

# Diabète de type 2 mal équilibré

Séminaire 10 11 juin 2005

# Diabète de type 2

Épidémiologie  
physiopathologie

# Diabète de type 2 en France

## Ce que disent les chiffres

- On estime aujourd'hui à 2.850.000 le nombre de diabétiques de type 2 en France
- Parmi ces malades, seuls 2 millions sont dépistés
- La prévalence du diabète est en augmentation constante, atteignant aujourd'hui plus de 4 % de la population

# Diabète de type 2

## Peut-on parler de pandémie ?

- En 1995, il y avait 135 millions de diabétiques dans le monde
- 30 ans plus tard ce chiffre aura plus que doublé pour atteindre 300 millions de personnes en 2025 selon l'OMS
- En France, les estimations annoncent aujourd'hui près de 3 millions de diabétiques.  
Combien seront-ils dans 30 ans ?

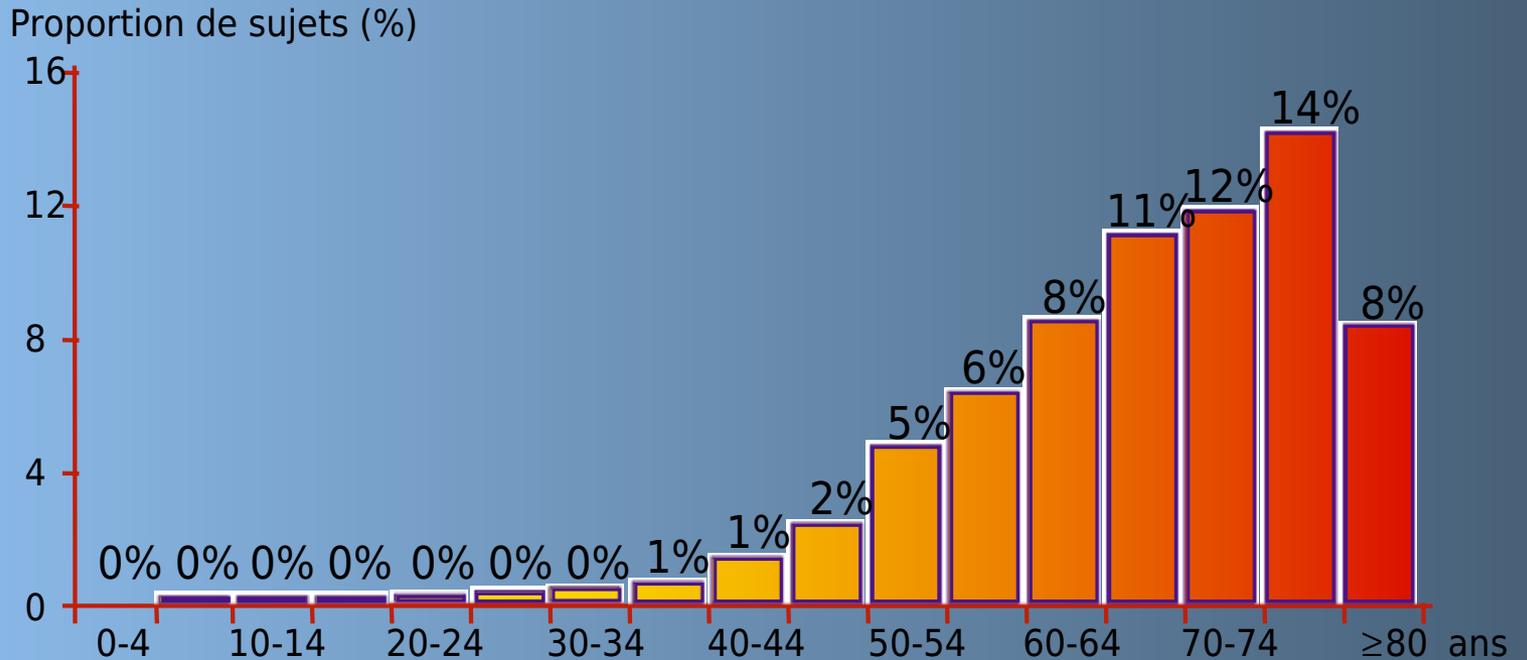
# Diabète de type 2

Une prévalence en augmentation constante :  
Quelles sont les causes ?

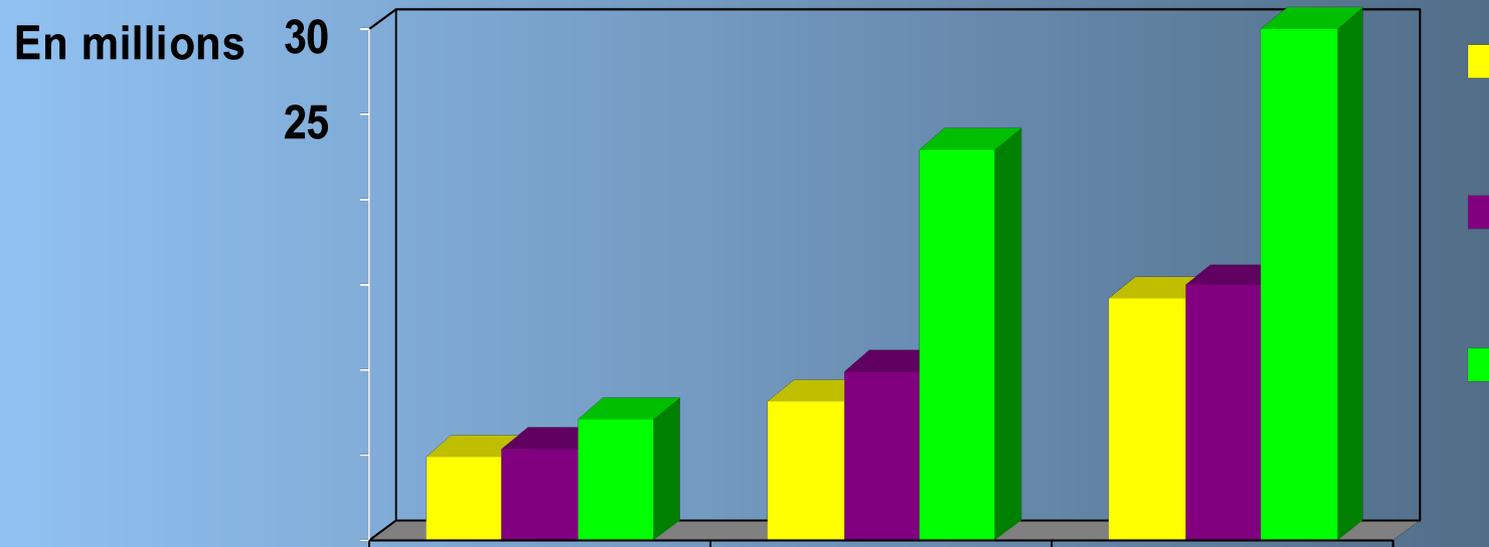
- **Les causes démographiques :**
  - **Le vieillissement global de la population avec allongement de l'espérance de vie**
  - **L'arrivée des baby boomers dans la tranche d'âge dans laquelle apparaît souvent un diabète**
- **Les changements des critères diagnostics du diabète avec l'abaissement du seuil de la glycémie à jeun**  
( $>1,26$  g/l)
- **Les changement de mode de vie avec :**  
l'augmentation de la prévalence de l'obésité et de la sédentarité

# Une véritable épidémie

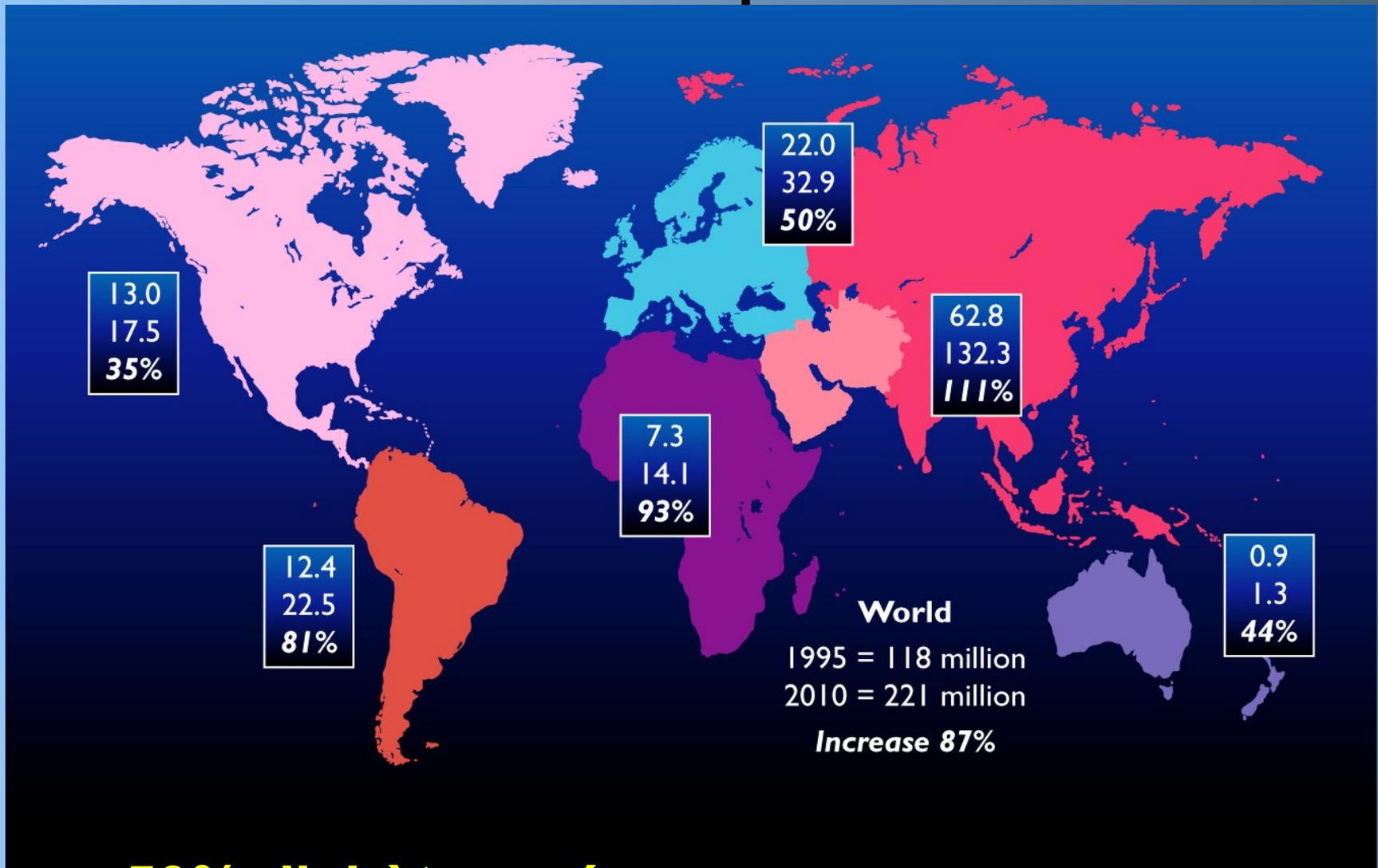
## Prévalence du diabète dans la population générale par tranches d'âge



# Prévision du nombre de sujets diabétiques de type 2 dans le monde



# Global projections for the diabetes epidemic:

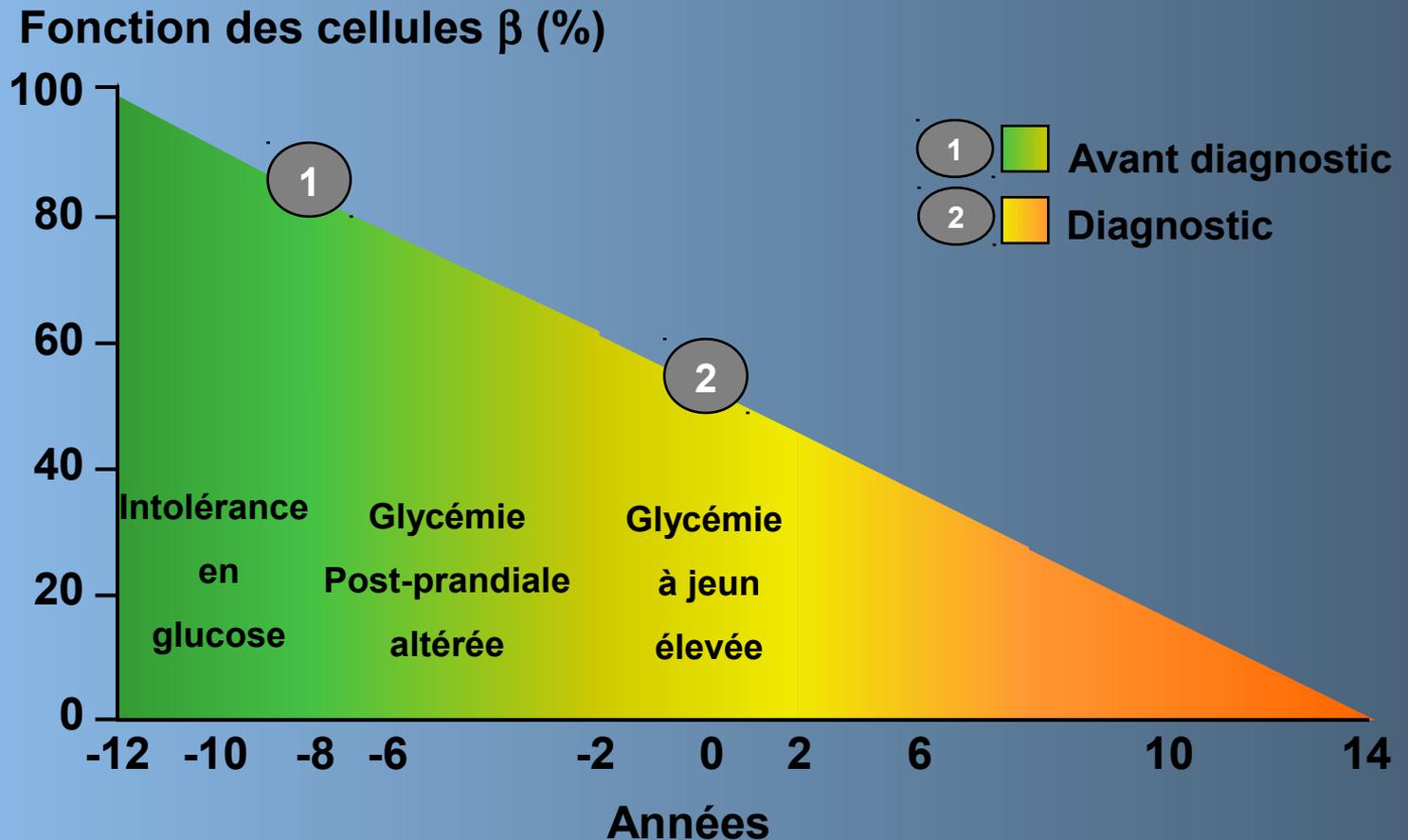


**50% diabète méconnus**

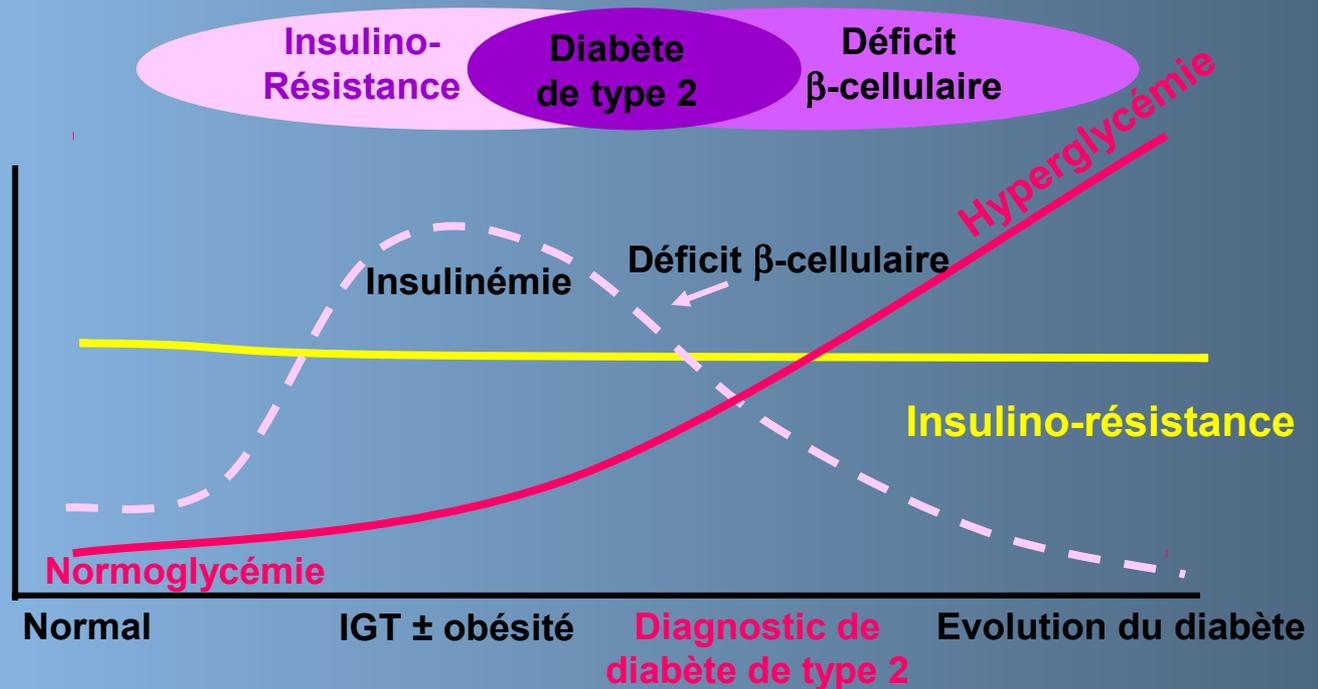
# Le diabète de type 2 est une maladie qui associe 2 composantes

- **L'insulinorésistance** : diminution des effets de l'insuline sur ses tissus cibles, qui reste à peu près stable avec le temps
- **L'insulinopénie** : diminution de la capacité de sécrétion de l'insuline par les cellules bêta du pancréas, qui s'aggrave avec le temps

# Le diabète de type 2 est une maladie évolutive du fait de la baisse progressive de la sécrétion d'insuline



# Maladie évolutive bipolaire



# Diabète de type 2

Une prévalence en augmentation constante :  
Quelles sont les causes ?

- **Les causes démographiques :**
  - **Le vieillissement global de la population avec allongement de l'espérance de vie**
  - **L'arrivée des baby boomers dans la tranche d'âge dans laquelle apparaît souvent un diabète**
- **Les changements des critères diagnostics du diabète avec l'abaissement du seuil de la glycémie à jeun**  
( $>1,26$  g/l)
- **Les changement de mode de vie avec :**  
l'augmentation de la prévalence de l'obésité et de la sédentarité

# UKPDS

## Les points clés

- **Le diabète de type 2 est une maladie évolutive**
- **Il faut traiter le patient le plus précocement possible**
- **Il ne faut pas attendre trop longtemps pour reconsidérer la stratégie thérapeutique**
- **Un contrôle métabolique strict prévient et retarde les complications associées au diabète**

# Les objectifs du traitement du diabète de type 2 sont multiples

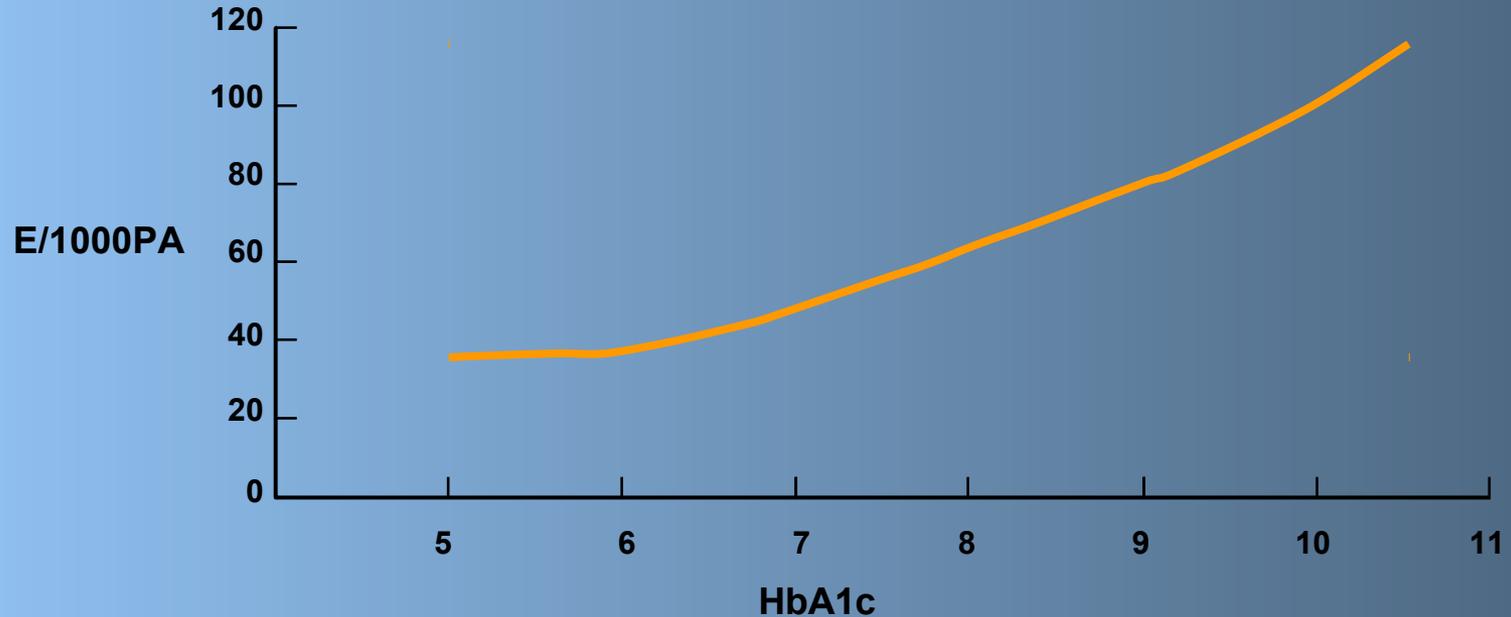
- **Prévention des complications micro-angiopathiques**
- **Prévention des complications cardio-vasculaires**
- **Qualité de vie**

Pour assurer au patient cette prévention, il faut :

- **HbA1c < 6,5 %**
- **contrôle des autres facteurs de risque**
- **stratégie thérapeutique progressive**

# L' incidence des complications est liée à l'équilibre du diabète

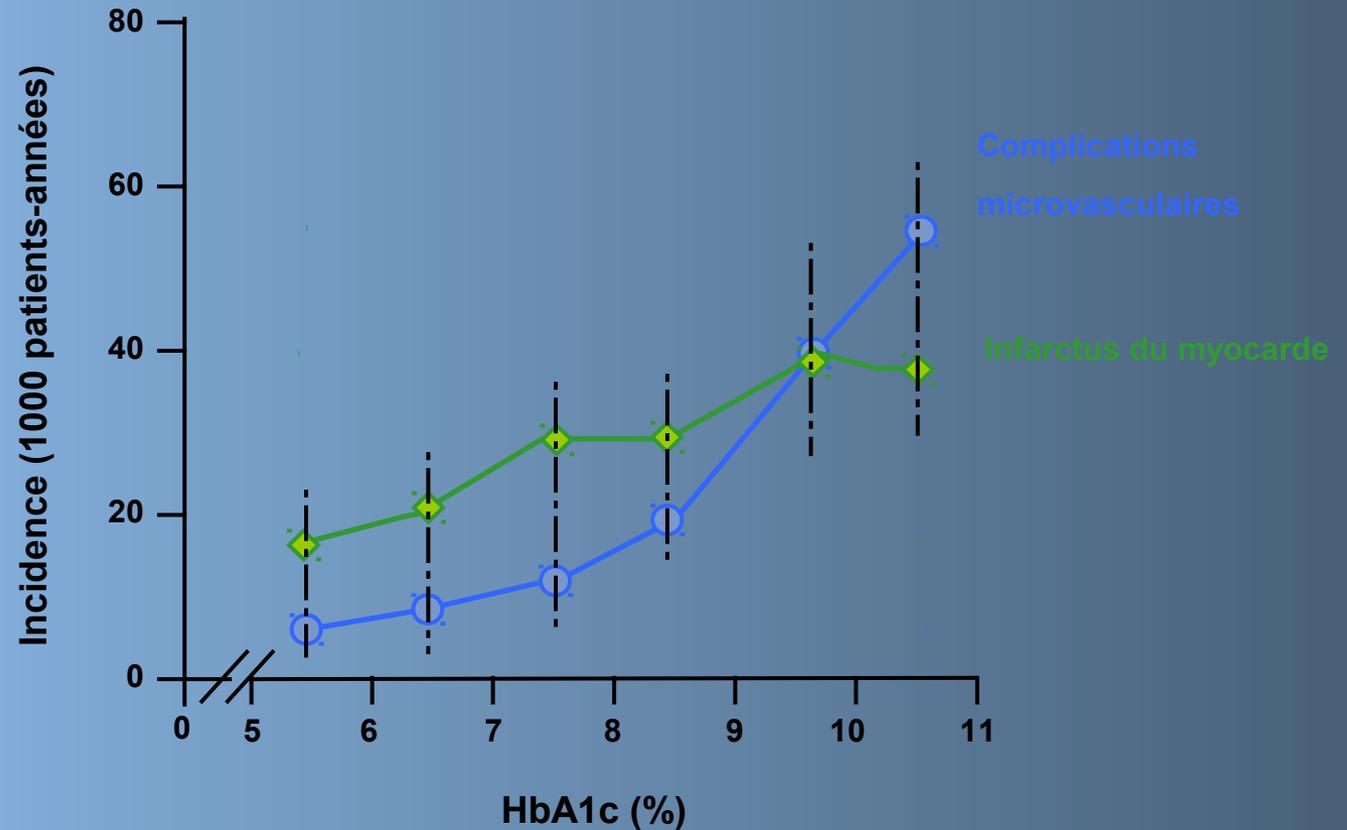
Dans l'étude UKPDS, l'incidence des complications du diabète, quelles qu'elles soient, est corrélée à l'HbA1c moyenne, sans effet seuil



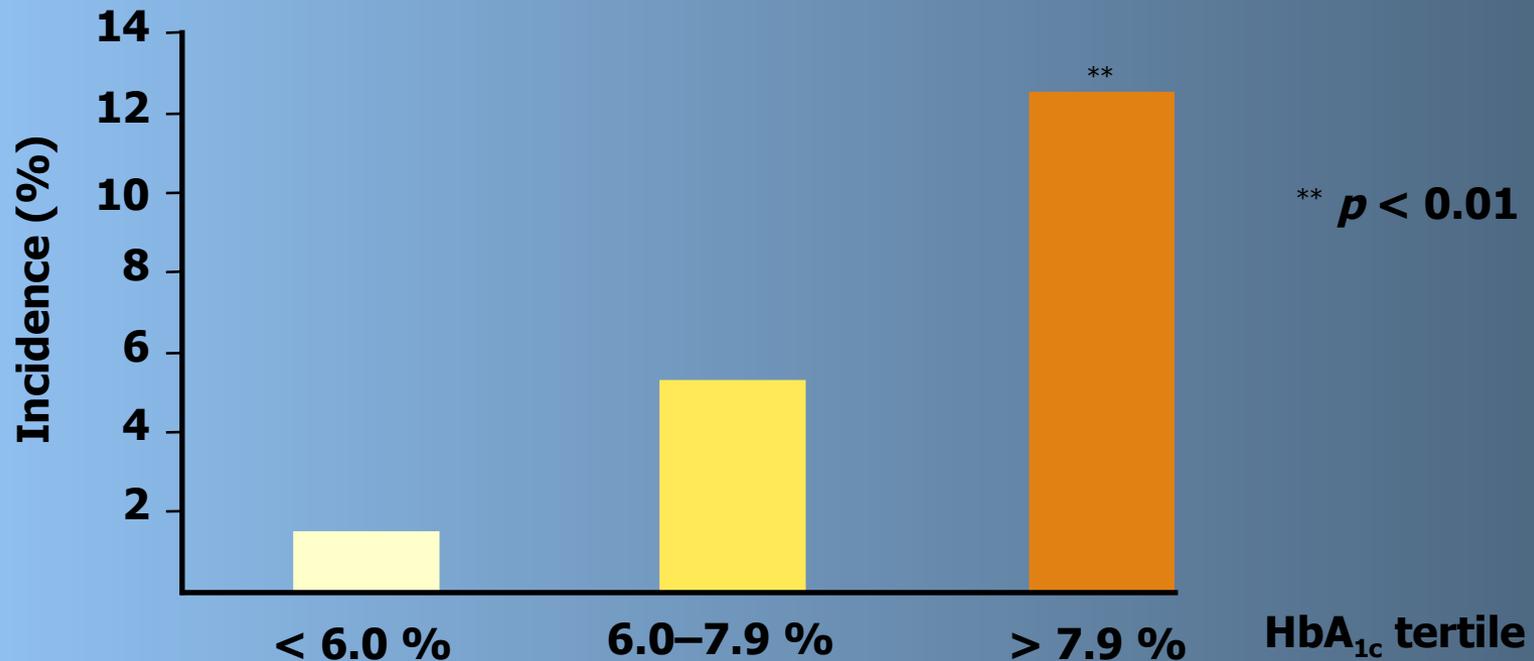
Augmentation de l'incidence des complications liées au diabète, quelles qu'elles soient, exprimée en événements par 1000 patients-années (E/1000 PA), en fonction de l'HbA1c

# Le risque de complication est lié à la valeur de l'HbA1c

Il existe une corrélation entre l'HbA1c et l'incidence des complications micro et macro-vasculaires dans le DT2



# Mortalité cardio-vasculaire et contrôle glycémique deux paramètres étroitement liés



**Incidence de la mortalité cardio-vasculaire  
en fonction du niveau d'HbA<sub>1c</sub> sur un suivi de 3,5 ans**

# Traiter...

## Quel bénéfice pour le patient ?

### Ce que nous a appris l'étude UKPDS

1 % de l'HbA1c



↘ 25 % du risque de complications microvasculaires

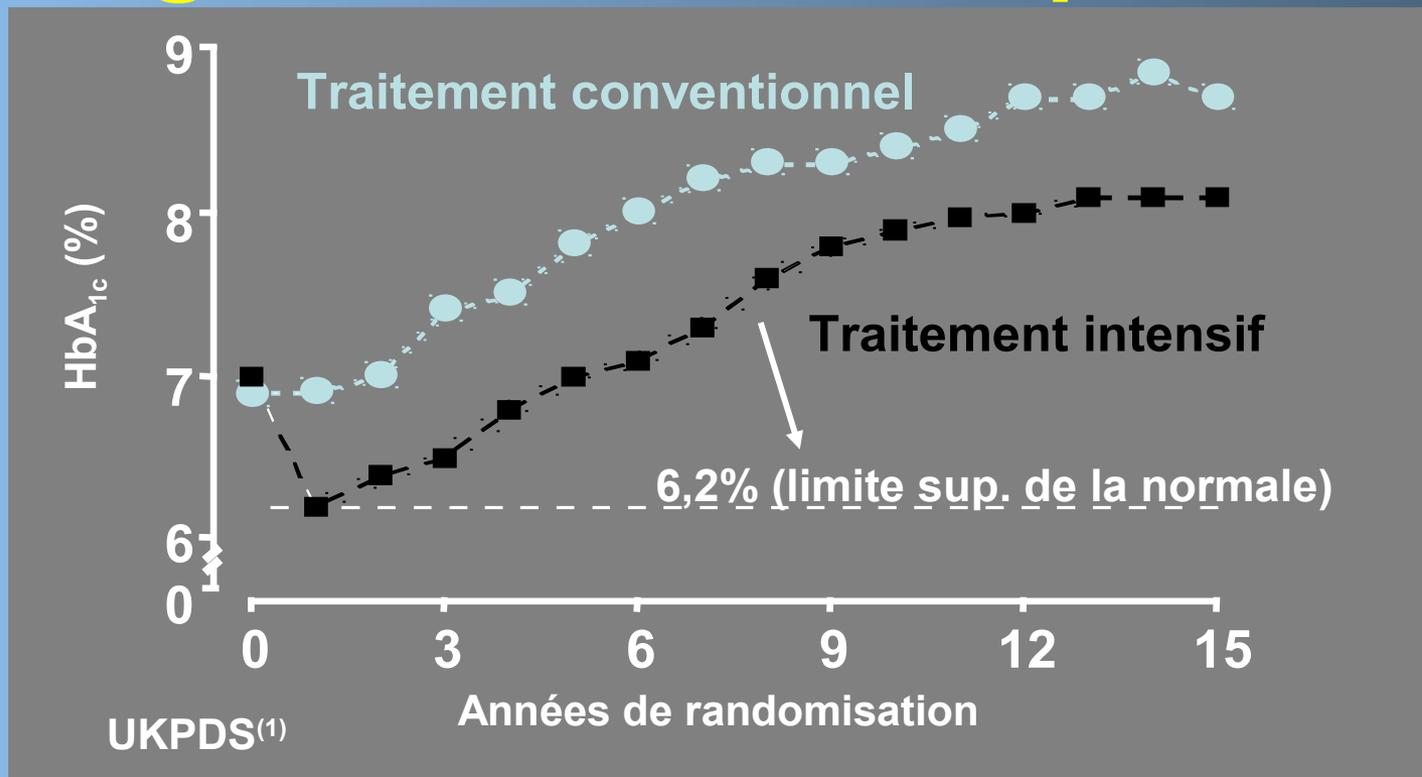
(p = 0,0099)

UKPDS Study Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group :

Lancet 1998 ; 352 : 837- 853

ANAES : Service des recommandations et références professionnelles : Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications : Janvier 1999 p 38

# Le contrôle glycémique se dégrade avec le temps



**Cette dégradation est liée à une baisse de la sécrétion d'insuline avec le temps: de 50% au diagnostic à 25% après 6 ans de suivi<sup>(2)</sup>.**

***Pour la plupart des patients diabétiques  
de type 2, on peut proposer  
les objectifs suivants :***

***HbA1c < 7% (1)***

***PA < 140/80 mmHg (2)***

***Cholestérol LDL < 1,30 g/l (2)***

# État des lieux de la prise en charge du DT2 en France : objectif non atteint

HbA1C	CNAM <sup>(1)</sup>	ECODIA <sup>(2)</sup>	ESPOIR <sup>(3)</sup>	DIASTEP
<b>Effectif</b>	<b>3626</b>	<b>4119</b>	<b>4930</b>	<b>18 933</b>
<b>Année de réalisation</b>	<b>1994</b>	<b>1998</b>	<b>2001</b>	<b>2001</b>
<b>&lt;6,5%</b>	<b>25,6%</b>	<b>33,4%</b>	<b>27%</b>	<b>32%</b>
<b>6,6 à 8%</b>	<b>31,5%</b>	<b>35,2%</b>	<b>39%</b>	<b>42%</b>
<b>&gt; 8%</b>	<b>42,9%</b>	<b>31,4%</b>	<b>34%</b>	<b>26%</b>

(1) Vauzelle-Kervroëdan F. et coll. *Diabetes Metab* 2000; 26, suppl. 6, 55-62.

(2) Detournay B. et coll. *Diabetes Metab* 2000; 26, 363-369.

(3) Genes N. et coll. Abstract n° 278. *38<sup>th</sup> Annual Meeting of the EASD, Budapest, September 1-5<sup>th</sup>, 2002. Diabetologia* 2002; suppl. 43.

**2/3 des patients dont l'HbA1c dépasse**

**8% ne sont pas sous traitement oral maximal**

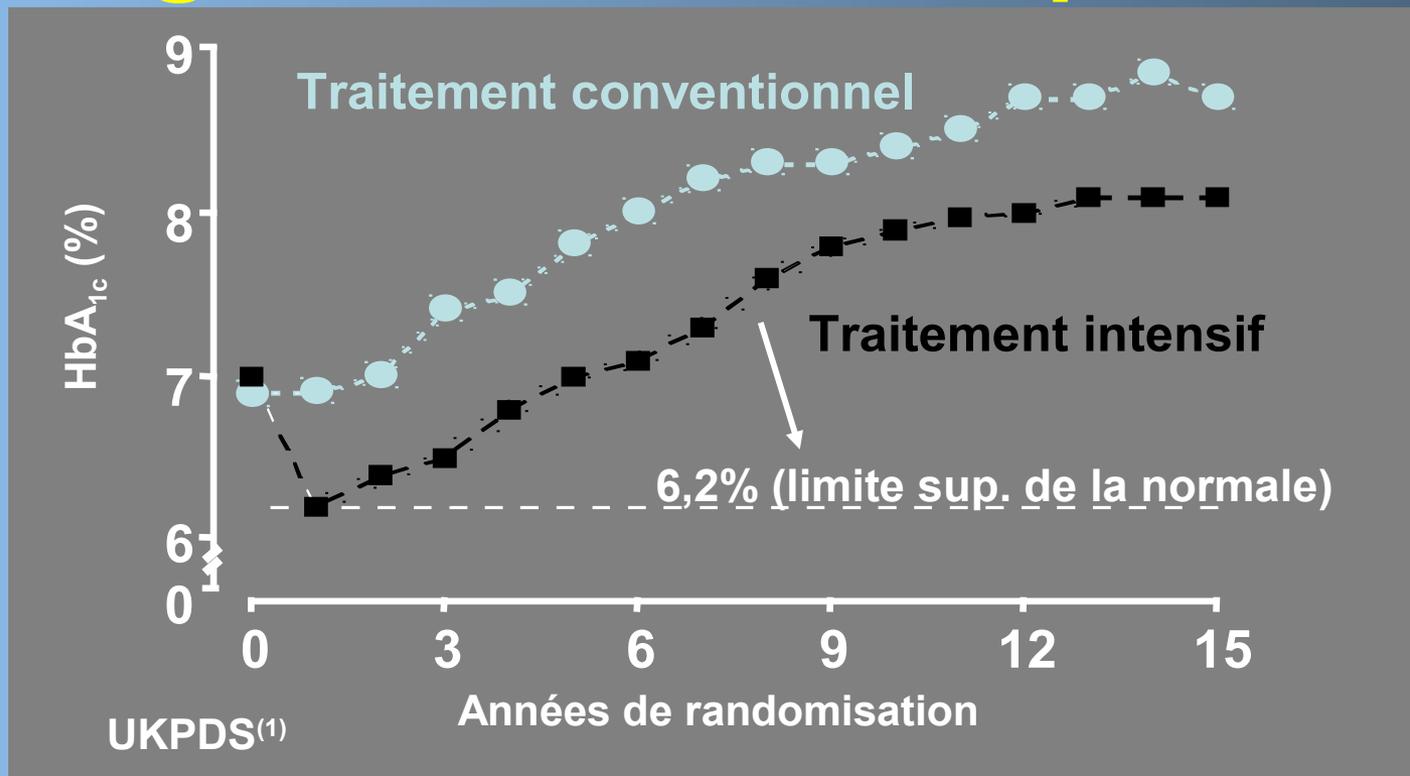
**Traitement du diabète lorsque l'HbA1c est > 8%  
19,1% de la totalité des patients (n=3405)**

Régime seul	1 ADO	2 ADO à dose non optimale	2 ADO à dose optimale	Insuline +/- ADO
1,6% (62)	29,5% (990)	35,8% (1217)	16,3% (546)	16,8% (578)



# Les adaptations thérapeutiques

# Le contrôle glycémique se dégrade avec le temps



**Cette dégradation est liée à une baisse de la sécrétion d'insuline avec le temps: de 50% au diagnostic à 25% après 6 ans de suivi<sup>(2)</sup>.**

# Utilisation des anti-diabétiques oraux

- en association avec les mesures diététiques et l'exercice physique
- en monothérapie puis en association
- avec relais secondaire par l'insulinothérapie

Glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l

Régime + activité physique

HbA1c  $> 8\%$

HbA1c entre  
6,6% et 8%

HbA1c  $\leq 6,5\%$

Évaluer les bénéfices /  
inconvénients

Continuer

Monothérapie Orale

# Monothérapie Orale

**IMC > 28 kg/m<sup>2</sup>**

Metformine

en première intention

ou en cas d'intolérance

Insulinosécréteurs

glinides ou sulfamides

Inhibiteurs des  $\alpha$ 1-glucosidases

**IMC < 28 kg/m<sup>2</sup>**

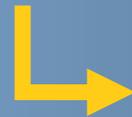
au choix

Insulinosécréteurs

Metformine

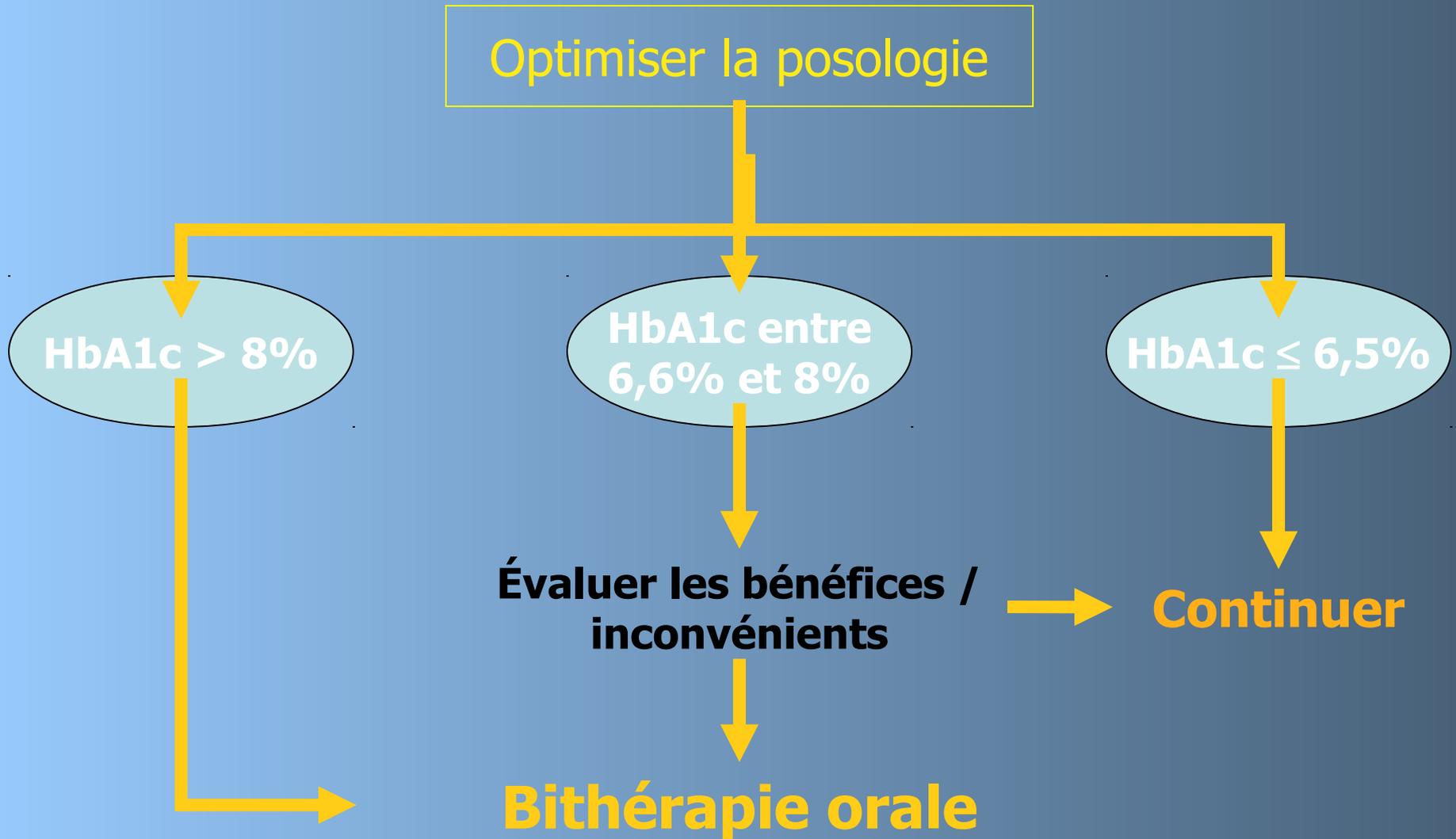
Inhibiteurs des  $\alpha$ 1-glucosidases

Si insuffisant



**Optimiser la posologie**

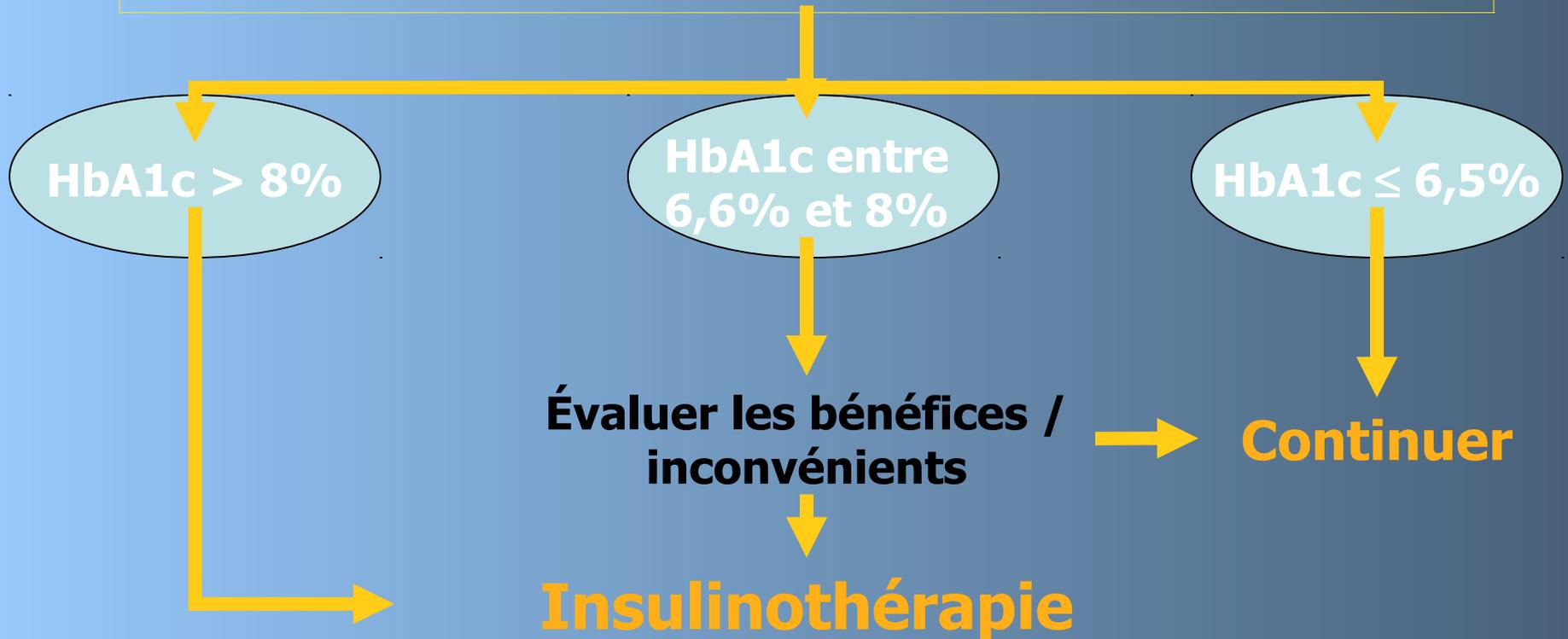
# Monothérapie Orale



# Bithérapie orale

## Au choix parmi :

- Glinides + metformine
- Sulfamides + metformine
- Glitazones + metformine
- Glitazones + sulfamides



***En cas d'échec thérapeutique,  
il n'est **pas recommandé** de  
remplacer un agent hypoglycémiant  
par un autre mais plutôt de passer à  
une bithérapie***

***Après 6 ans d'évolution du diabète,  
une bithérapie orale est nécessaire  
chez la majorité des patients pour  
normaliser les glycémies***

# Les leçons de l'UKPDS

- **Après 6 ans de suivi, 50% des patients en monothérapie (régime ou hypoglycémiant oral) ne maintiennent pas une HbA1c < 7%<sup>(1)</sup>**
- **Après 6 ans de suivi, 53% des patients sous sulfamides ont nécessité l'adjonction d'insuline pour contrôler leur HbA1c<sup>(2)</sup>**

(1) Turner R.C. et coll. (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281, 21: 2005-201.

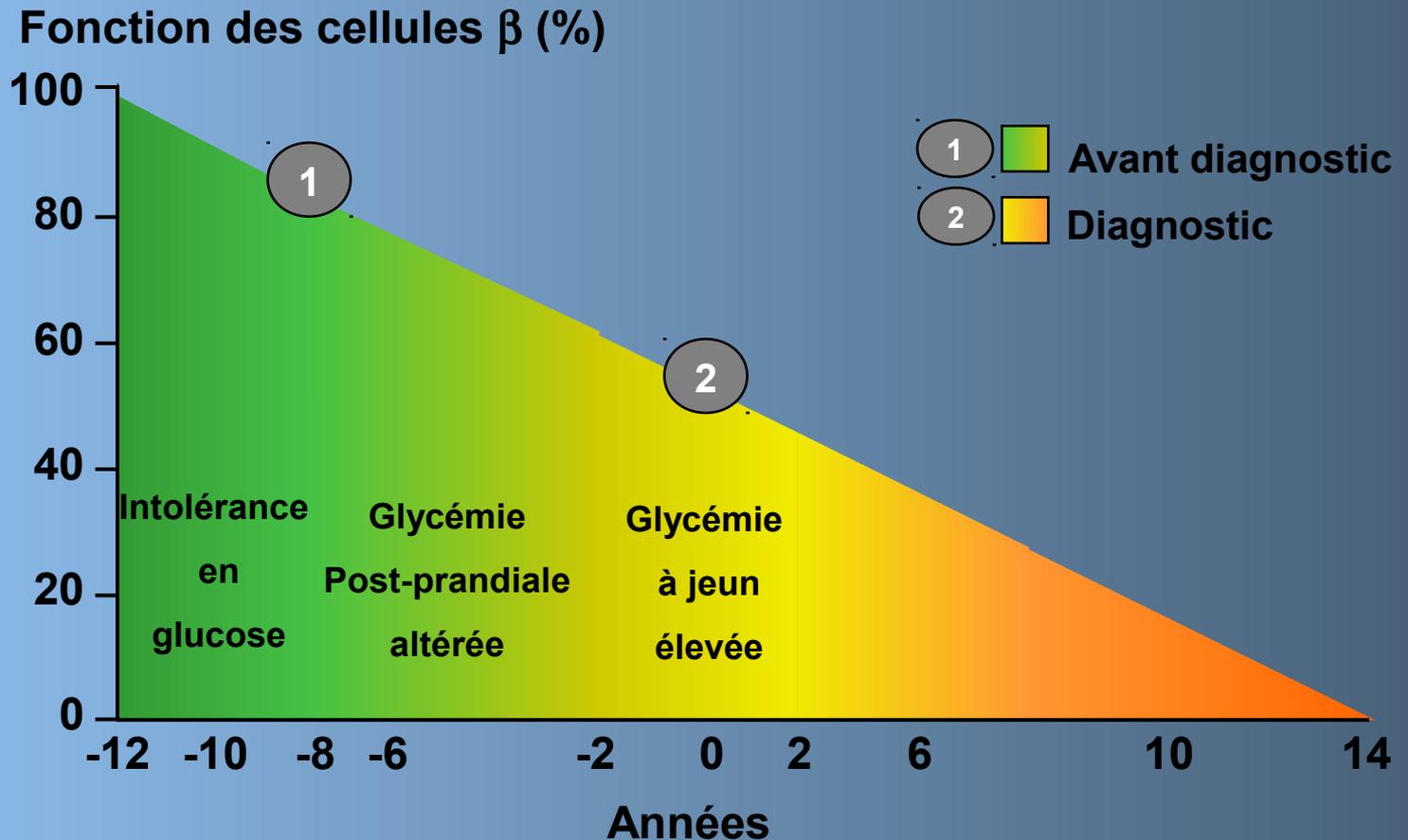
(2) Wright A. et coll. (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25, 2: 330-336.

***Après 15 ans de diabète, la cause la plus probable du déséquilibre glycémique n'est pas un mauvais suivi du régime***

# Le diabète de type 2 est une maladie qui associe 2 composantes

- **L'insulinorésistance** : diminution des effets de l'insuline sur ses tissus cibles, qui reste à peu près stable avec le temps
- **L'insulinopénie** : diminution de la capacité de sécrétion de l'insuline par les cellules bêta du pancréas, qui s'aggrave avec le temps

# Le diabète de type 2 est une maladie évolutive du fait de la baisse progressive de la sécrétion d'insuline

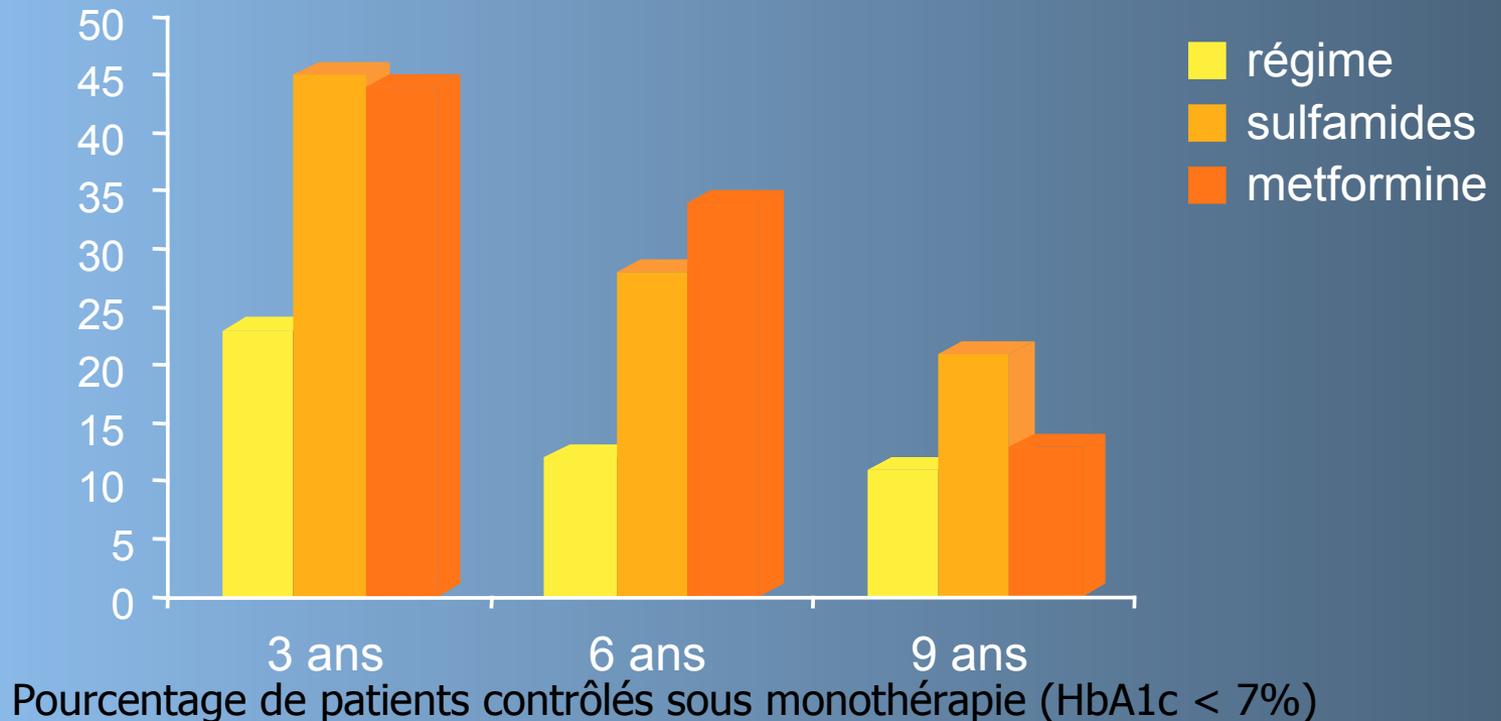


# **Diabète de type 2**

**Une maladie dont le traitement doit  
sans cesse évoluer**

# Le diabète est une maladie évolutive

En monothérapie, aucun traitement ne permet d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant à long terme



# UKPDS

**Le diabète est une maladie évolutive :  
Aucun traitement  
ne permet d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant à long terme**



**Il ne faut pas attendre trop longtemps pour  
reconsidérer la stratégie thérapeutique**

# Diabète de type 2

Au moment du diagnostic,  
les complications sont déjà là...

**Un patient sur trois**  
**présente déjà des complications**  
**liées à sa maladie**

# Des complications souvent déjà présentes au moment du diagnostic de la maladie

**Tableau 4.** Prévalence des lésions tissulaires au moment du diagnostic du diabète, à un âge moyen de 59 ans (11).

<b>Complications liées au diabète</b>	<b>Prévalence (%)</b>
Rétinopathie (> 1 micro-anévrisme)	21
ECG anormal	18
Infarctus du myocarde	2
Angine de poitrine	3
Claudication intermittente	3
Accident vasculaire cérébral définitif ou transitoire	1
Abolition des pouls aux membres inférieurs (2 ou plus) et/ou pieds ischémiques	14
Abolition des réflexes et/ou diminution de la sensibilité vibratoire	7

# UKPDS

## Les points clés

- **Le diabète de type 2 est une maladie évolutive**
- **Il faut traiter le patient le plus précocement possible**
- **Il ne faut pas attendre trop longtemps pour reconsidérer la stratégie thérapeutique**
- **Un contrôle métabolique strict prévient et retarde les complications associées au diabète**

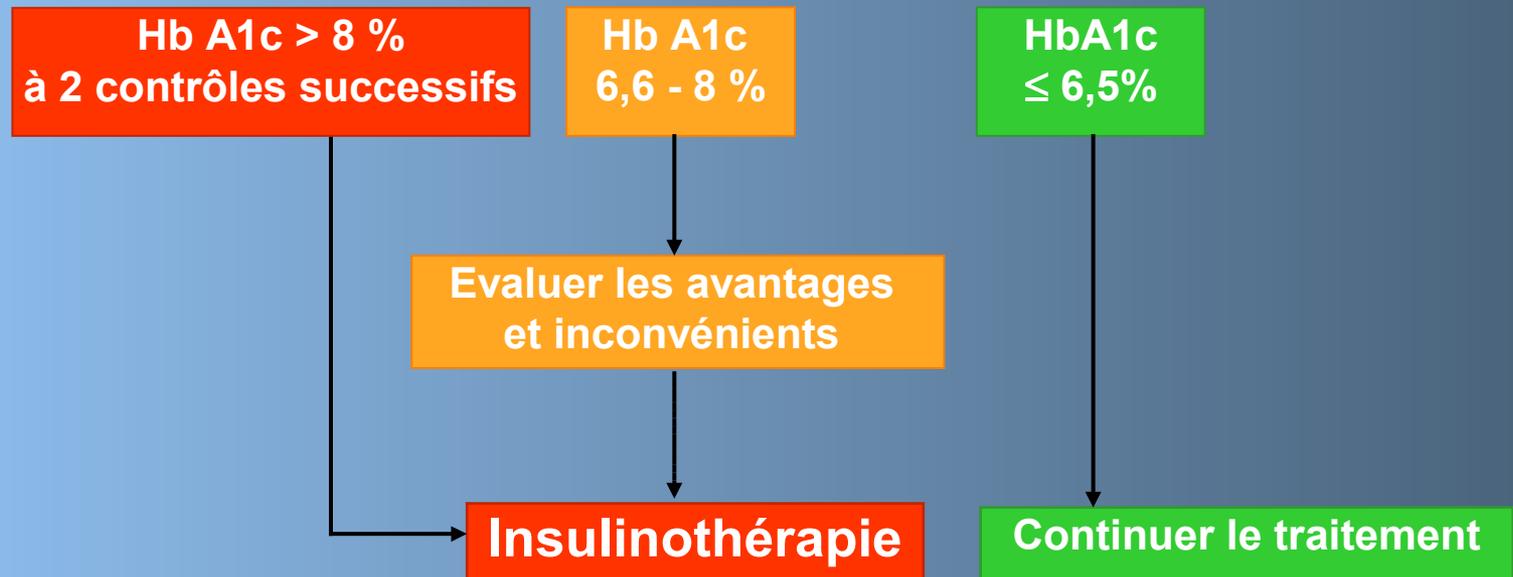
# Les objectifs du traitement du diabète de type 2 sont multiples

- **Prévention des complications micro-angiopathiques**
- **Prévention des complications cardio-vasculaires**
- **Qualité de vie**

Pour assurer au patient cette prévention, il faut :

- **HbA1c < 6,5 %**
- **contrôle des autres facteurs de risque**
- **stratégie thérapeutique progressive**

# Envisager l'insulinothérapie en cas d'échec de la bithérapie aux doses optimales

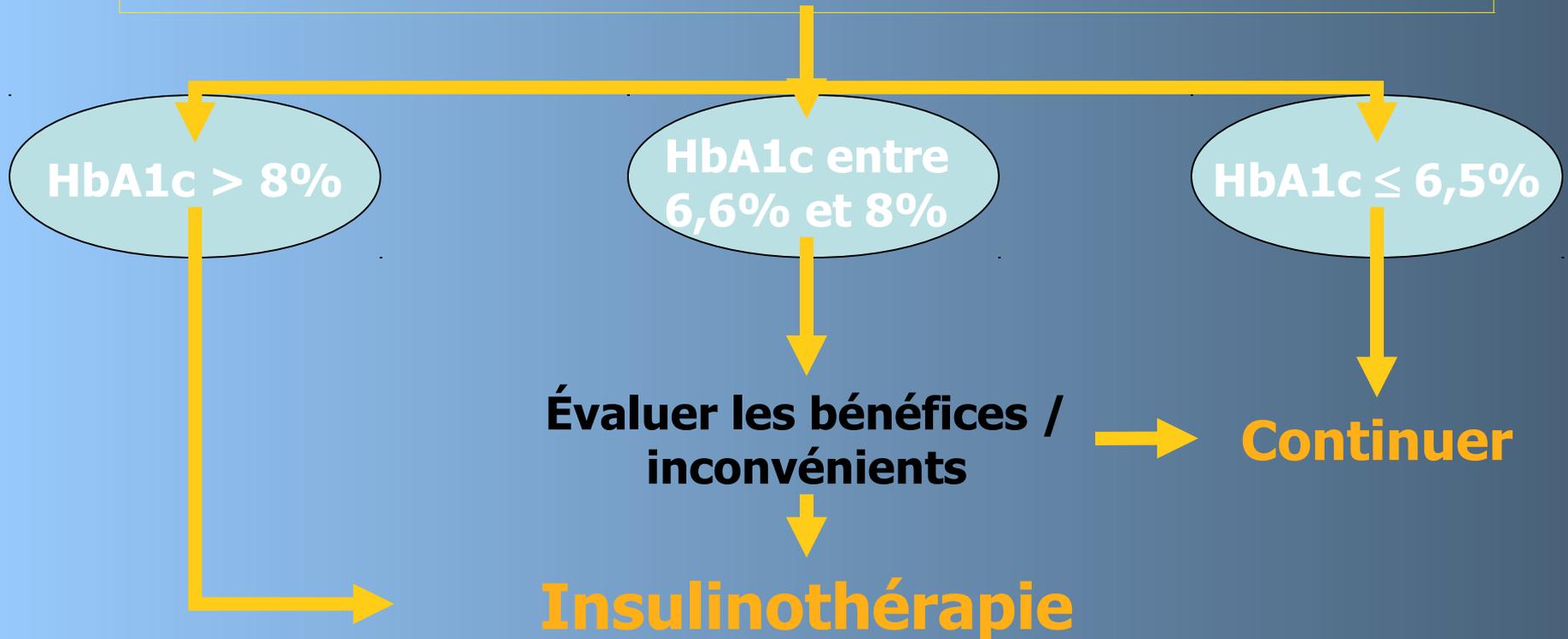


**après avoir réévalué la diététique et recherché un facteur intercurrent de décompensation**

# Bithérapie orale

## Au choix parmi :

- Glinides + metformine
- Sulfamides + metformine
- Glitazones + metformine
- Glitazones + sulfamides



# Avant de décider une insulinothérapie

**Pour le médecin, il est nécessaire :**

- **D'AVOIR DES OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES** (métaboliques, prévention des complications)
- **DE CONNAITRE L'EFFICACITÉ DE L'INSULINE** sur l'équilibre glycémique pour un meilleur contrôle des complications et une amélioration de la qualité de vie
- **DE VAINCRE LES RÉTICENCES** que sont la peur des hypoglycémies et/ou de la manipulation du matériel, l'appréhension des injections sous-cutanées

# La mise <sup>s</sup> sous insuline de diabétiques de type 2

Comment ?

# Conditions d'une bonne observance du patient à l'insuline

- Qu'il sache que les complications du diabète sont évitables
  - Que l'insuline soit administrée facilement (stylo injecteur d'insuline)
  - Qu'il ait les moyens de contrôler lui-même sa glycémie (autocontrôle)
- 

L'éducation du diabétique de type 2 doit se faire en collaboration avec :

- Les médecins généralistes
- Les diabétologues
- L'hôpital de jour spécialisé
- L'hôpital de semaine spécialisé
- Les infirmières libérales

# Quel schéma insulinique proposer ?

**En 1ère intention :**    **INSULINOTHÉRAPIE « BED TIME »**

**Une injection au coucher d'insuline intermédiaire** (type NPH),  
**en association aux anti-diabétiques oraux**

**En cas d'échec :**    **SCHÉMA A PLUSIEURS INJECTIONS**  
(ou parfois d'emblée)



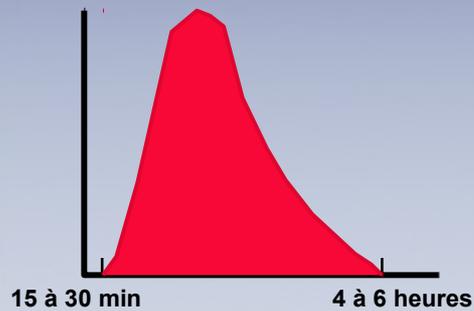
**Insulinothérapie  
conventionnelle** 2 injections par  
jour d'insuline



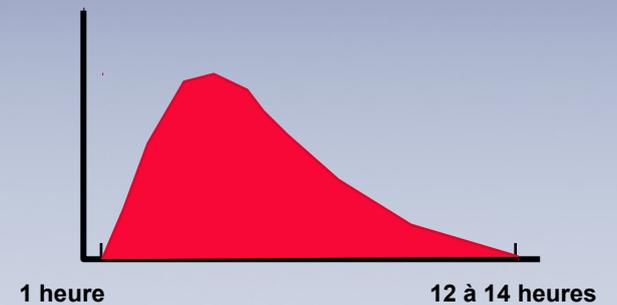
**Insulinothérapie intensive**  
3-4 injections d'insuline / jour  
(Basal/Bolus)

# Cinétique des principales insulines

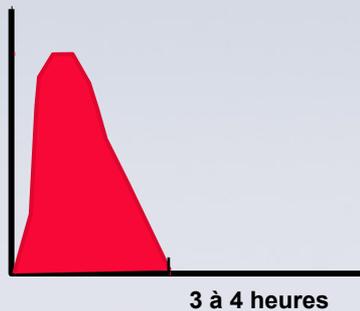
## Rapides



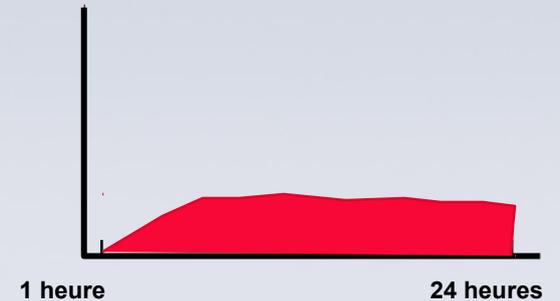
## Intermédiaires (NPH)



## Analogues rapides



## Insuline glargine



**En première intention**

**Insulinothérapie bed-time**

# En première intention

## Insulinothérapie bed-time

- 1) physiologique
- 2) efficace
- 3) sans danger
- 4) acceptée par le patient
- 5) simple pour le médecin
- 6) recommandée

# Insulinothérapie bed time

## 1) physiologique

Production hépatique de glucose  
insulino-résistance

**maximales  
en fin de nuit**



minimales  
en fin de journée

Glycémies 8 h

>

Glycémies 17 h



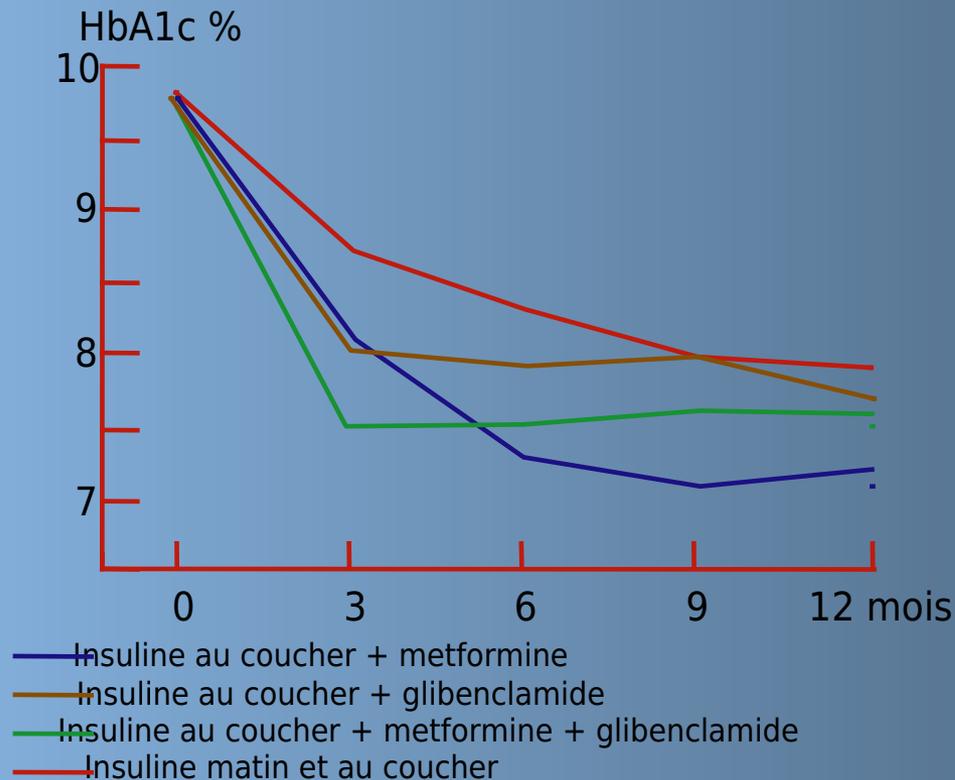
**Besoins en insuline  
la nuit**



# Insulinothérapie bed time

## 2) efficace

**L'insuline permet de contrôler l'HbA1c, seule ou en association au traitement oral, en cas d'échec des sulfamides hypoglycémiants.**



# Insulinothérapie bed time

## 2) efficace

- **Etude randomisée multi-centrique**
- **Inclusion :** diabétiques de type 2 >10 ans  
échec anti-diabétiques oraux (HbA1C > 9 %)
- **Comparaison :** poursuite des ADO comparé à
  - **ADO + Bed Time**
  - **ADO + 1 injection le matin**
  - **2 injections / jour**
  - **> 2 injections**

**HbA1c  
-1,9 %**



**Bed time = autres insulinothérapies**

# Insulinothérapie bed time

## 3) moindre danger

1- prise de poids (sous metformine)

2- besoins insuliniques

3- hypoglycémies (sous metformine)



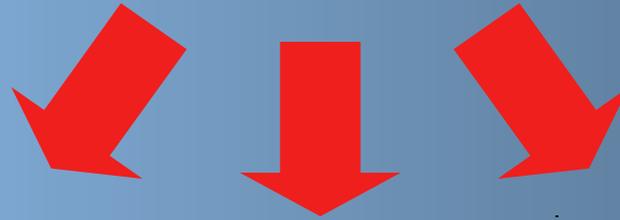
Yki-Järvinen, comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *New Engl J Med* 1992; 327: 1426-33

Chow C, comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients, *Diabetes Care* 1995; 18:307-14

Aviles-Santa L. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin treated type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1999; 131:182-8

# Insulinothérapie bed time

## 4) mieux acceptée par le patient



Injection unique

Adaptation des  
doses facilitée

Contrainte moindre

# Insulinothérapie bed time

## 5) recommandée

« prescription d'une insuline intermédiaire au coucher »

« première étape de la mise à l'insuline  
du diabétique de type 2 »

ANAES 2000

# Insulinothérapie bed time

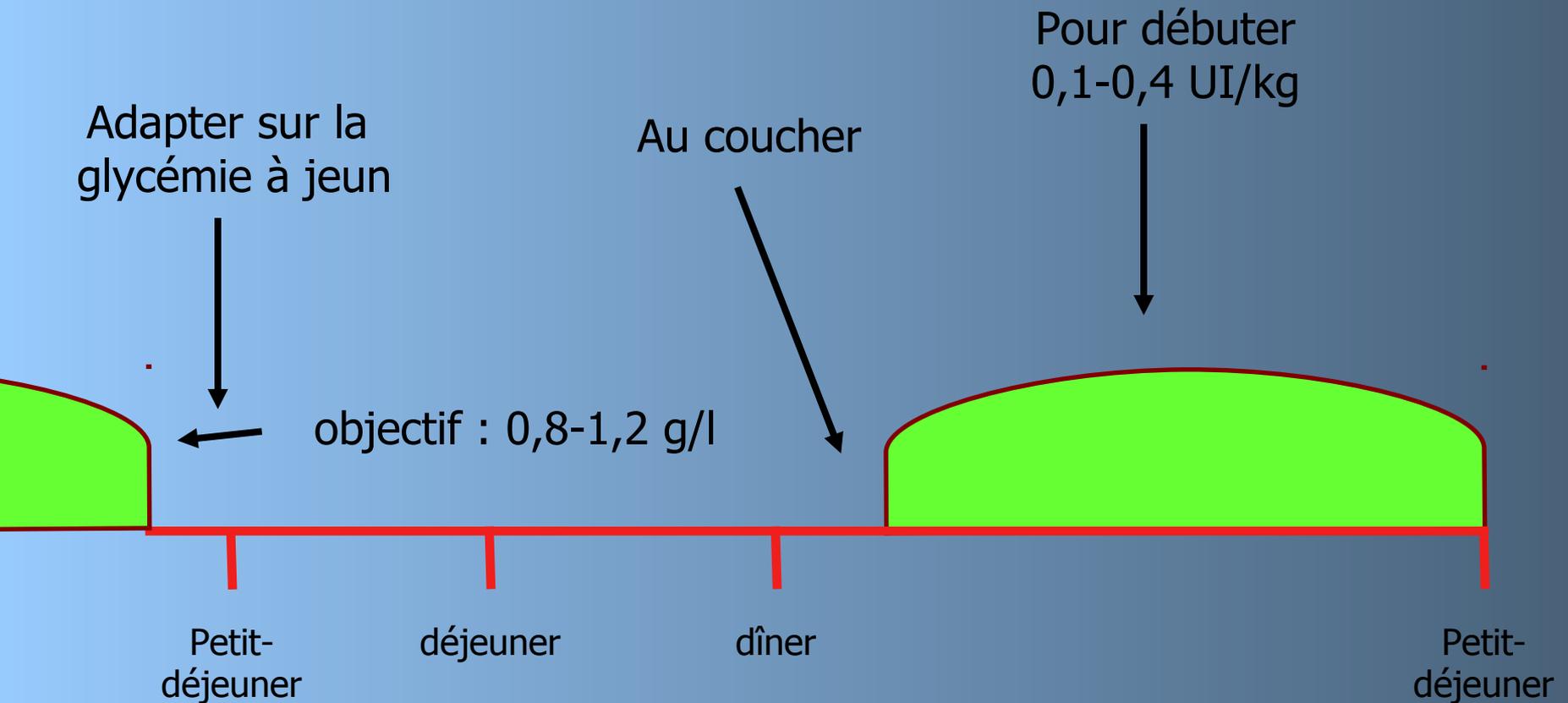
## 6) simple à prescrire

- Au coucher
- Débuter entre 0,1 et 0,4 U/kg \*\*\*\*
- Insuline intermédiaire ou lente(?)
- Objectif:

**glycémie au réveil entre 0.8 et 1.2 g/l**

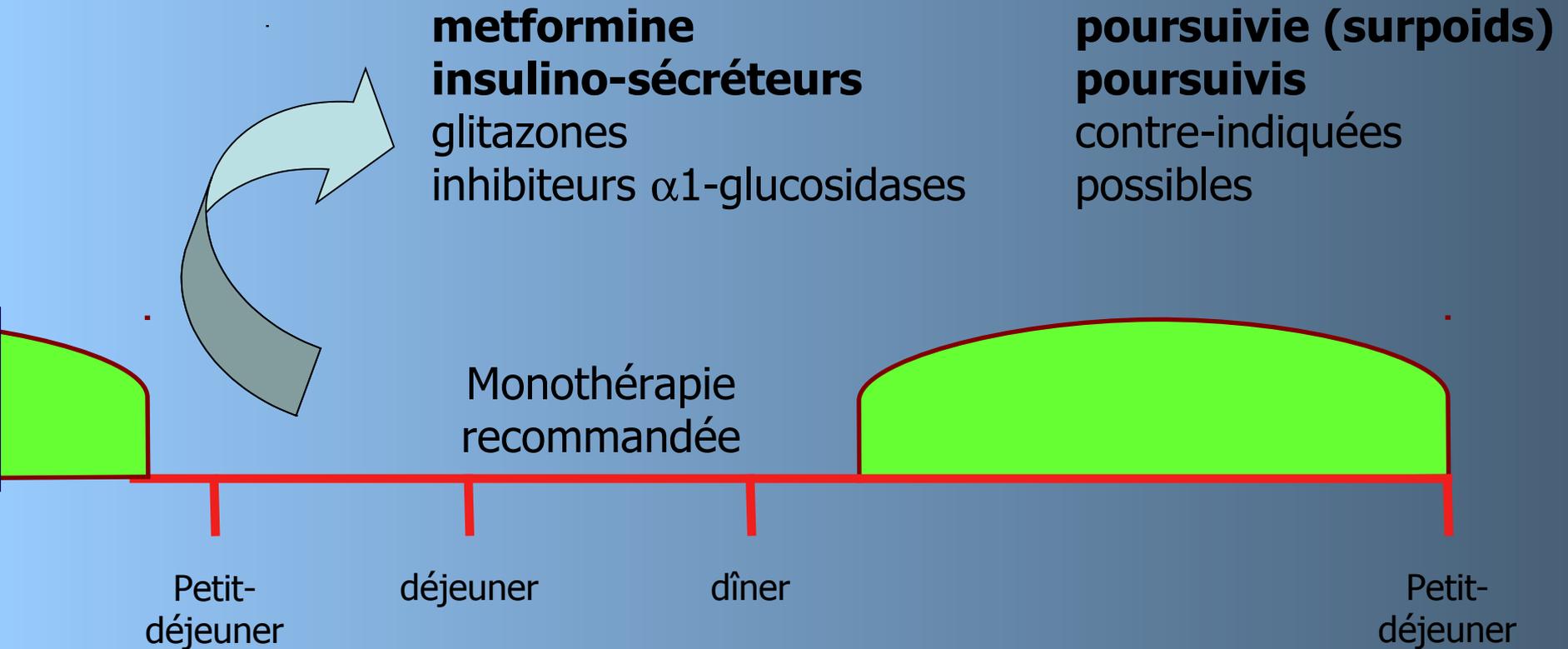
# Insulinothérapie bed time

## En pratique



# Insulinothérapie bed time

## Et les ADO ?



# **La mise sous insuline des diabétiques de type 2**

**Quand ?**

# Signes habituels d'insulino-réquérance

- Déséquilibre glycémique malgré une bonne observance thérapeutique
- Cétose et coma hyper-osmolaire
- Amaigrissement (souvent >20 kg par rapport au poids maximal)
- Amyotrophie
- Diabète ancien ou multicompliqué

Delaval-Molko A, indications de l'insuline dans le diabète de type 2, Médecine clinique Endocrinologie et diabète 2002, hors-série 1

ANAES, stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications, Mars 2000 p71

# Insulinodépendance définitive

- **HbA1c > 8 %**

**et**

- **Conseils hygiéno-diététiques respectés**
- **Infections a minima éliminées (dents, urines, ORL, poumons...)**
- **Antidiabétiques oraux**
  - **Observance thérapeutique**
  - **Doses maximales tolérées**
  - **Respect des contre-indications**
    - **Insuffisance rénale**
    - **Insuffisance hépatique**
    - **Insuffisance respiratoire ou cardiaque**

# Insulinodépendance transitoire

- Pathologies aiguës (déshydratation, fièvre, infections, états hypoxiques sévères)
- corticothérapie
- Intervention chirurgicale
- Grossesse, allaitement
- Infarctus du myocarde
- Neuropathie hyper-algique
- Mal perforant plantaire
- Autres .....pédagogique

pour donner du temps au temps

***Après 75 ans, le traitement par  
insuline est le plus souvent  
nécessaire***

***Une obésité sévère prédit une  
réponse médiocre au traitement  
par insuline***

# Etude UKPDS

## L'amélioration de l'équilibre glycémique s'accompagne d'une réduction des complications liées au diabète

1 point en moins d'HbA1c, c'est incontestablement une réduction des complications associées au diabète

La même amélioration de l'équilibre s'accompagne du même effet sur la diminution des complications et ce, quel que soit le traitement initial

Il n'existe pas d'effet seuil



Un bon contrôle glycémique du diabète est recommandé pour prévenir la survenue des complications du diabète

UKPDS Study Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Lancet 1998 ; 352 : 837- 853

ANAES : Service des recommandations et références professionnelles : Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications : Janvier 1999 p 45

# Objectif thérapeutique et HbA1c

- L'incidence des complications est corrélée à l'HbA1c, ce qui justifie un objectif exigeant

**Objectif optimal : HbA1c de  $\leq 6,5\%$  <sup>(1)</sup> à  $7\%$  <sup>(2)</sup>**

- A moduler selon le rapport bénéfice/risque (complications iatrogènes) en fonction de :
  - ▶ l'âge et l'évaluation de l'espérance de vie
  - ▶ les comorbidités, notamment les complications du diabète

# UKPDS

**Un contrôle métabolique strict  
prévient et retarde  
les complications associées au diabète**

***Pour la plupart des patients diabétiques  
de type 2, on peut proposer  
les objectifs suivants :***

***HbA1c < 7% (1)***

***PA < 140/80 mmHg (2)***

***Cholestérol LDL < 1,30 g/l (2)***