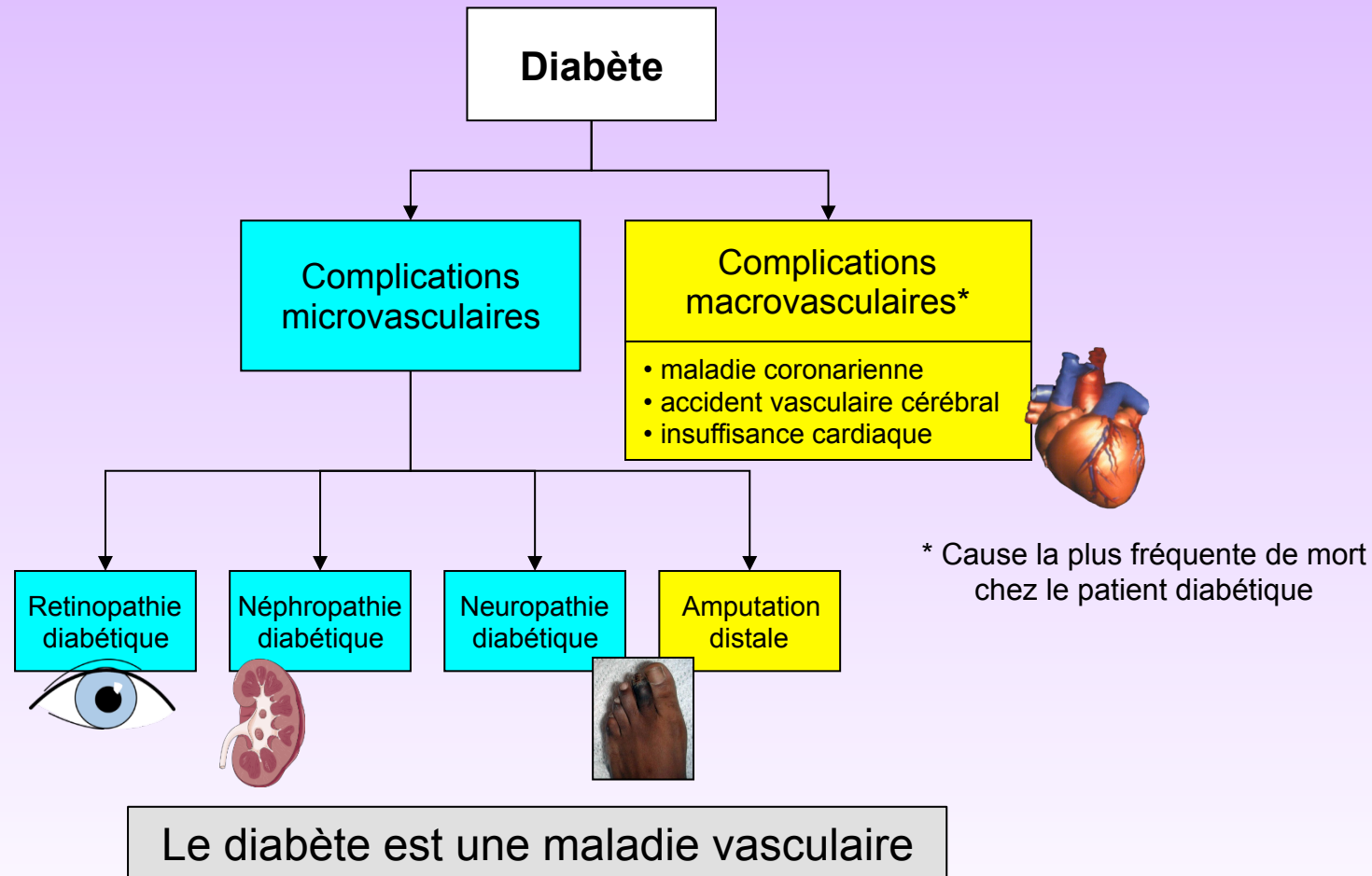

UNE APPROCHE THERAPEUTIQUE PERSONNALISEE DU PATIENT DIABETIQUE

NOV 2013

Le but du traitement: Prévenir les complications du Diabète



Adapted from Grobbee DE. How to ADVANCE prevention of cardiovascular complications in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2003;52:24–28.

Document scientifique réservé à l'usage exclusif de l'orateur et présenté sous sa responsabilité.

La stratégie thérapeutique doit être multifactorielle

Un contrôle strict des différents facteurs de risque:

hygiène de vie - glycémie - pression artérielle - lipides...

- ❖ **diminue le risque des complications cardio-vasculaires et micro-vasculaires de plus de 50 %¹**
- ❖ **et réduit la mortalité de plus de 50 %².**

Sténo 2 Study :

1 - New Engl J Med 2003, 348, 383

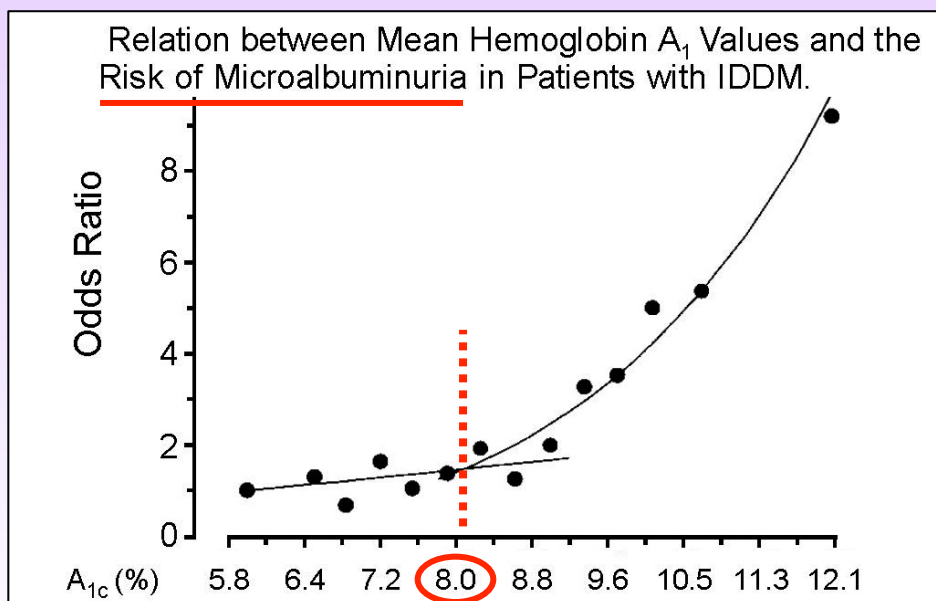
2 - N Engl J Med 2008; 358:580-591

1- Peter Gæde et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes , N Engl J Med 2003; 348:383-393

2- Peter Gæde et al. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes N Engl J Med 2008; 358:580-591

Dans le cadre de la stratégie multifactorielle, après les grandes études récentes, quelle valeur cible optimale d'HbA1c ?

- ❖ Il convient de rappeler qu'il n'y a **aucun argument**, ni épidémiologique, ni dans les études d'intervention, **en faveur d'un mauvais contrôle glycémique, avec une HbA1c > 8%.**



“ Le risque de la micro-albuminurie augmente brusquement au-dessus de HbA1c > 8 %, suggérant que les efforts doivent être concentrés sur la réduction de l'HbA1c en dessous de ce seuil de 8 % »

Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus
Andrzej. S.Krolewski *et al Engl J Med* 1995;332:1251-5

Dans le cadre de la stratégie multifactorielle, après les grandes études récentes, quelle valeur cible optimale d'HbA1c ?

❖ Il convient de rappeler qu'il n'y a **aucun argument**, ni épidémiologique, ni dans les études d'intervention, **en faveur d'un mauvais contrôle glycémique, avec une HbA1c > 8%.**

❖ La question :

< 6 ?

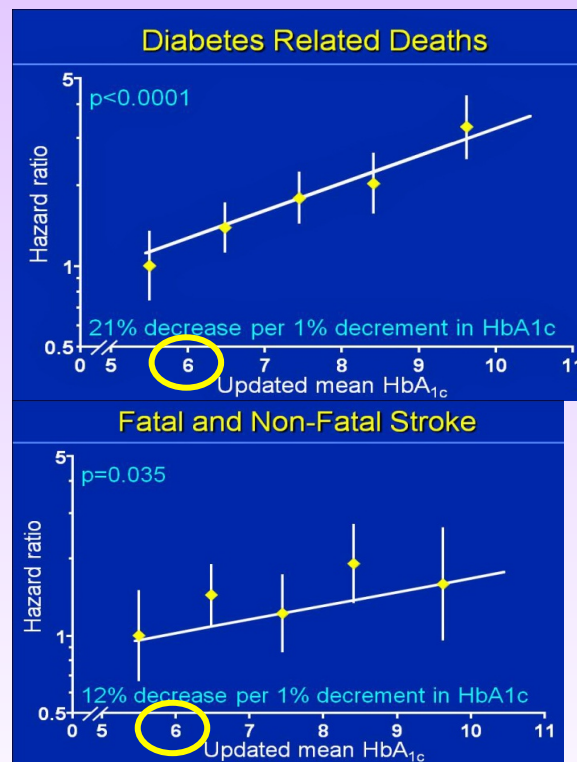
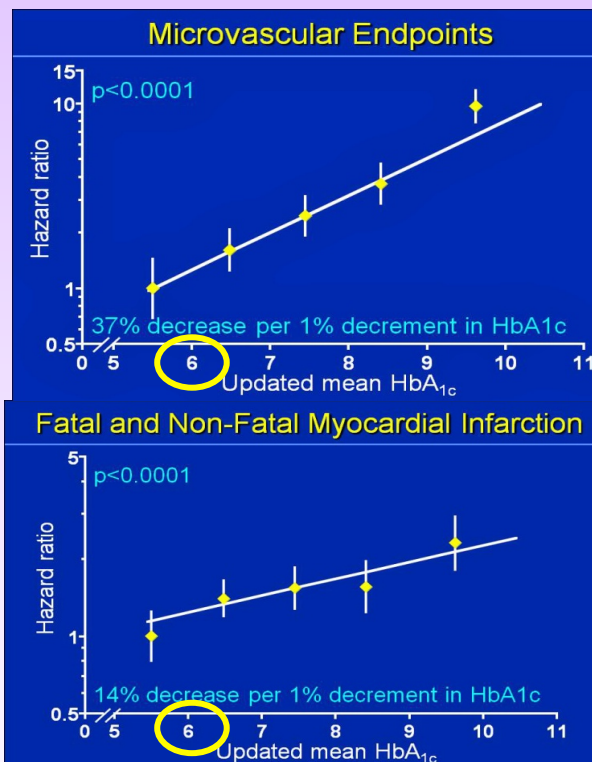
< 7 ?

< 8 ?

***Est-ce la même cible
pour tout le monde?***

Que disent les cohortes: *l'UKPDS* « épidémio »

Il existe une claire relation **épidémiologique** entre le niveau d'HbA_{1c} et le risque des complications du diabète de type 2 : **le plus bas (6%*) est le mieux**



**objectif dans ACCORD*

UKPDS*

BMJ 2000; 321: 405-12

**La seule étude disponible pour élaborer les recos jusqu'en 2008*

(avant ACCORD, ADVANCE, VADT)

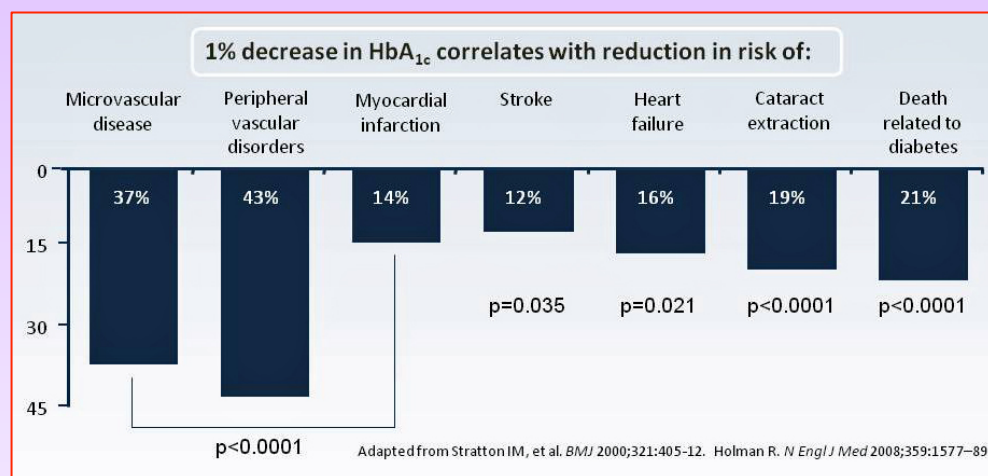
Irene M Stratton, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ* 2000; 321: 405-12

Que disent les grandes études d'intervention *l'UKPDS*

UKPDS (suivi à 10 ans)

UKPDS : patients
nouvellement diagnostiqués

± positive



Le concept de "mémoire glycémique"
intensifier tôt entraine un bénéfice
10-20 ans après

Ce qui conduit à la
recommandation
d'une « intensification précoce »

Irene M Stratton, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ* 2000; 321: 405-12
Holman RR, et al. ; 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589

Que disent les grandes études d'intervention

ACCORD – ADVANCE - VADT

Patients > 60 ans,
avec > 10 ans de durée de diabète et
souvent des complications établies

ACCORD
ADVANCE
VADT

} **négatives**

**Un traitement intensif pour réduire l'HbA1c à < 7,5 % (sur 5 ans)
n'apporte pas de bénéfice cardiovasculaire.**

(au moins chez les patients > 60 ans, avec > 10 ans de durée de diabète et souvent des complications établies)

**Taux de mortalité excessive : lié aux hypoglycémies?
lié à un traitement trop intensif ?**

1. Gerstein HC, et al. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59; 2. Patel A, et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72; 3. Duckworth W, et al. *N Engl J Med* 2009;360:129-39; 4. Brown A, et al. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:369-75; 5. Bloomgarden ZT, et al. *Diabetes Care* 2010;733(11):e134-9

Les grandes études d'intervention : que disent les méta-analyses

META-ANALYSIS

Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes

Diabetologia
DOI 10.1007/s00125-009-1470-0

F. M. Turnbull • C. Abraira • R. J. Anderson • R. P. Byington • J. P. Chalmers •
W. C. Duckworth • G. W. Evans • H. C. Gerstein • R. R. Holman • T. E. Moritz •
B. C. Neal • T. Ninomiya • A. A. Patel • S. K. Paul • F. Travert • M. Woodward

Données disponibles sur
140 300 patients-années
de traitement.

Un strict contrôle glycémique (*pendant 5 ans*) :

- 1. réduit le risque coronarien**
- 2. est sans effet sur le risque d'AVC**
- 3. augmente le risque d'hypoglycémie sévère**
- 4. effet hétérogène sur la mortalité**

(*augmentée dans ACCORD et VADT*)

Turnbull FM et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes
Diabetologia. 2009 Nov;52(11):2288-98.

Depuis les grandes études, le mot-clé : individualisation

SPECIAL FEATURE

J Clin Endocrinol Metab, April 2010, 95(4):1566–1574

Consensus Statement

Individualizing Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus Based on Patient Characteristics: What We Know and What We Need to Know

Robert J. Smith, David M. Nathan, Silva A. Arslanian, Leif Groop,
Robert A. Rizza, and Jerome I. Rotter

DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS

Diabetes Metab Res Rev 2010; 26: 239–244.

REVIEW ARTICLE

The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach

Paolo Pozzilli^{1,2†}
R. David Leslie^{2,3*†}
Juliana Chan⁴ Ralph De Fronzo⁵
Louis Monnier⁶ Itamar Raz⁷
Stefano Del Prato⁸

DIABETES

Individualized therapy for diabetes mellitus—just a promise?

Anne T. Reutens

www.nature.com/nrendo AUGUST 2010

IDEAS AND OPINIONS

Annals of Internal Medicine

Ann Intern Med. 2011;154:554-559.

Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials

Faramarz Ismail-Belgi, MD, PhD; Ette Moghissi, MD; Margaret Tiktin, NP; Irl B. Hirsch, MD; Silvio E. Inzucchi, MD; and Saul Genuth, MD

Que disent les recommandations *personnaliser*

Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach

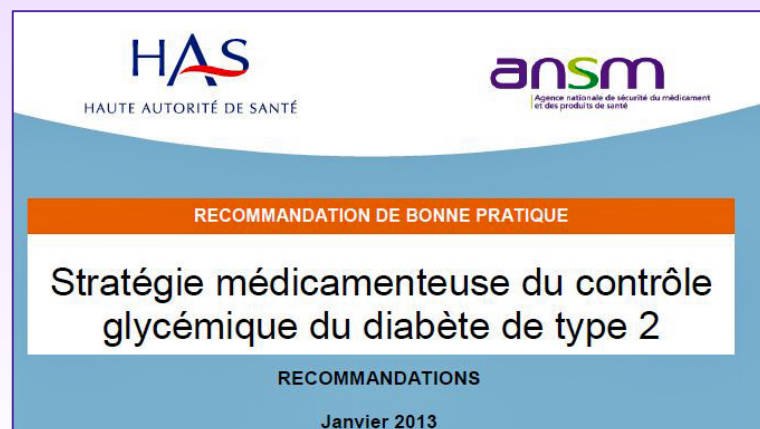
Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Cette prise de position a été traduite en français et reprise à son compte par la Société Francophone de Diabétologie.

Diabetes Care, 2012, 35: 1364-1379

“Patient-Centered Approach”

signifie... *destinée à apporter un soin qui soit respectueux du patient, adapté aux préférences individuelles de celui-ci, à ses besoins et à ses valeurs...*



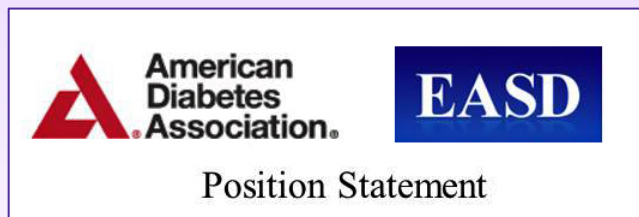
MESSAGES CLES

L'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients

La valeur-cible de référence: 7%



Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.



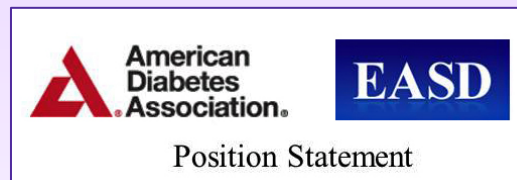
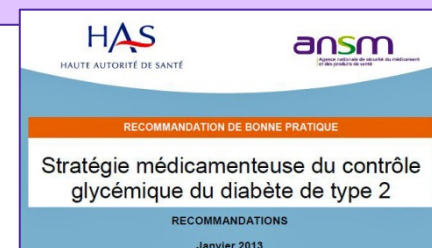
Les documents de l'ADA « *Standards of Medical Care in Diabetes* » recommandent de **diminuer l'HbA1c a moins de 7 % (< 53 mmol/mol)** chez la plupart des patients pour réduire l'incidence de la maladie microvasculaire

Une valeur-cible $\leq 6.5\%$ au début de la maladie,
*si on évite les traitements qui peuvent donner des hypos et
si on évite tout empilement des médicaments.*

Pour les patients diabétiques de type 2 :

- dont le diabète est nouvellement diagnostiqué,
- ET dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans,
- ET sans antécédent cardio-vasculaire,

un objectif inférieur ou égal à 6,5 % est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (cf. recommandation n° 16).



Des cibles d'HbA1c plus strictes (par exemple, 6,0 à 6,5 % peuvent être envisagés chez certains patients sélectionnés (faible durée de diabète, longue espérance de vie, sans maladie cardiovasculaire significative) si cette cible peut être atteinte sans hypoglycémie significative ou tout autre effet indésirable du traitement,

Une valeur-cible entre 7 et 8% aux stades plus tardifs de la maladie, en cas de co-morbidités, ou si on doit empiler des médicaments, notamment celles à risque hypoglycémique.

Pour les patients diabétiques de type 2 :

- avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans),
- OU avec des complications macrovasculaires évoluées,
- OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères,

→ Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % est recommandée.



Des objectifs d'HbA1c moins stricts – par exemple 7,5-8 % – ou même légèrement plus élevés sont appropriées pour des patients avec des antécédents d'hypoglycémie sévère, une espérance de vie limitée, d'importantes comorbidités et chez ceux dont la cible est difficile à obtenir malgré une éducation intensive à l'autonomie, des conseils répétés et des doses efficaces de plusieurs agents anti-hyperglycémifiants, y compris l'insuline

L'objectif glycémique doit être individualisé

Adapter le traitement au « contexte » du patient



American
Diabetes
Association.

EASD

Position Statement

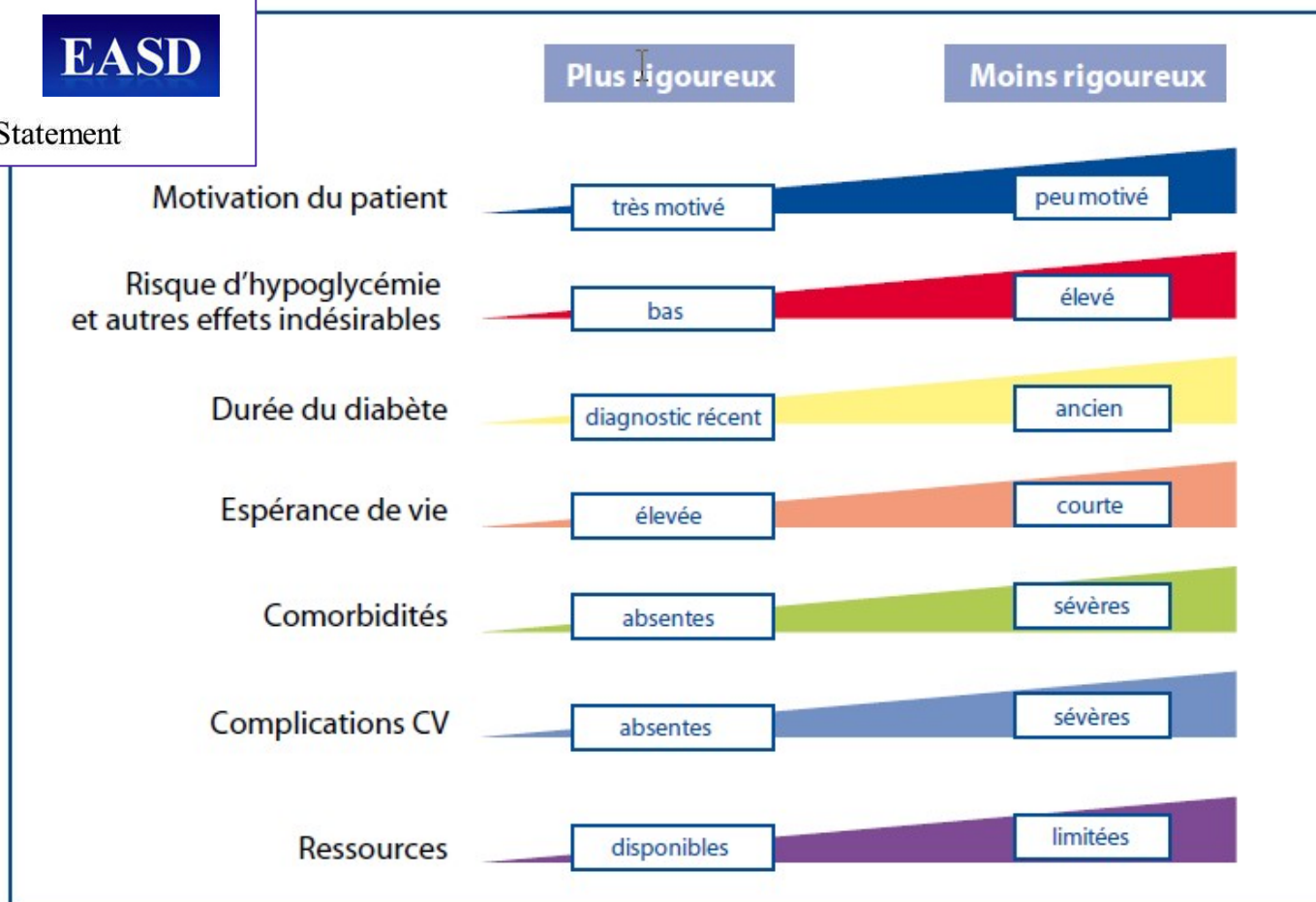
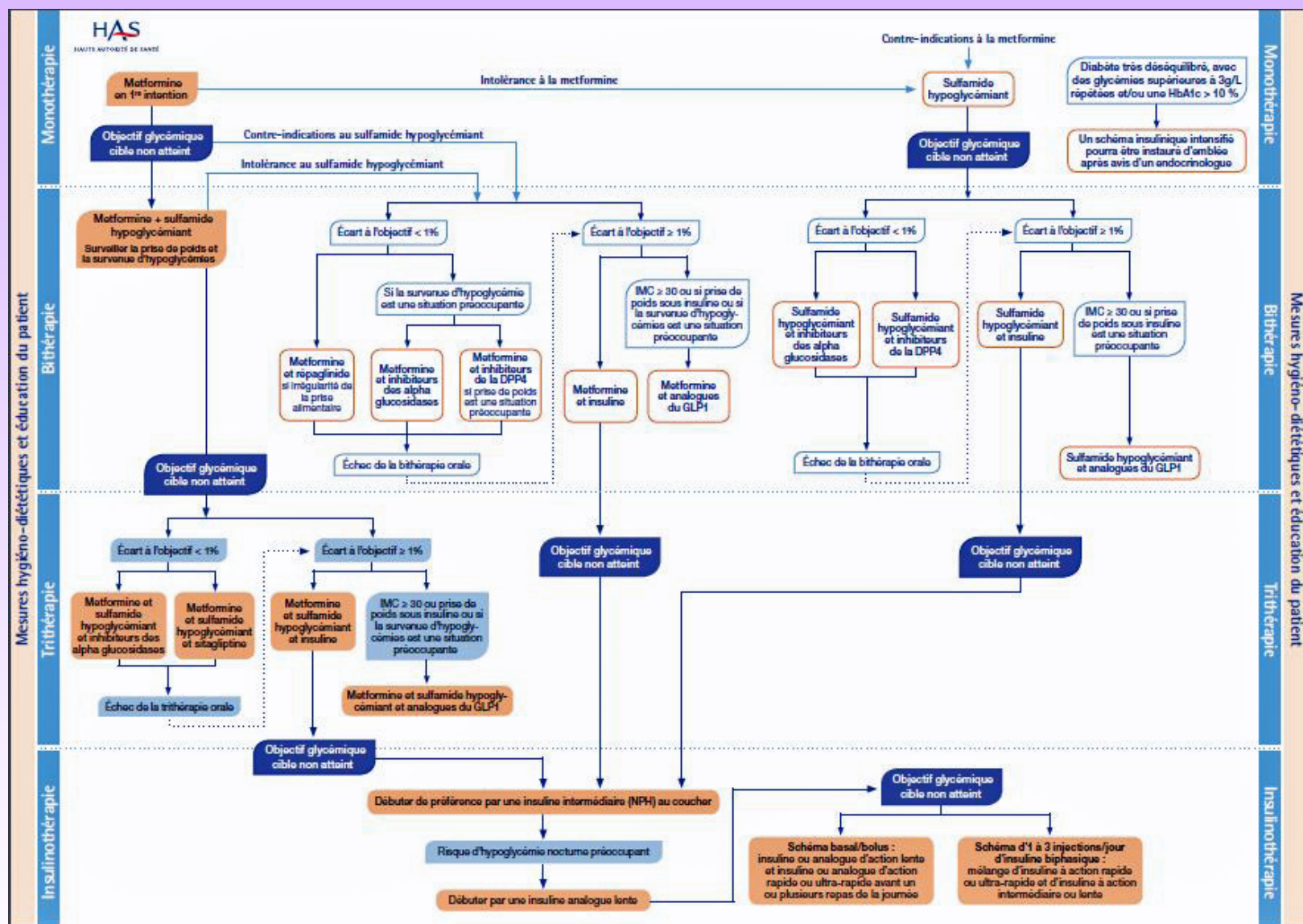
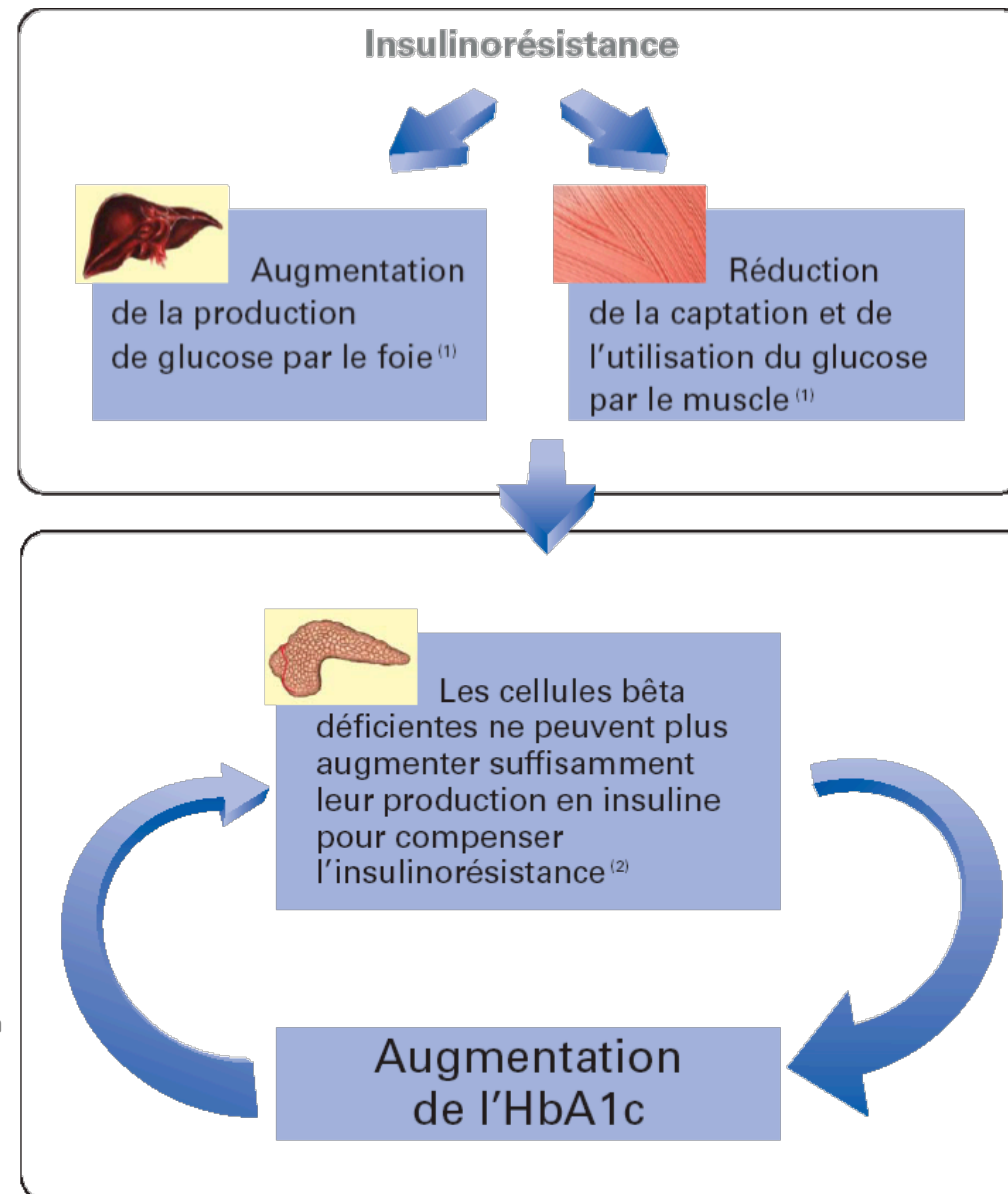


Figure 1. Description des éléments de décision à utiliser pour déterminer les efforts nécessaires à l'obtention des cibles de glycémie.

L'algorithme de référence dans les recos

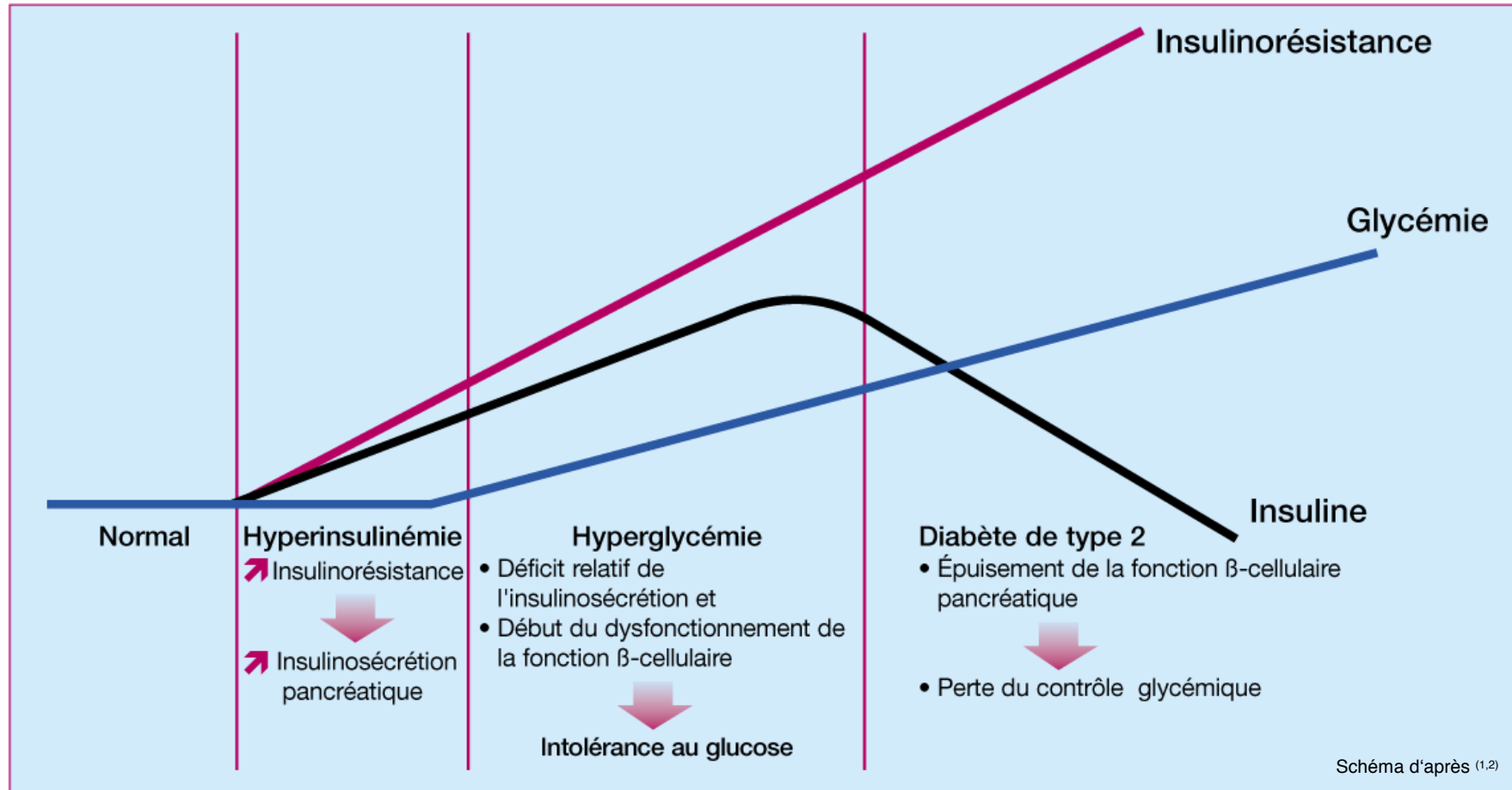


L'organisme n'utilise plus sa propre insuline comme il le devrait*



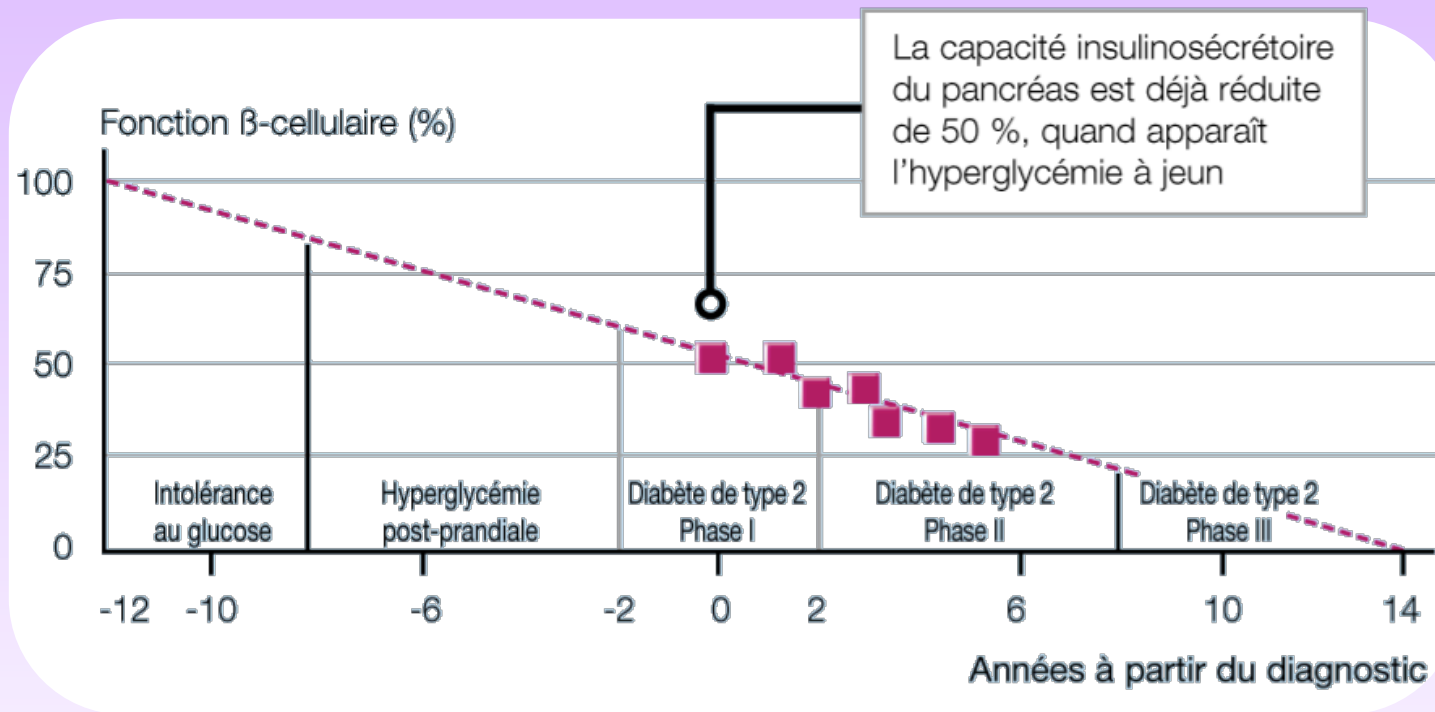
* Diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cible, muscles principalement (ou insulinorésistance) ⁽³⁾.

Diabète de type 2 : l'association d'une insulino-résistance et d'une dégradation de la fonction β -cellulaire pancréatique^(1,2,3)



1) Turner NC, Clapham JC. Insulin resistance, impaired glucose tolerance and non-insulin-dependant diabetes, pathologic mechanisms and treatment : Current status and therapeutic possibilities. Prog Drug Res 1998;51:33-94. 2) Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. J Clin Invest 1994;94:1714-21. 3) DeFronzo R *et al*. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care 1992;15(3):318-68.

Diabète de type 2 : association d'une insulino-résistance et d'une dégradation de la fonction pancréatique



Modélisation de l'évolution de la fonction β -cellulaire en fonction du temps chez un patient atteint de diabète de type 2, non traité. Les valeurs entre le moment du diagnostic et la 6^e année (sous forme de points sur le schéma) sont issues de l'étude UKPDS : étude multicentrique randomisée contrôlée pendant 6 ans chez 4 209 patients diabétiques de type 2. La fonction β -cellulaire a été évaluée selon le modèle HOMA^{*}. La droite de régression, (extrapolée dans le temps à partir de ces données), est figurée en pointillés.

* Homeostatic Model Assessment. Évaluation basée sur un modèle homéostatique.

CAS CLINIQUE

Manuel

43 ans, Fonctionnaire

Manuel

- Diabète connu depuis 2 ans
- BMI = 37 a déjà tenté plusieurs « régimes »
- METFORMINE 2 g/j
- HbA1c : 7,6 %
- TriG : 2.60g/l
- Microalbuminurie:100mg/24 h
- Pas de complication dégénérative

Questions

- 1/ Quelle(s) Bi-thérapie(s) envisagez-vous ?
- 2/ Manuel vous interroge sur l'intérêt d'une chirurgie bariatrique.

Que lui répondez-vous ?