

Congrès internationaux

par le Dr Laurence Derycker • Médecin généraliste • 5530 Godinne

ALFEDIAM-SFE 2007

Congrès conjoint Diabétologie-Endocrinologie.

Marseille, 20-23 mars 2007

Insulinothérapie : initiation

L'insuline est un des meilleurs traitements hypoglycémiant chez les patients diabétiques de type 2.

Elle sera initiée lorsque l'HbA1C reste supérieure à 7% sous traitement oral maximal (bithérapie).

Cependant son initiation reste difficile à réaliser en raison des préjugés des patients face aux injections et aux auto-contrôles glycémiques.

Elle sera préférentiellement associée à la metformine et/ou aux sulfamidés et apparentés.

Aux USA, l'association glitazone et insuline fait partie de l'arbre décisionnel des dernières recommandations de l'ADA. Cette association est pour l'instant interdite en Europe. Cependant cette dernière offre l'avantage de réduire le risque d'hypoglycémie par rapport à l'association avec un sulfamidé ou apparentés.

Les insulines sont soit basales (Insulatard®, Humuline NPH®, Lantus®, Levemir®) soit prandiales (Actrapid®, Humuline régular®, Novorapid®, Humalog®, Apidra®) ou un mélange des deux.

L'insuline basale se donne principalement au coucher et permet une normalisation de la glycémie nocturne ainsi que de la glycémie à jeun. Par contre les glycémies postprandiales ne sont pas contrôlées. L'HbA1C reste ainsi souvent supérieure à 7% alors que la glycémie à jeun atteint les objectifs thérapeutiques. L'auto-surveillance permettra de dépister alors d'éventuels pics glycémiques post-prandiaux (2 heures après les repas). Les insulines prandiales semblent être préférées aux insulines pré-mélangées mais nécessitent une injection à chaque repas.

Enfin un nouveau concept d'insulinothérapie se fait jour. Il s'agit de l'insulinothérapie fonctionnelle qui permet d'adapter les doses d'insuline de manière plus précise aux apports glucidiques calculés par le patient à chaque repas.

D'après l'exposé « Diabète et contrôle glycémique: Quand et comment initier l'insulinothérapie? » du Pr Bernard CHARBONNEL, Nantes.

Insuline inhalée : Insuline d'avenir?

Les freins du médecin à la prescription d'insuline injectable sont nombreux: peur des hypoglycémies, crainte de la prise de poids et nécessité de prendre du temps pour initier les patients aux techniques d'injections.

Chez les patients, les injections représentent une énorme barrière psychologique et sociale à surmonter.

L'ensemble de ces considérations a conduit à l'élaboration d'insulines inhalées.

L'Exubera®, la première à avoir vu le jour, est une insuline inhalée prandiale indiquée chez les diabétiques de type II en cas d'échec des traitements oraux de même que chez les diabétiques de type I en complément d'une insuline injectable prolongée ou intermédiaire.

L'insuline réduite en poudre est inhalée à l'aide d'un aérosol doseur. Ses microparticules diffusent alors au niveau de la paroi alvéolaire.

Le tabagisme contre-indique l'emploi de cette insuline car la fumée en augmentant la résorption du produit augmente le risque d'hypoglycémie.

Un suivi de la fonction respiratoire est nécessaire.

Une spirométrie devra être réalisée à l'instauration du traitement et 6 mois plus tard. En effet chez certaines personnes on a observé une perte de 34ml du VEMS en cours de traitement, mais avec récupération complète à l'arrêt de celui-ci.

Une toux sèche ainsi qu'une dyspnée peuvent également survenir après l'inhalation. La révolution est aussi le changement des unités: on ne parle plus d'unités internationales mais de milligrammes. Un mg équivaut plus ou moins à 3UI.

D'après l'exposé « Quelle place pour de nouvelles stratégies thérapeutiques? », du Pr Chantal MATHIEU, Louvain,

Hémochromatose

Parmi les différentes hémochromatoses familiales, la plus fréquente est celle liée à la mutation C282Y homozygote du gène HFE situé sur le chromosome 6. Au niveau du foie, une diminution de la production d'hepcidine engendre une surcharge en fer plasmatique par augmentation du relargage hépatique du fer.

Une personne sur 200 serait atteinte d'hémochromatose.

Les signes d'appel sont la cirrhose, le diabète, l'asthénie chronique, les douleurs articulaires aux jointures des doigts et de l'impuissance.

Les patients souffrant d'hémochromatose non traitée mourront préférentiellement d'un carcinome hépatique.

Au niveau biologique: on recherche une augmentation de la saturation de la transferrine. En cas d'augmentation (saturation > 45%), on réalisera le test génétique par frottis jugal pour détecter la mutation C282Y.

Afin de quantifier la surcharge en fer, on dosera également la ferritine.

Il faut stadifier la maladie afin de définir le bilan à réaliser.

Au stade 0: il n'y a aucune expression clinique ni biologique.

Au stade 1: on observe seulement une augmentation de la saturation de la transferrine (> 45%).

Au stade 2: en plus du stade 1, une augmentation de la ferritine (> 300 chez l'homme et > 200 chez la femme). C'est à ce stade que l'on commence à réaliser le bilan: dosage des transaminases, glycémie et testostéronémie, écho hépatique, ostéodensitométrie.

Au stade 3: atteinte de la qualité de vie. Au stade 4: atteinte du pronostic vital (cf. écho cardiaque...).

C'est l'IRM qui permet de déterminer la surcharge hépatique en fer.

Le traitement de référence consiste en une soustraction sanguine (saignée): on ponctionne environ 500 ml de sang soit 250 mg de fer tous les 15 j (7 ml/Kg

max de 550 ml) jusqu'à obtenir une ferritine à 100 ng/ml. L'hémoglobine sera contrôlée dans les 8 j suivants la saignée.

D'après l'exposé « Hémochromatose, de la génétique à la clinique » du Pierre BRISSOT, Rennes,

NASH chez le diabétique

Chez les patients diabétiques, on observe une surmortalité par cirrhose. Celle-ci serait probablement due à la NASH (stéatohépatite métabolique non alcoolique). La pathologie apparaît alors que les patients consomment peu ou pas d'alcool. L'augmentation du stock intrahépatique en graisse ou stéatose est liée à l'insulinorésistance. Par augmentation du tissu adipeux viscéral, les acides gras libres stockés dans le foie sont libérés. L'hyperinsulinémie augmente encore la synthèse des acides gras libres au niveau du foie et y inhibe leur dégradation. L'hyperglycémie favorise la glycolyse et donc la lipogenèse de novo.

Aux USA, on observe une stéatose chez un tiers des patients qui subissent une IRM pour toutes raisons confondues.

Lors de la stéatose, il y a une altération des mécanismes de transports avec diminution des taux circulants d'adiponectine et accumulation de marqueurs inflammatoires conduisant à la nécrose puis à la fibrose hépatique. Le foie stéatosique devient plus sensible aux attaques par perturbation du système immunitaire : il se produit des phénomènes d'apoptose avec risque de carcinome hépatique plus fréquent.

Une atteinte hépatique sera recherchée lors de la découverte d'une insulinorésistance : recherche de la stéatose à l'écho, biopsie hépatique et dosage des transaminases.

Les patients diabétiques stéatosiques présentent une augmentation de l'épaisseur de l'intima des artères et donc un profil cardio-vasculaire plus à risque.

Au niveau thérapeutique, il est primordial de corriger le surpoids. Une perte de 5 % du poids corporel conduit à une diminution de 30 % des transaminases. Des mesures diététiques combinées aux glitazones permettent d'améliorer l'insulinorésistance et auraient aussi un effet hépatoprotecteur. La métformine ne montre aucune efficacité sur cette stéatose.

D'après l'exposé « Le syndrome NASH » du Pr Vlad RATZIU, Paris,

Rimonabant : le miracle ?

La mesure du périmètre abdominal est un facteur prédictif pour le devenir diabétique du patient. Les valeurs limites admises sont de 88 cm de tour de taille chez la femme et de 102 cm chez l'homme.

Ainsi, lors d'une augmentation de 20 cm, le risque de présenter un diabète est multiplié par 10 et l'on double le risque de présenter une hypertension artérielle.

Une perte de poids de 1 kg se traduit par une perte de 1 cm du tour de taille.

La régulation de la prise alimentaire est le résultat de l'équilibre entre le système endostatique (responsable de la sensation subjective de faim) et le système exostatique (activé par la présence de la nourriture, responsable de l'envie).

Ainsi, la nourriture peut enclencher la prise alimentaire (par envie ou par gourmandise).

Le récepteur CB1 situé dans tous les organes intervenants dans le stockage énergétique est responsable de la prise de poids par augmentation de la sensation de faim. Le blocage des récepteurs CB1 entraîne une augmentation de la satiété avec diminution de la prise alimentaire et donc perte de poids.

Cette régulation métabolique a lieu lorsque le récepteur CB1 est bloqué par le rimonabant (Acomplia®). Ceci permet une augmentation de l'utilisation du glucose, une diminution de la lipogenèse et une diminution du stockage des graisses. 20 mg de rimonabant pendant un an entraînent une perte pondérale d'environ 5 kg ainsi qu'une amélioration de l'HbA1C (-0,6 %). On observe aussi une augmentation du HDL, une diminution des TG, de la TA tant systolique que diastolique et une diminution de 25 % de la CRP. Pour rappel, 2/3 des patients diabétiques meurent d'une maladie cardio-vasculaire.

Ce traitement serait indiqué chez les patients obèses avec un BMI > 30 ou un BMI > 27 avec des facteurs de risque associés.

Le traitement provoque quelques effets secondaires (nausées, anxiété, hypoglycémies) nécessitant l'arrêt du traitement dans 15 % des cas contre 5 % sous placebo. La dépression et la prise d'antidépresseurs contre-indiquent le traitement. ^(a)

D'après l'exposé « Obésité abdominale et diabète type II : nouvelles stratégies de prise en charge. » du Pr André SCHEEN, Liège, (Symposium Sanofi-Aventis)

(a) N.D.L.R. : La FDA aux USA a reporté sa décision concernant l'AMM du rimonabant fin juillet 2007 et les autorités allemandes ont refusé son remboursement en 2006. En France, il est remboursé à 35 % depuis mars 2007.

Ovaires polykystiques

Le diagnostic de syndrome des ovaires micropolykystiques (SOMPK) a été établi selon les critères de Rotterdam en 2003. Trois critères sont pris en compte : l'oligo ou anovulation, les signes biocliniques d'hyperandrogénie et la confirmation de microkystes ovariens à l'échographie. Au moins 2 critères sur 3 doivent être présents.

Les 3 critères sont retrouvés chez 60 % des patientes. Il existerait 10 % de faux négatifs à l'échographie. Il n'y aurait pas de SOMPK sans preuve évidente d'hyperandrogénie, notamment biologique.

Les critères échographiques nécessitent la présence d'au moins 12 images de follicules mesurant de 2 à 9 mm par ovaire et/ou un volume ovarien supérieur à 10 cm³. Il existe des échographies en 3 dimensions qui permettent de faire le listing des différents follicules en couleurs différentes avec leur volume et leur taille. (matériel très coûteux).

Le SOMPK serait présent chez 5 à 10 % de la population féminine adulte ; la transmission serait dominante et polygénique. Les symptômes débutent à l'adolescence mais toutes les adolescentes avec cycles irréguliers n'ont évidemment pas de SOMPK.

Un petit poids de naissance ainsi qu'une pubarche précoce (pilosité pubienne isolée avant 8 ans) seraient en corrélation avec l'apparition des ovaires polykystiques.

L'hyperandrogénie pourrait jouer un rôle pendant la vie fœtale en provoquant un retard de croissance mais le rattrapage se fait ensuite rapidement.

En cas de SOMPK, la prévalence du diabète est multipliée par 7 et la prévalence de l'HTA est multipliée par 3.

La perte de poids dans le SOMPK (par bypass, chirurgie bariatrique ou régime) permet de diminuer le taux d'androgènes, d'améliorer l'hirsutisme ainsi que la résistance à l'insuline. Cette amélioration est aussi retrouvée par traitement sous métformine (3 x 500 mg/j) ^(b). La combinaison du Clomid® avec la métformine permet d'obtenir un taux de grossesses de 27 %, supérieur au traitement isolé ^(c). Le clomiphène augmente la sensibilité à l'insuline. La métformine sera arrêtée dès le démarrage de la grossesse.

Si le BMI est inférieur à 30, les patientes auront plus de chance de mener à terme la grossesse.

D'après l'exposé « Le consensus de Rotterdam : une définition trop large du SOPK ? » du Pr Didier DEWILLY, Lille,

(b) N.D.L.R. : d'après un exposé des Journées de diabétologie de l'Hôtel Dieu (Paris) en mai 2007, il n'y a aucun intérêt à augmenter cette dose.

(c) N.D.L.R. : toujours selon la même source cette augmentation observée ne serait statistiquement pas significative.