

ACTUALITES THERAPEUTIQUES EN DIABETOLOGIE

Dr B. Colle

Lyon, le 2/10/08

1- diabète de type 1

- - Arrêt (définitif ou transitoire ?) des procédures de mise sur le marché de l'insuline inhalée (EXUBERA)
- - Forte progression de l'incidence du DT1 chez l'enfant en Europe (enquête EURODIAB)
- - Education des patients à l'insulinothérapie fonctionnelle

**INSULINOTHERAPIE
FONCTIONNELLE
DANS LE DIABETE DE TYPE 1**

LES DONNEES DU D.C.C.T

- **CONTRÔLE GLYCEMIQUE STRICT**
- **SCHEMAS D'INSULINOTHERAPIE OPTIMISE**
 - **- 4 injections ou pompe**
- **REDUCTION DE 60 % DES CPK MICROVASCULAIRES**
- **2 A 3 FOIS PLUS D'HYPOGLYCEMIES GRAVES**

INSULINOTHERAPIE PHYSIOLOGIQUE

- REPRODUIRE LA SECRETION PHYSIOLOGIQUE D'INSULINE

- INSULINOSECRETION BASALE

- INSULINOSECRETION PRANDIALE

AVEC POUR OBJECTIFS;

- LE MEILLEUR CONTRÔLE GLYCEMIQUE POSSIBLE

- LA MEILLEURE QUALITE DE VIE

EVOLUTION DE L'INSULINOTHERAPIE

- MULTIPLICATION DES INJECTIONS
 - nouvelles insulines
 - stylos
 - pompes
 - autosurveillance glycémique

1982 ; 70% PATIENTS A 2 INJECTIONS

1997 ; 80% PATIENTS A 4 INJECTIONS OU PLUS

2004 ; SCHEMA HABITUEL: - 1 analogue lent + 3 anal.
Rapides ou
pompe

EVOLUTION DE L'EDUCATION DIABETIQUE

- 1° « A L'ANCIENNE »
- INTERDIRE LES PRODUITS SUCRES
- LIMITER LES SUCRES COMPLEXES (LENTS)
- LE MEDECIN DECIDE DES DOSES D'INSULINE
- LE PATIENT ADAPTE SON MODE DE VIE AUX VOLONTES DE SON DIABETOLOGUE

2° « CONVENTIONNELLE »

- -MANGER A HORAIRE REGULIER
- -MEME QUANTITE DE GLUCIDES A CHAQUE REPAS
- -SI EXTRAS: GERER AVEC EQUIVALENTS GLUCIDIQUES
- -MANGER MEME SI ON A PAS FAIM !!!!
- -ADAPTER DOSE INSULINE PRANDIALE A SA GLYCEMIE
- « LE PATIENT ADAPTE SON MODE DE VIE AU DIABETE »

3° « FONCTIONNELLE »

- POSSIBILITE DE VARIER QUANTITE DE GLUCIDES
 - PAS D'HORAIRE POUR LES REPAS
 - ON PEUT « SAUTER » UN REPAS
 - ADAPTATION DE LA DOSE PRANDIALE SELON
 - quantité de glucides consommée
 - glycémie pré-prandiale
 - activité physique prévue
- « LE PATIENT ADAPTE SON DIABETE A SON MODE DE VIE »

LES PRINCIPES DE L'IF

- UNE INSULINE POUR « VIVRE » = LA BASALE
(LANTUS / LEVEMIR / DEBIT DE BASE D'UNE POMPE)

UNE INSULINE POUR MANGER = INSULINE PRANDIALE
(ANALOGUES RAPIDES/ HUMALOG/
NOVORAPID/APIDRA OU LES BOLUS D'UNE POMPE

INSULINE POUR « SOIGNER » SA GLYCEMIE
(ANALOGUES RAPIDES OU BOLUS)

IF POUR TOUS LES DT1 ?

- BENEFCES

- MAITRISE DU SAVOIR-FAIRE
- AUTOGESTION DU DIABETE
- SENTIMENT DE CONTROLER SA SANTE
- PARTAGE DU POUVOIR MEDECIN - MALADE

A QUEL MOMENT ?

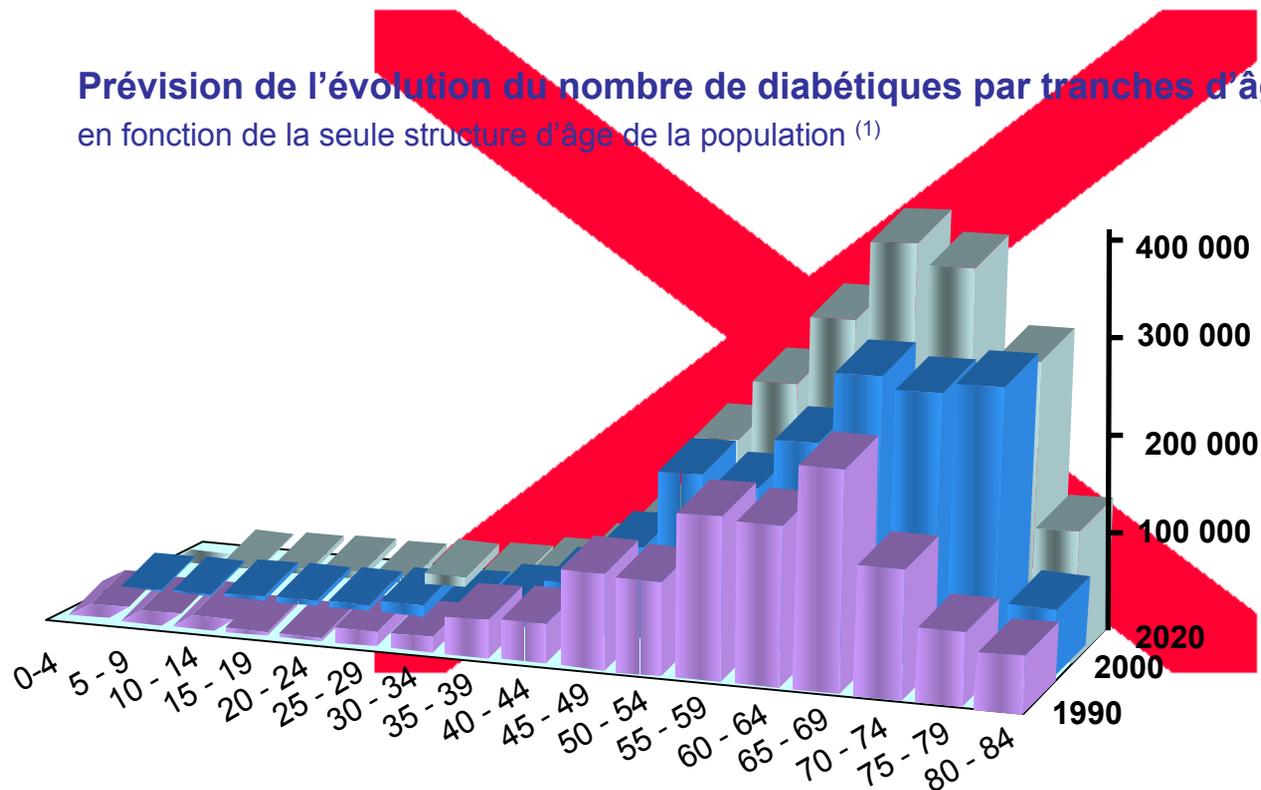
- A LA REVELATION DE LA MALADIE ?
- ULTERIEUREMENT ?

2- DIABETE DE TYPE 2

- - La pandémie
- Les recommandations HAS (nov 2006)
- - Les incrétines (inhibiteurs DPP4 et GLP1)
- - Les solutions nouvelles ????
- - ACCORD / ADVANCE/ VADT / POST UKPDS..... (qq études qui nous déçoivent un peu ou qui nous renvoient « au bon sens clinique »)

Une épidémie en marche

Prévision de l'évolution du nombre de diabétiques par tranches d'âge en fonction de la seule structure d'âge de la population ⁽¹⁾



(1) Simon D et al. Diabète: définition, dépistage et épidémiologie. In Traité de diabétologie de Grimaldi A. Ed. Médecine-Sciences Flammarion. Paris 2005: 3-21.

Une maladie fréquente et grave

- Environ 3,3% de la population, soit plus de 2 millions de personnes, sont traitées en France pour diabète ⁽¹⁾
- 91% sont des diabétiques de type 2 ⁽²⁾
- La prévalence augmente en France de 3,2% par an ⁽¹⁾
 - en raison principalement de l'allongement de l'espérance de vie ⁽¹⁾
(54% des diabétiques ont plus de 65 ans) ⁽³⁾
 - et du changement du mode de vie (prévalence de l'obésité – IMC ≥ 30 kg/m² : 11,3%) ⁽¹⁾

Dans le but de décrire les caractéristiques et la prise en charge des patients diabétiques de type 2, une étude transversale descriptive a été réalisée en 1999 auprès d'un échantillon aléatoire de 311 MG et 51 spécialistes. Ces praticiens ont complété un questionnaire détaillé à propos d'un échantillon représentatif de 4119 patients présentant un diabète de type 2. Les résultats montrent que les patients diabétiques de type 2 font en moyenne :

8,6 visites/an chez le MG traitant

0,8 visites/an chez le spécialiste ⁽⁴⁾

1) Recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS/HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Novembre 2006.

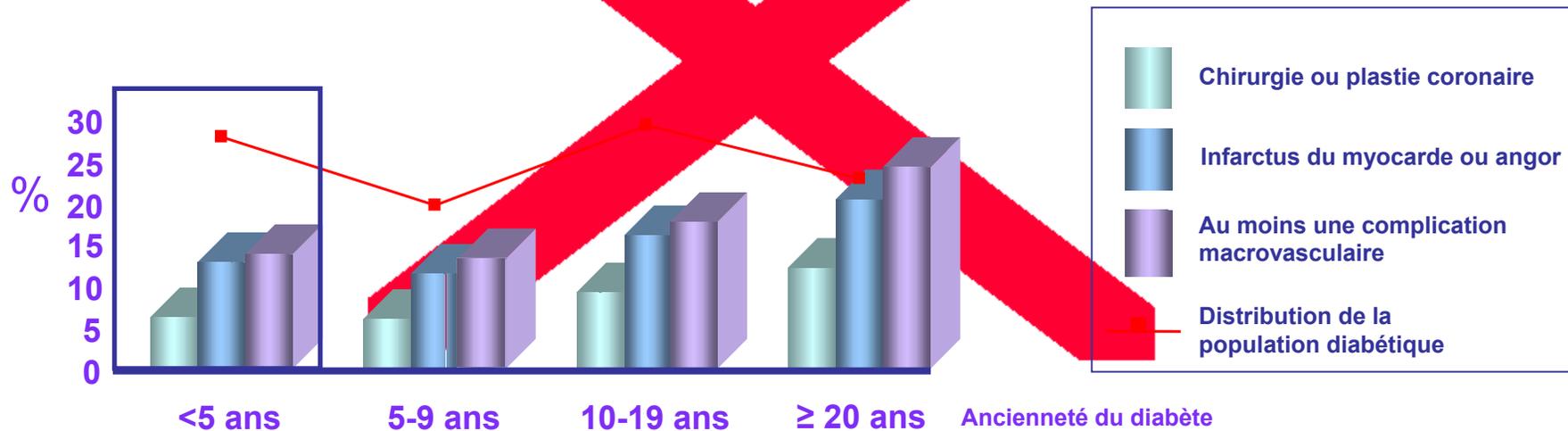
2) Recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS/HAS. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Argumentaire. Novembre 2006.

3) Névanen S et al. Caractéristiques et état de santé des personnes diabétiques âgées et leur prise en charge médicale, étude ENTRED 2001. BEH 2005.N°12-13:51-2.

4) Detournay B. et al. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. Diabetes & Metabolism 2000; 26: 363-69.

Des complications dès le diagnostic

Diabète de type 2 < 5 ans :
14 % des patients ont au moins
une complication macrovasculaire



Prévalence des complications coronariennes auto déclarées par ancienneté du diabète.
Données issue du questionnaire patient. N=3648

Des complications dès le diagnostic

Diabète de type 2 < 5 ans : 8,6 % des patients ont déjà subi un traitement par laser pour rétinopathie

	Ancienneté diabète		
	< 5 ans	6-9 ans	≥ 10 ans
Mal perforant	3,9%	5,6%	7,6%
amputation	0,6%	1,1%	2,0%
Dialyse ou greffe rénale	0,2%	0%	0,9%
Traitement par laser	8,6%	9,4%	19,9%
Perte de la vue, d'un oeil	2,5%	2,5%	4,5%

Prévalences des complications microvasculaires autodéclarées par ancienneté de diabète

Nouvelles recommandations
Diabète
HAS afssaps
Novembre 2006

Conduite à tenir initiale Diagnostiqué tôt modérément hyperglycémique

DT2

Régime + activité physique (3 - 6 mois)

HbA1c

1

$HbA1c \leq 6$

Continuer Régime
+
activité physique

2

$6 < HbA1c \leq 6,5$

Metformine

Si CI ou EI
acarbose

3

$HbA1c \geq 6,5$

> 27

BMI

< 27

Metformine

Metformine
ou Insulino
sécréteur

Objectif HbA1c < 6,5 %

HbA1c > 6,5 % après 6 mois en monothérapie
= échec de monothérapie

bithérapie

Metformine

insulinosécréteur

+ insulinosécréteur
IMC < 27

+ glitazone
IMC > 27

+ acarbose

+ metformine

Objectif HbA1c < 6,5 %

Diabète de Type 2: Conduite à tenir en cas d'échec de la bithérapie orale:

Continuer Régime + activité physique

Objectifs non atteints à 6 mois
 $HbA1c > 7\%$

Sous Met + Su
Met + Glitazone
Su + Glitazone

$HbA1c > 7\%$

Trithérapie
Met + Glitazone + Su

Insulinothérapie

Si $HbA1c > 8\%$

Objectif $HbA1c < 7\%$

Instauration de l'insulinothérapie

Bithérapie (sans glitazone) + insuline au coucher

- NPH ou analogue lent (Lantus^o, Detemir^o)
- 10 à 12 U au début

- Autosurveillance

- Glycémie à jeun
- + glycémie fin AM si sulfamide

- Objectif glycémie réveil 0,80 à 1,20 g/l

- Adaptation tous les 2 à 3 j

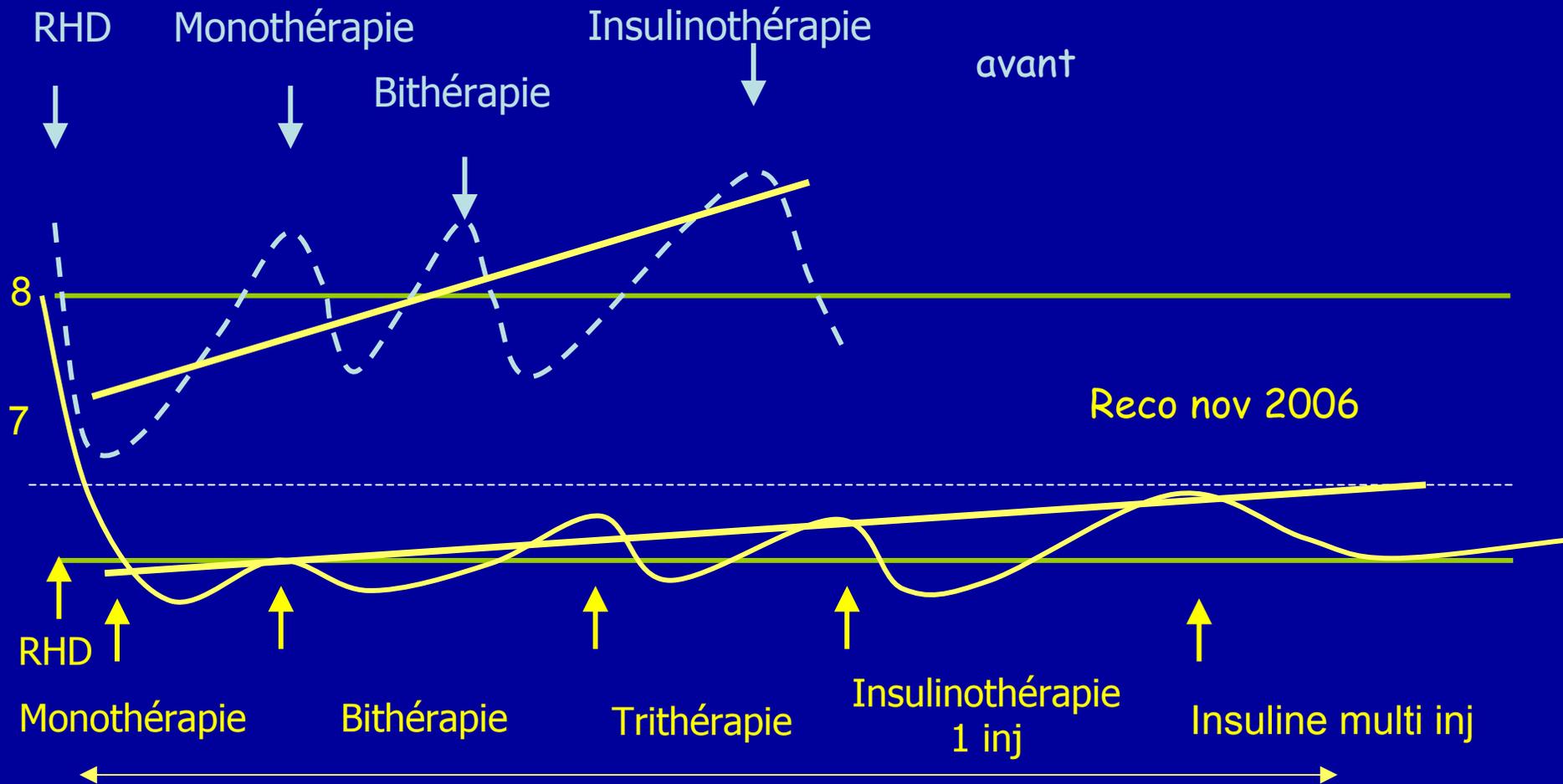
- Si nécessaire accompagnement par IDE

- Diabétologue surtout si difficultés

Insulinothérapie intensifiée

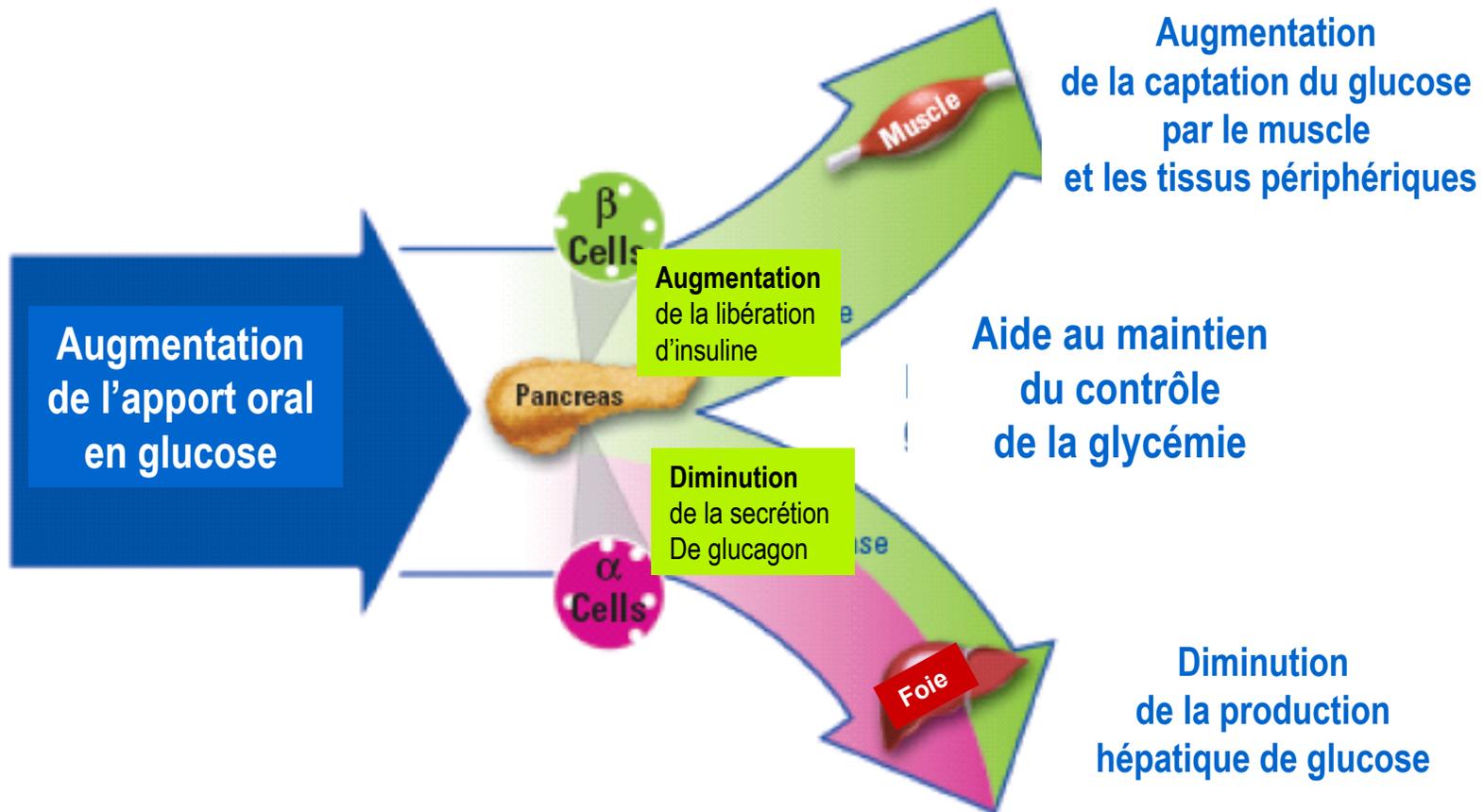
- Echec du schéma ADO + insuline 1 inj
- 2 à 4 injections par jour
- Arrêt des insulinosécréteurs
- Poursuite de metformine sauf CI ou intolérance → ■ prise de poids
- Recours indispensable au diabétologue

Pour une meilleure prise en charge du DT2



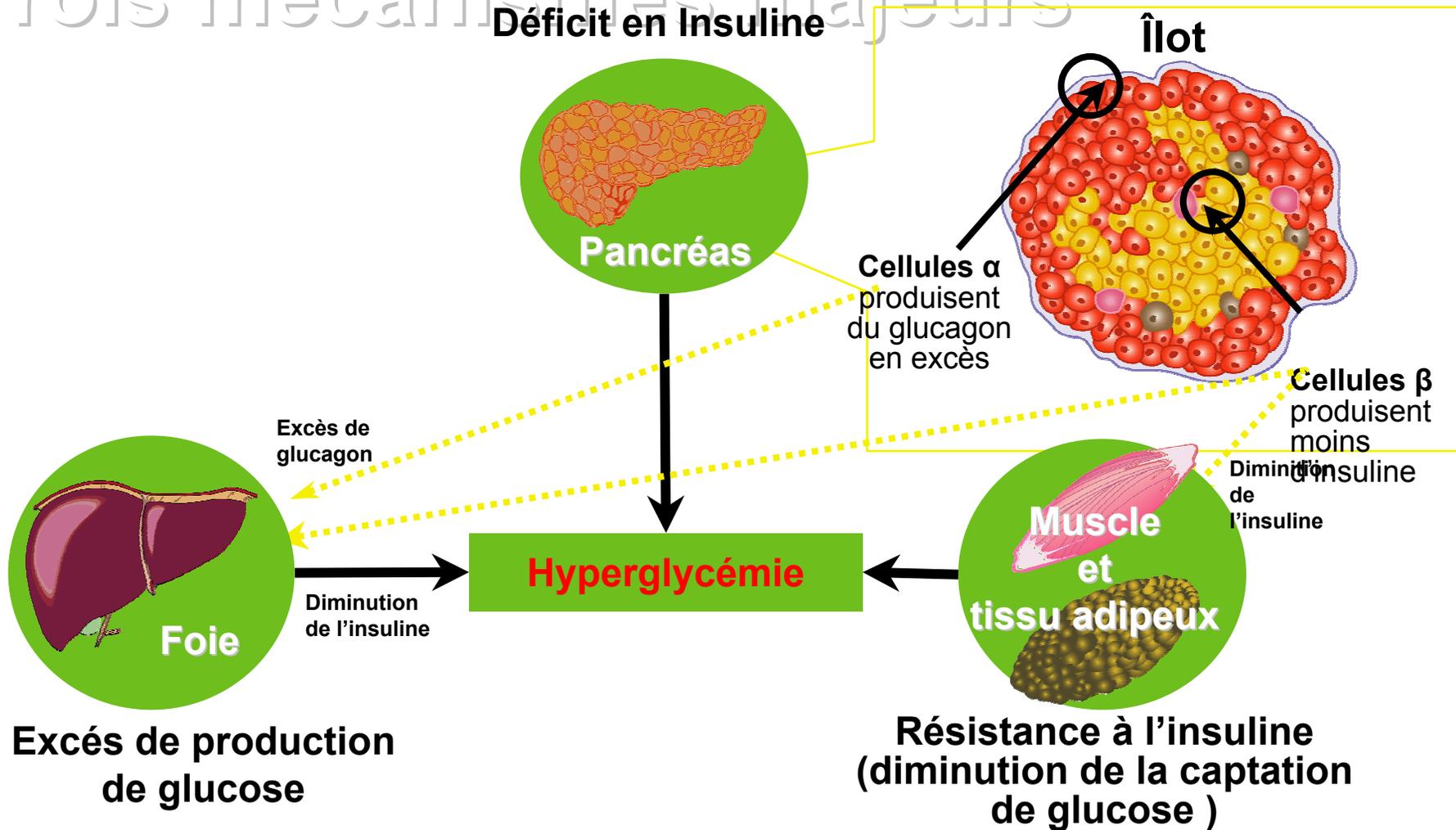
Diabète de type 2 et Incrétines

Réponse des cellules β et α à une charge en glucose



La Physiopathologie du diabète de type 2

Trois mécanismes majeurs



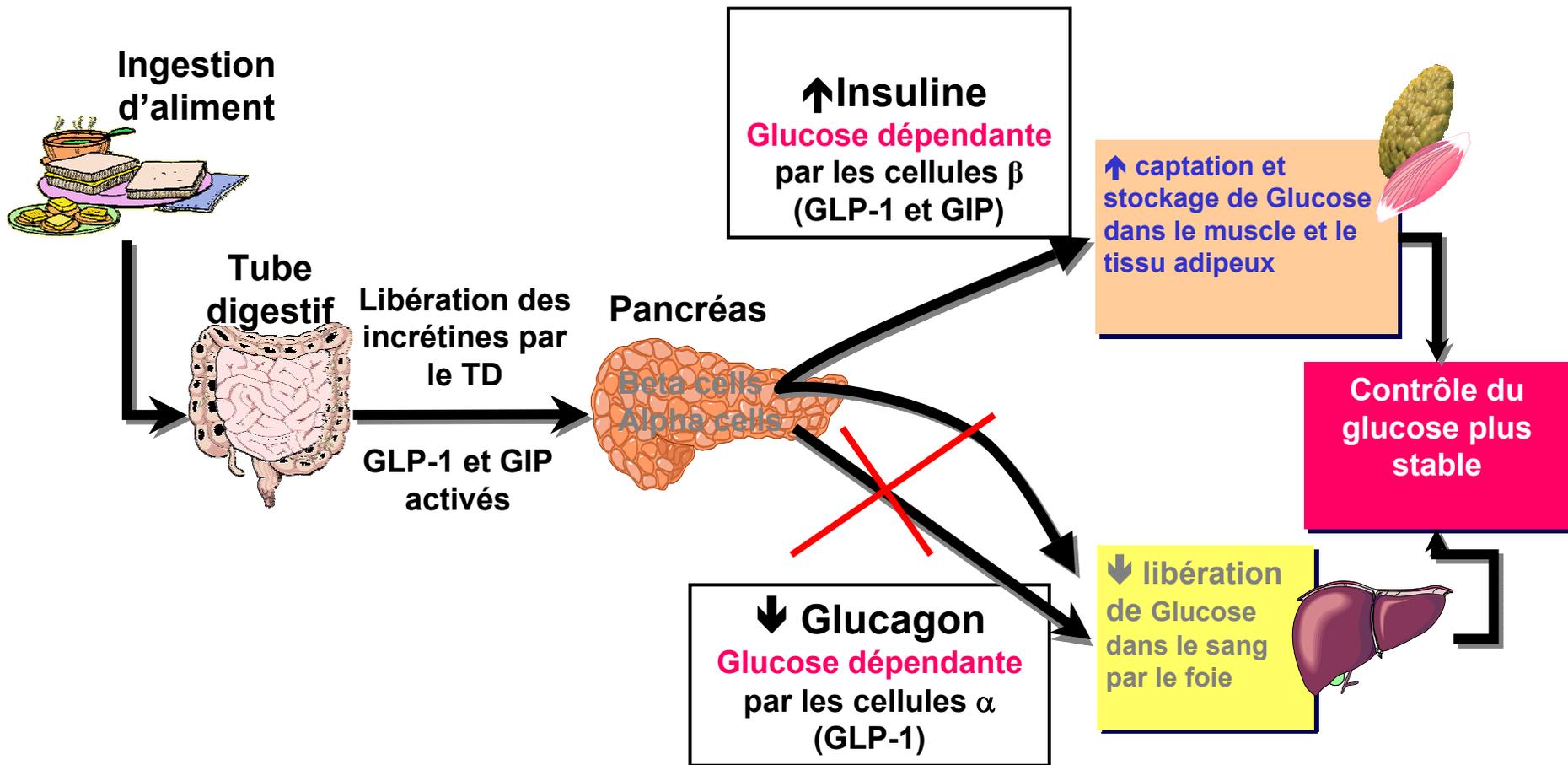
Adapted from Buse JB et al. In *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003:1427–1483; Buchanan TA *Clin Ther* 2003;25(suppl B):B32–B46; Powers AC. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005:2152–2180; Rhodes CJ *Science* 2005;307:380–384.

GLP-1 et GIP sont les incrétines majeures

GLP-1	GIP
Secrétée par les cellules L de la partie distale du tube digestif (iléum et colon)	Secrétée par les cellules K de la partie proximale du tube digestif (duodenum)
Stimule la libération d'insuline glucose-dépendante	Stimule la libération d'insuline glucose-dépendante
Supprime la libération de glucose par le foie en inhibant la sécrétion de glucagon dépendante du glucose	
Diminue l'apoptose et protège les cellules ® chez l'animal et dans des préparations d'îlots humains	Diminue l'apoptose et protège les cellules ® chez l'animal et dans des préparations d'îlots humains

GLP-1 = glucagon-like peptide; GIP= glucose dépendant insulino-tropique polypeptide

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



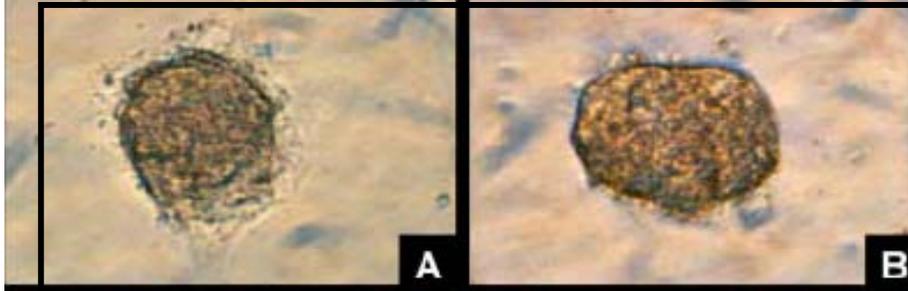
Brubaker PL, Drucker DJ. *Endocrinology*. 2004;145:2653–2659; Zander M et al. *Lancet*. 2002;359:824–830; Ahrén B. *Curr Diab Rep*. 2003;3:365–372; Holst JJ. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:430–441; Holz GG, Chepurny OG. *Curr Med Chem*. 2003;10:2471–2483; Creutzfeldt WOC et al. *Diabetes Care*. 1996;19:580–586;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

Le GLP-1 préserve la morphologie des cellules humaines d'îlots *In Vitro*

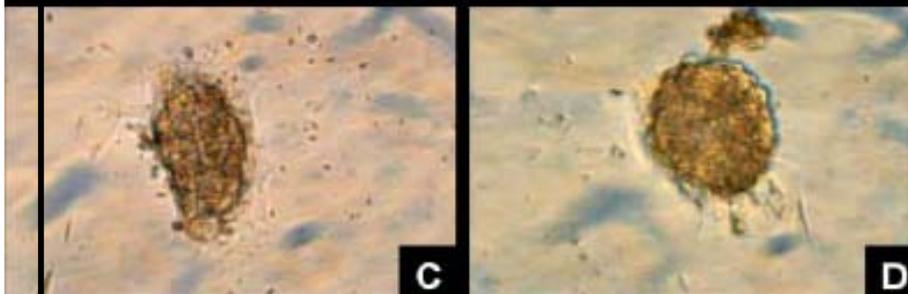
Contrôle

Cellules traitées par GLP-1

J 1



J 3

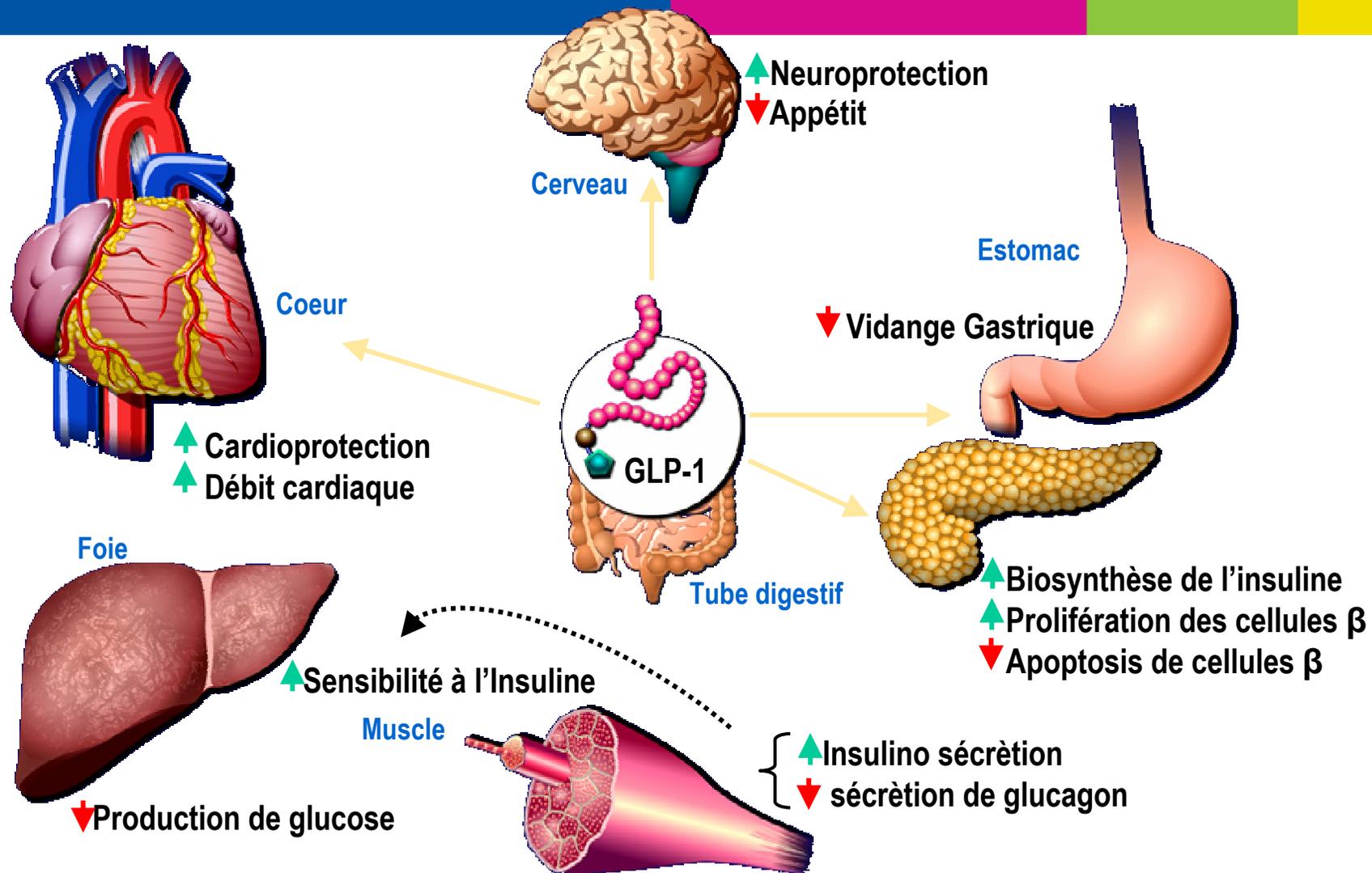


J 5

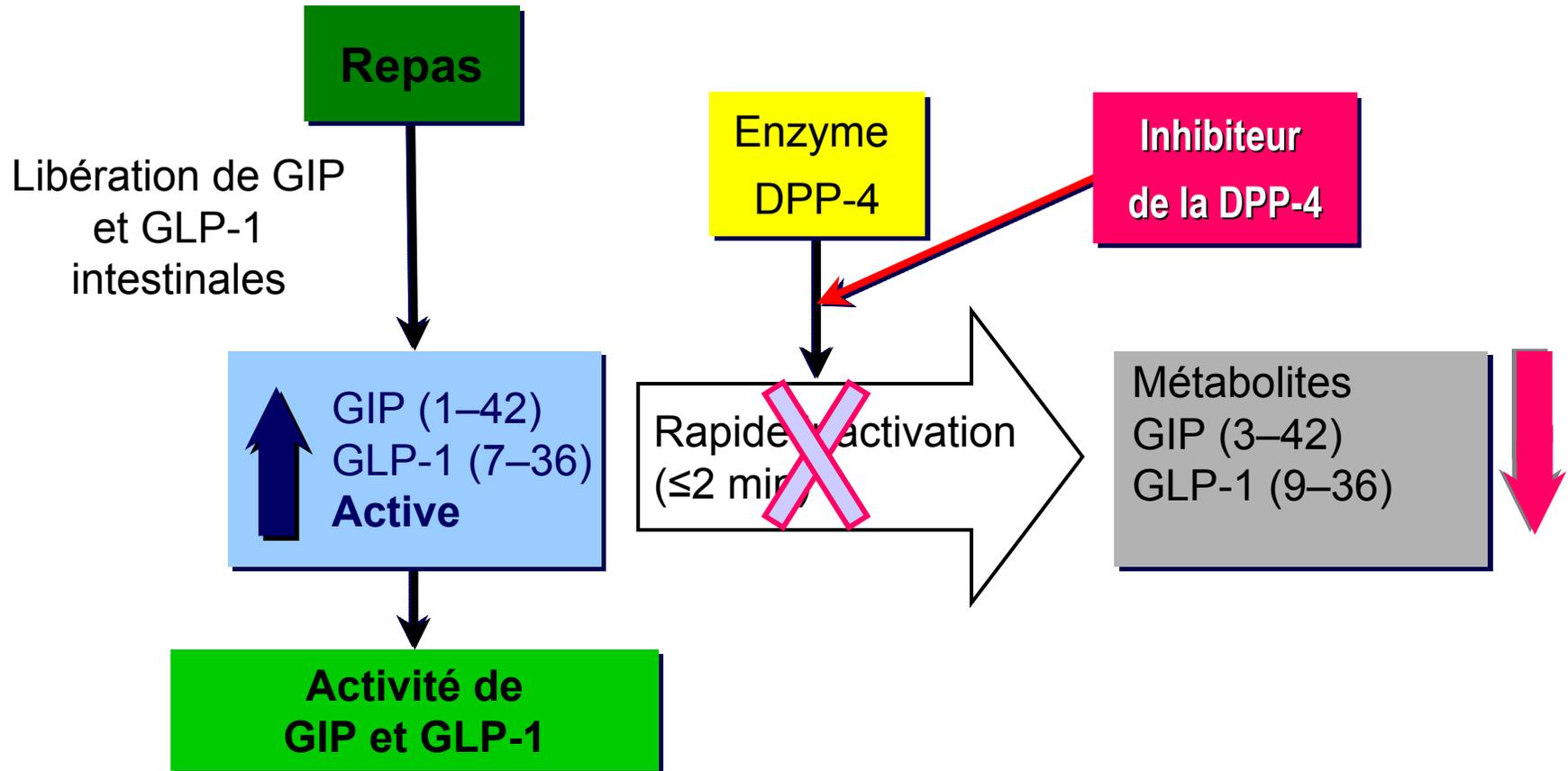


Les îlots en culture traités par GLP-1 sont capables de maintenir leur intégrité pendant une période prolongée

Résumé des actions des incrétines sur les différents tissus-cible



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



Deacon CF et al. *Diabetes*. 1995;44:1126–1131; Kieffer TJ et al. *Endocrinology*. 1995;136:3585–3596; Åhrén B. *Curr Diab Rep*. 2003;3:365–372; Deacon CF et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:952–957; Weber AE. *J Med Chem*. 2004;47:4135–4141.

Les incrétines en pratique

- 1- les inhibiteurs de la DPP4
la Sitagliptine (januvia) 1cp/j
restaure taux physio de GLP1
bcp d'autres arrivent!!!!

2 - les analogues du GLP1

Exénatide (byetta) 2 inj/j

Liraglutide x 1 inj/j

Exénatide LR x 1inj/sem

Taux pharmacol. de GLP1

tolérance digestive et à long terme ?

Les nouveaux choix thérapeutiques

- 1- Monothérapie = METFORMINE / RHD
- 2- Bithérapie = « ça se complique!!
 - MET + SULF
 - MET + GLINIDES
 - MET + ACARBOSE
 - MET + GLITAZONES
 - MET + RIMONABANT
 - MET + SITAGLIPTINE

- 3 - éventuelle trithérapie orale

OU

ADO + BYETTA

OU

ADO + INSULINE (GLARGINE ou
DETEMIR)

« GRANDES ETUDES RECENTES »

- 1 - ACCORD / pas de tt intensif dans le DT2 évolué
- 2 - ADVANCE / L'intensification améliore les cpk microvasc mais peu le macrovasc
- 3 - VADT/ L'intensification n'améliore pas les cpk microvasc dans les diabètes anciens et multicompliqués
- 4 - POST UKPDS / « la mémoire glycémique »

AU TOTAL (1)

- 1- objectif rigoureux (hb1c < 6.5%) au dépistage et dans les 10 premières années
- 2 - attention aux tt intensifs chez diabétiques agés ou compliqués
- 3- contrôler les frcv associés
- 4- la dietétique et l'activité physique +++

AU TOTAL (2)

- Bcp de nouvelles classes thérapeutiques
 - Modes d'action intéressants
 - Préservation de la cellule β ???
 - Pas encore d'études de morbi-mortalité
 - Tolérance à long terme ??
 - Le prix
-
- DES POSSIBILITES NOUVELLES
JUSTIFIANT DES CHOIX ARGUMENTES