

# Journée SSMG

par le Dr Marjorie Dufaux, assistante en médecine générale, 5170 Lesve

## Diabète

Bruxelles, 19 février 2011

La prévalence du diabète de type II a plus que doublé durant les 15 dernières années, passant de 110 millions de par le monde en 1994 à plus de 220 millions en 2010. Et l'on prévoit qu'elle augmentera encore dans les années à venir. C'est dans ce contexte d'épidémie annoncée que cette Grande Journée s'est positionnée, d'une part, en proposant une mise au point actualisée des traitements disponibles et des cibles thérapeutiques, et d'autre part, en présentant les outils à disposition du praticien, tant pour l'organisation des soins (réseaux multidisciplinaires locaux) que pour l'information au patient (via le site [www.mongeneraliste.be](http://www.mongeneraliste.be)).

## L'histoire naturelle du diabète

De par son action pro-inflammatoire et pro-oxydative, l'hyperglycémie chronique affecte la fonction endothéliale et favorise le développement de l'athéromatose et de l'hypertension artérielle. Les conséquences en sont le développement de micro-angiopathies (neuropathie, rétinopathie et néphropathie, la micro-albuminurie en constituant le marqueur le plus fidèle) et un risque majoré (x 2 à 4) d'atteintes macro-vasculaires.

La hausse de la glycémie à jeun, qui permet de poser le diagnostic de diabète, survient déjà à un stade relativement avancé du processus morbide. En effet, elle suit une phase «silencieuse», de simple intolérance glucidique, qui dure de 4 à 7 ans et qui est marquée par une résistance accrue à l'insuline et un hyperinsulinisme relatif déjà bien présent. Cette phase prépare déjà le terrain des complications cardio-vasculaires du diabète, alors que les complications microvasculaires, quant à elles, ne se développeront qu'à partir de la phase marquée par une hyperglycémie patente. C'est dire si notre patient diabétique est bien un cardio-vasculaire en puissance.

D'après l'exposé du Dr Thierry Muller, cardiologue, Centre de cardiologie d'Ottignies – Louvain-La-Neuve, et du Dr Michel Ponchon, service d'endocrinologie, Clinique St-Jean, 1000 Bruxelles.

## Contrôle du risque cardio-vasculaire

Le **contrôle glycémique** est un aspect important de la prévention cardio-vasculaire (CV) chez le diabétique, mais il n'est pas le seul. Il a été démontré que le taux d'HbA1c constitue un marqueur indépendant du risque CV. Les recommandations sont de le maintenir  $\leq 7\%$  si possible, avec une glycémie  $\leq 130$  mg/dl à jeun ou  $\leq 180$  mg/dl en postprandial.

Les **mesures hygiéno-diététiques** (habitudes alimentaires, exercice, arrêt du tabac) sont bien connues mais trop peu mises en avant. Pourtant, une étude portant sur 3000 diabétiques durant 8 ans a démontré le bénéfice de la marche régulière (- 34% de mortalité CV pour 2h/semaine, et - 53% pour 3-4h/semaine). Également, la fameuse étude UKPDS a démontré la grande efficacité des mesures hygiéno-diététiques au début de l'histoire du diabète.

L'étude UKPDS a bien démontré que la réduction du risque CV chez le diabétique requiert également le **contrôle de la tension artérielle**. Les études à notre disposition placent les IEC (ramipril, etc.) et les SARTANS (losartan, etc.) en première position, de par leur effet néphroprotecteur. Viennent ensuite les thiazides, et enfin les b-bloquants (carvedilol de préférence). Ces derniers sont, par contre, incontournables en cas de coronaropathie avérée. Les cibles tensionnelles sont les suivantes:  $< 140/90$  mmHg (recommandation de niveau 1B), et  $\leq 130/80$  mmHg en cas de néphropathie. Le mieux est ici l'ennemi du bien puisque viser  $\leq 120$  mmHg de systolique diminue seulement d'un peu le risque d'AVC, mais expose à d'avantage de complications iatrogènes et d'insuffisance rénale.

La **prescription d'une statine** est devenue incontournable avec l'objectif d'amener le LDL en-dessous de 100 mg/dl (vers 70-80 en cas de coronaropathie). En effet, les études avec la simvastatine (40 mg) et l'atorvastatine (10 mg) ont montré une réduction de près de 30% de

morbi-mortalité CV chez le diabétique, et ce, même en prévention primaire. Mais pour rappel, notre patient diabétique peut d'emblée être considéré comme étant à haut risque CV. À noter qu'à ce jour, ni l'ézétimibe, ni les fibrates (sauf en cas de triglycérides  $> 204$  mg/dl, ou de HDL  $< 34$  mg/dl) n'ont pu montrer les bénéfices des statines.

Selon les données récentes, dont notamment l'étude POPADAD (2008), la **prescription d'aspirine** à dose préventive ne s'indique plus chez le diabétique en prévention primaire, sauf s'il y a coexistence d'un risque  $> 10\%$  à 10 ans et d'au moins un autre facteur de risque.

D'après l'exposé du Dr Thierry Muller, cardiologue, Centre de cardiologie d'Ottignies – Louvain-La-Neuve.

## Les incrétinomimétiques

Avant d'aborder cette nouvelle classe thérapeutique, l'auteur présente les toutes récentes (janvier 2011) **recommandations de l'American Diabetes Association** pour les taux cibles de l'HbA1c:

- pour la plupart des patients:  $\leq 7\%$  (niveau B);
- pour les patients diabétiques de longue date, présentant complications ou comorbidités:  $> 7\%$  est acceptable (niveau C);
- pour les patients jeunes, nouvellement diagnostiqués, et chez qui on peut prétendre prévenir les complications microvasculaires:  $\leq 6,5\%$ , sous contrôle strict (niveau B).

Lorsque du glucose apparaît dans la lumière du tube digestif, les incrétines sont sécrétées par la paroi de celui-ci. Elles exercent une action stimulante sur la sécrétion insulinaire et une action inhibitrice sur celle du glucagon. L'**effet incrétine** est responsable de 60% de l'amplitude de la réponse insulinaire post-prandiale, alors que le taux de glycémie quant à lui, n'en est responsable que pour moins de 40%. C'est dire tout l'intérêt et le potentiel des incrétinomi-

métiques. À l'instar des sulfamidés hypoglycémisants et des glinides, ceux-ci stimulent la sécrétion insulinaire mais sur un mode glucose-dépendant, leur action est inexistante aussitôt que la glycémie est < 90 mg/dl. Et, à l'inverse de ceux-ci, ils paraissent exercer un effet protecteur de la fonction  $\beta$  du pancréas. Également, et à l'instar des biguanides et des glitazones, ils atténuent la néoglucogénèse par le foie et améliorent la captation du glucose par le muscle. Enfin, ils tendent à ralentir la vidange gastrique et à freiner l'appétit, et ce, par action centrale.

Les **analogues de la GLP1**, ou analogues de l'incrétine (exénatide, liraglutide), s'administrent par voie sous-cutanée, à raison de 2 x/jour. Ils permettent une diminution des taux d'HbA1c de 0,6 à 1,5 %, avec un effet se maintenant durant  $\geq 12$  mois. Ils peuvent être associés aux sulfamidés et à la metformine. Ils performent aussi bien qu'une injection d'insuline lente, mais sans entraîner de risque d'hypoglycémie, ni de prise de poids. Au contraire, on observe plutôt une perte de poids sous traitement. Leurs effets secondaires sont principalement digestifs (44 % de nausées, 13 % de vomissements, 13 % de diarrhées). Ceux-ci tendent à s'atténuer avec le temps et sont moins marqués si l'injection se fait 1 heure avant le repas. Les **gliptines** (vilda-, sita-, et saxagliptine) sont des inhibiteurs de l'enzyme de dégradation de l'incrétine, la DPP4. Actuellement, elles sont au nombre de trois sur le marché belge, mais on en attend plus de 10 nouvelles bientôt. Elles s'administrent par voie orale. Comme les analogues de la GLP1, elles n'exposent pas à un risque d'hypoglycémie. Mais leur effet sur le poids est neutre. Elles sont généralement mieux tolérées que les analogues de la GLP1. Comme tout autre traitement, leur impact sur l'HbA1c est d'autant plus marqué que le taux de départ est élevé. La diminution atteint par exemple 1 % si l'HbA1c se situe entre 8 et 9 % au départ. Les gliptines ne constituent par contre pas une alternative aux sulfamidés, si ce n'est lorsque la réponse à ceux-ci est favorable, mais au prix d'hypoglycémies. Elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale (clearance < 30 ml/min).

**En conclusion**, l'auteur de l'exposé affirme que, si ce n'était la question de leur prix, les gliptines devraient remplacer désormais les sulfamidés hypoglycémisants (dont l'impact sur la morbi-mortalité CV est d'ailleurs négatif) dans l'escalade thérapeutique et venir donc dès la 2<sup>e</sup> ligne après la metformine. C'est d'ailleurs dans ce sens que plusieurs recommandations (US, UK) évoluent actuellement.

D'après l'exposé du Dr Michel Ponchon, service d'endocrinologie, Clinique St-Jean, 1000 Bruxelles.

## Le passage à l'insuline

Deux **obstacles majeurs** s'opposent au passage à l'insulinothérapie, celui-ci ayant souvent lieu avec retard. Il s'agit, d'une part, de l'absence de préparation psychologique du patient à cette étape inéluctable, voire même, au contraire, de la crainte du patient qui s'est souvent vu brandir cette étape comme une menace lorsque sa compliance laissait à désirer. À noter que seule la première injection est difficile... D'autre part, il s'agit de l'inertie du médecin traitant, souvent mal préparé et mal outillé pour ce passage. Au passage, il faut rappeler que la prise de poids sous insulinothérapie est un phénomène inévitable et normal. Elle s'amorce dès le début du traitement mais n'est pas continue, atteignant un plateau après un certain temps. Elle est tout simplement liée à l'interruption de la glucosurie, et donc de la perte calorique (1 gr = 4 kCal), sous l'effet de l'amélioration du contrôle glycémique.

Les **modalités du passage à l'insuline** sont au mieux illustrées sur base d'un exemple concret. Soit M<sup>me</sup> X, 62 ans, BMI de 35 et association thérapeutique maximaliste : metformine (3 x 850 mg), Glurenorm<sup>®</sup> (3 x 2 co) et Byetta<sup>®</sup> (2 x 10 µg). Au dernier contrôle, son taux d'HbA1c est à 10,2 % et sa glycémie à jeun est à 297 mg/dl. Il est donc temps de passer à l'insuline.

- **Devenir des traitements existants** : on maintient la metformine ; on peut maintenir le sulfamidé, sauf si l'on passe à plus d'une injection d'insuline par jour ; on stoppe l'analogue de la GLP1, non pas parce qu'il est contre-indiqué, mais plutôt parce qu'on ne connaît pas encore l'impact de son administration combinée avec celle de l'insuline.
- **Initiation de l'insuline basale** : on débute avec 10 U d'insuline humaine (NPH<sup>®</sup> ou Insulatard<sup>®</sup>) ou analogue (Lantus<sup>®</sup>, moins de risques d'hypoglycémies) à longue durée d'action, administrée vers 22h00. À noter que la Lantus<sup>®</sup> n'est remboursée qu'en cas d'échec de l'une des deux insulines basales humaines (pas de critère contraignant quant à la durée de l'essai de celles-ci cependant).

On augmente progressivement la dose en demandant au patient un autocontrôle de la glycémie à jeun et de temps en temps en postprandial. En effet, une hyperglycémie persistante en postprandial peut contribuer au maintien d'une HbA1c élevée, alors même que la glycémie à jeun s'est normalisée.

L'intensification de l'insulinothérapie passe par une augmentation de fréquence

des administrations. Les pré-mélangées se donnent en 2 à 3 x/jour, avec des doses décroissantes du matin au soir. Enfin, le schéma basal-prandial combine une lente et plusieurs rapides.

D'après l'exposé du Dr Georges Krzentowski, diabétologue, CHIR-REC, Bruxelles.

## Diabète et grand âge

En 2005, l'European Union Geriatric Medicine Society proposait les cibles thérapeutiques suivantes chez les personnes âgées (PA, soit  $\geq 75$  ans) diabétiques : HbA1c entre 6,7 et 7,5 % (glycémie à jeun  $\leq 126$ ) chez les sujets en bonne santé, et HbA1c entre 7,5 et 8,5 % (glycémie à jeun 126 à 160) chez les sujets fragiles.

L'**impact du maintien de l'HbA1c < 7 %** n'a pas été que peu étudié chez la PA. Chez les sujets plus jeunes (50 à 70 ans), plusieurs études en ont montré les limites, voire les risques. Ainsi, l'étude ADVANCE (2008) n'a pas pu montrer de bénéfice CV à 5 ans, et UKPDS avait, elle, montré qu'un délai de 10 ans est nécessaire pour qu'un tel bénéfice soit perceptible. L'étude ACCORD (2008) a montré un excès de mortalité de 20 % dans le groupe HbA1c 6,5 % par rapport au groupe HbA1c 7,5 %. Une récente étude (GRPD) basée sur les dossiers de 48 000 patients suivis en médecine générale a montré que les taux de survie sont meilleurs chez les patients dont l'HbA1c est maintenue proche de 7,5 % (patients sous antidiabétiques oraux) ou entre 7,5 et 8 % (patients également sous insuline). Quelques études chez la PA ont rapporté une fréquence de chutes et d'hypoglycémies nocturnes accrue pour une HbA1c < 7 %.

Une étude réalisée aux Cliniques Universitaires St-Luc sur 145 PA fragiles (âge moyen de 83 ans, > 60 % de troubles cognitifs, > 50 % de comorbidités) rapporte que 60 % présentaient une HbA1c < 7 % à leur admission. Or, on sait que la prévalence de la malnutrition, déjà élevée chez la PA, est encore accrue chez le diabétique âgé. Et, qui dit malnutrition, dit diminution de la résistance à l'insuline et donc augmentation du risque d'hypoglycémie.

Inversement, les **conséquences d'une hyperglycémie** (sommolence, confusion, déshydratation, orthostatisme, etc.) sont majorées chez la PA.

**En conclusion**, le taux cible d'HbA1c pour le diabétique âgé se situe entre 7,5 et 8,5 %, ce niveau permettant d'éviter tant les complications d'hypo- que d'hyperglycémie. Et, si ce taux est < 7 %, il convient alors de diminuer, voire de stopper les antidiabétiques oraux. La seule

exception à cette règle est représentée par les cas de rétinopathie diabétique où le contrôle doit idéalement être relativement plus strict.

D'après l'exposé du D<sup>r</sup> Benoît Boland, service de gériatrie, cliniques universitaires St-Luc.

## RML et trajets de soins

Les réseaux multidisciplinaires locaux (RML) ont été créés à l'initiative des cercles locaux de médecine générale suite à l'accord médico-mutuelliste de 2009-2010. Leur objectif est de favoriser le travail en réseau tout en préservant le rôle de référent central du médecin traitant. À Bruxelles, le RML se propose actuellement d'aider et d'encadrer le généraliste dans la démarche d'intégration de ses patients diabétiques aux trajets de soins, ce qu'il fait d'ailleurs déjà avec beaucoup d'efficacité. Le diabète de type II est en effet une maladie toute désignée pour un concept tel que celui des trajets de soins, de par sa complexité, de par la nécessaire éducation du patient, et de par la nécessité d'un encadrement et d'un suivi multidisciplinaire de ce patient.

Parmi les systèmes existants pour le diabétique, celui du **trajet de soins** (TdS) est actuellement le plus intéressant, tant en termes de remboursements (de consultations et de matériel) qu'en termes de qualité d'encadrement. Il s'agit d'un contrat

signé entre 3 parties : le médecin traitant, le diabétologue et le patient. Les partenaires sont l'éducateur, le pharmacien et, si nécessaire, le podologue et le diététicien. Le contrat est valable pour une durée de 4 ans durant lesquels le médecin traitant bénéficie d'un forfait de 83 €/an, et le patient se voit remboursé du ticket modérateur de tout contact avec le généraliste et avec le spécialiste, de la totalité du coût du matériel d'autocontrôle prescrit, et bénéficie de la gratuité des séances (obligatoires) d'éducation, et de 2 séances (optionnelles) de podologie ou de diététique par an. À noter qu'un minimum de deux contacts et d'un contact par an est requis avec le généraliste et le diabétologue, respectivement. À noter encore que le matériel d'autocontrôle remboursé est limité à 150 tiges tous les 6 mois. Le glucomètre peut, quant à lui, être renouvelé tous les 3 ans.

Les **critères d'inclusion** sont :

- soit un contrôle insuffisant du diabète par antidiabétiques oraux avec passage envisagé à l'insuline (peu importe le délai présumé) ;
- soit un traitement par une ou deux injections d'insuline par jour, soit par un analogue de la GLP1 ;
- pouvoir se rendre en consultation et avoir un DMG.

Les **démarches et modalités** sont les suivantes :

- **Initiation du TdS** : signer le contrat et le faire signer par le patient, en lui

demandant de le faire signer ensuite par le diabétologue, parmi la liste (disponible auprès du RML) des spécialistes agréés à cet égard. Ensuite, conserver l'original du contrat signé par tous et envoyer copie à la mutuelle.

- **Rédiger la prescription pour le matériel d'autocontrôle** (en mentionnant «Trajet de Soins»), à savoir, tiges, lancettes et glucomètre. Cette prescription est renouvelée tous les 6 mois.
- **Rédiger la prescription pour une visite de l'éducateur** (liste auprès du RML) en mentionnant toujours «TdS». Le patient peut, à ce stade, contacter le délégué ad hoc du RML qui l'orientera dans cette démarche. Les séances d'éducation sont au nombre de 5 à 10 durant la 1<sup>re</sup> année et durent ± 30 minutes. Elles peuvent être renouvelées si le médecin traitant l'estime nécessaire (mauvais contrôle).
- **Assurer le suivi** : tenue d'un dossier comportant le suivi 2 x/an des valeurs de l'HbA1c, de la TA systolique, du LDL-cholestérol et du BMI.

Toute information utile peut être trouvée sur les sites Internet respectifs des RML de Bruxelles et du Brabant Wallon, soit [www.rmlb.be](http://www.rmlb.be) et [www.rlm-bw.be](http://www.rlm-bw.be).

D'après l'exposé de Mme Valentine Musette, Réseau Multidisciplinaire Local de Bruxelles