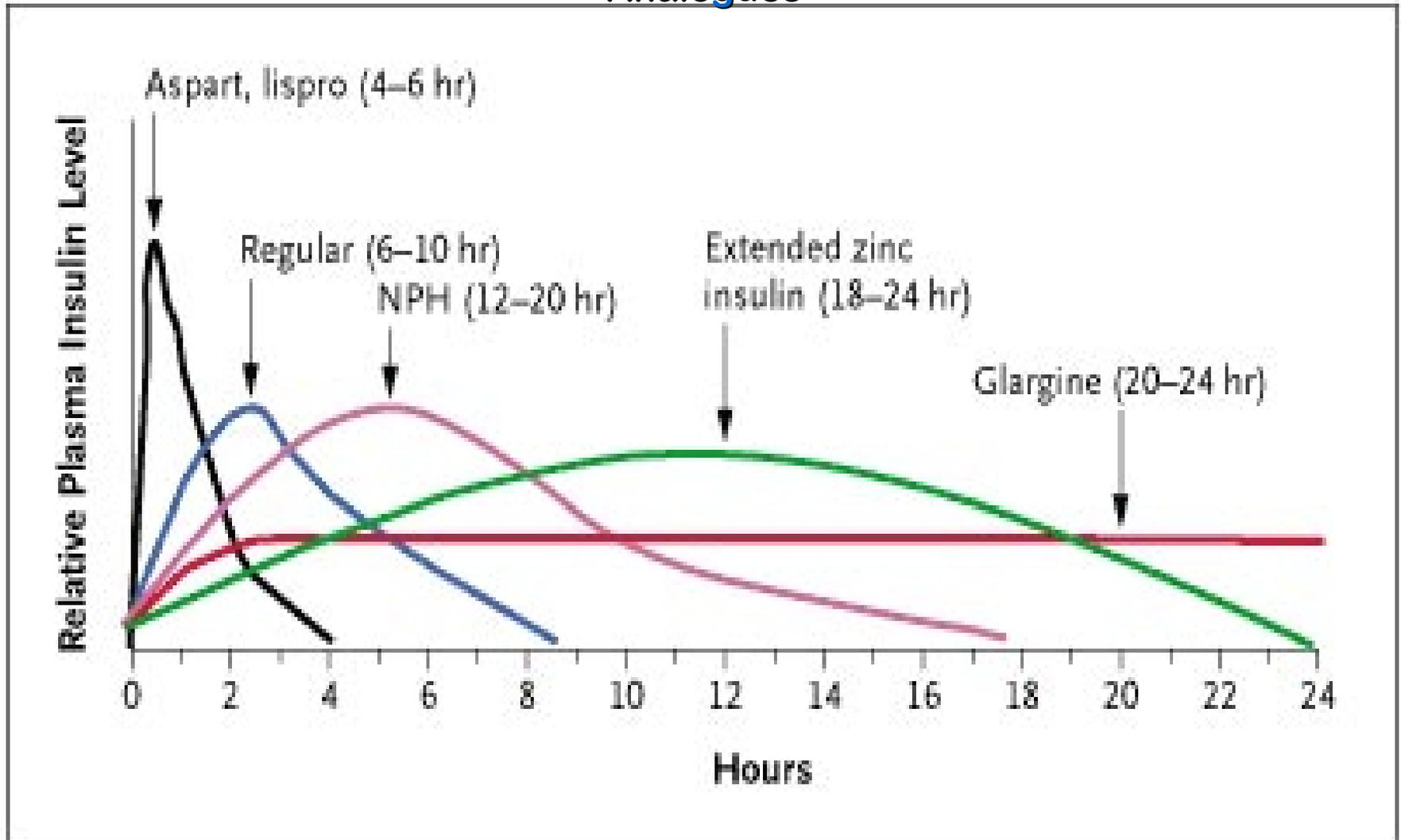
Analogues ultrarapides



Insuline lente



Approximate Pharmacokinetic Profiles of Human Insulin and Insulin Analogues



SCHEMAS D'INSULINOTHERAPIE

■ Insulinothérapie optimisée ou intensifiée:

- 3 injections SC/j (matin, midi et soir):

Schéma classique: rapide, rapide, NPH ou mélange standard

**Schéma moderne: intermédiaire mélange d'analogues
:Humalog Mix 50 matin, Humalog Mix 50 midi, Humalog Mix 25 soir**

- 4 injections SC/j (matin, midi, soir, coucher):

Schéma classique: rapide; rapide; rapide; NPH ou /mélange standard

Schéma moderne: analogue ultrarapide matin e, midi et soir; analogue à action lente au coucher

SCHEMAS D'INSULINOTHERAPIE

- **Insulinothérapie au coucher (bed time):**
 - ADO la journée
 - 1 inj SC de NPH ou lente au coucher (ou au dîner)
 - **Type 2 uniquement**
- **Insulinothérapie conventionnelle:**
 - 2 injections SC/j (matin et soir): NPH ou mélange standard ou mélange d'analogue

SCHEMAS_D'INSULINOTHERAPIE

- **Insulinothérapie par pompe externe:**
Sujets jeunes actifs, diabète instable, grossesse

Avantages:

plus physiologique (débit de base + bolus aux repas)

meilleure flexibilité

Inconvénients:

éducation et surveillance+++ (pompe à domicile)

risques d'infection locale et cétose si panne

RISQUES DE L'INSULINOTHERAPIE

■ Hypoglycémies

+++

- Risque le plus fréquent
- Causes: erreur diététique ou de dose, activité physique importante, ingestion d'alcool
- Nécessité de connaître signes cliniques, traitement curatif et préventif

■ Lipodystrophies (rares)

■ Allergie cutanée au point d'injection (rare)

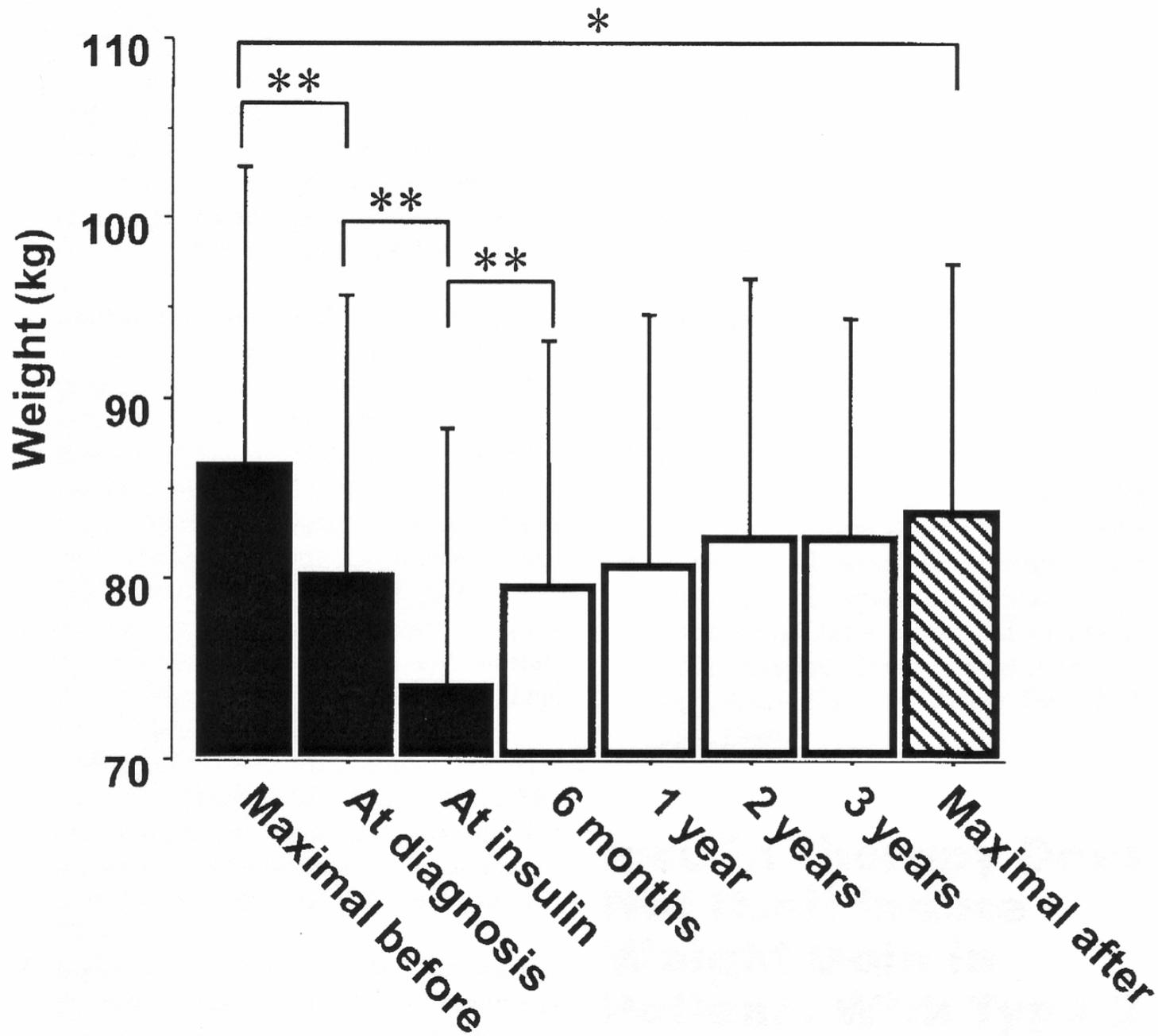


Figure 3 LES DIFFÉRENTS SCHÉMAS LES PLUS UTILISÉS

