Séance de travaux dirigés:

Cas clinique:
Diabète

Dr CHEMMI.H

Service de Médecine interne – CHU d'Annaba

houria.ch23@gmail.com

Module de thérapeutique - 6ème année Médecine -

Année universitaire 2019-2020

- Mr B.Riad âgé de 52 ans , plombier
- Tabagique 35 paquets /année
- HTA sous candesartan cp 16mg/j+ Amlodipine cp 10mg
- ATCD d'occlusion intestinale
- Aux ATCD familiaux :
- DT2 et HTA chez sa mère
- IDM chez son père
- Kc médullaire de la thyroïde chez sa sœur

Consultation → Bilan annuel

- **A l'examen clinique :**

✓ Poids = 99 kg , taille= 1,80 m, TT=114cm
✓ Examen cardio-pulmonaire : normal
✓ Les pouls: présents et symétriques
✓ PA=135/75mm Hg
✓ FO: rétinopathie hypertensive stade 1

- **Bilan biologique:**

✓ GAJ=1,70 g/l→GAJ= 1,85g/l
✓ CDU=Glu(+),Act(-),Prot(-), Nitrites (-), leucocytes (-)
✓ Hb A1C=08,50%
✓ TG=1,70g/l, HDL=0,35g/l, LDL=1,76g/l,CholT=2,80g/l.
✓ Créatininémie=10mg/l, Urée=0,35g/l

Question 1

- **Interprétez les données cliniques et biologiques.**
- **Quelles sont vos conclusions diagnostiques?**

Réponse 1

- **Interprétez les données cliniques et biologiques.**

➢Un homme de la cinquantaine , tabagique, hypertendu, obèse (IMC= 30,55)

➢Il présente **Diabète sucré type 2:**

*Diabète sucré : 2 glycémies à jeun > 1.26g/l

*Type 2 : âge>40 ans, obésité (IMC=30,55 , TT >102 cm), ATCD familiaux de DT2

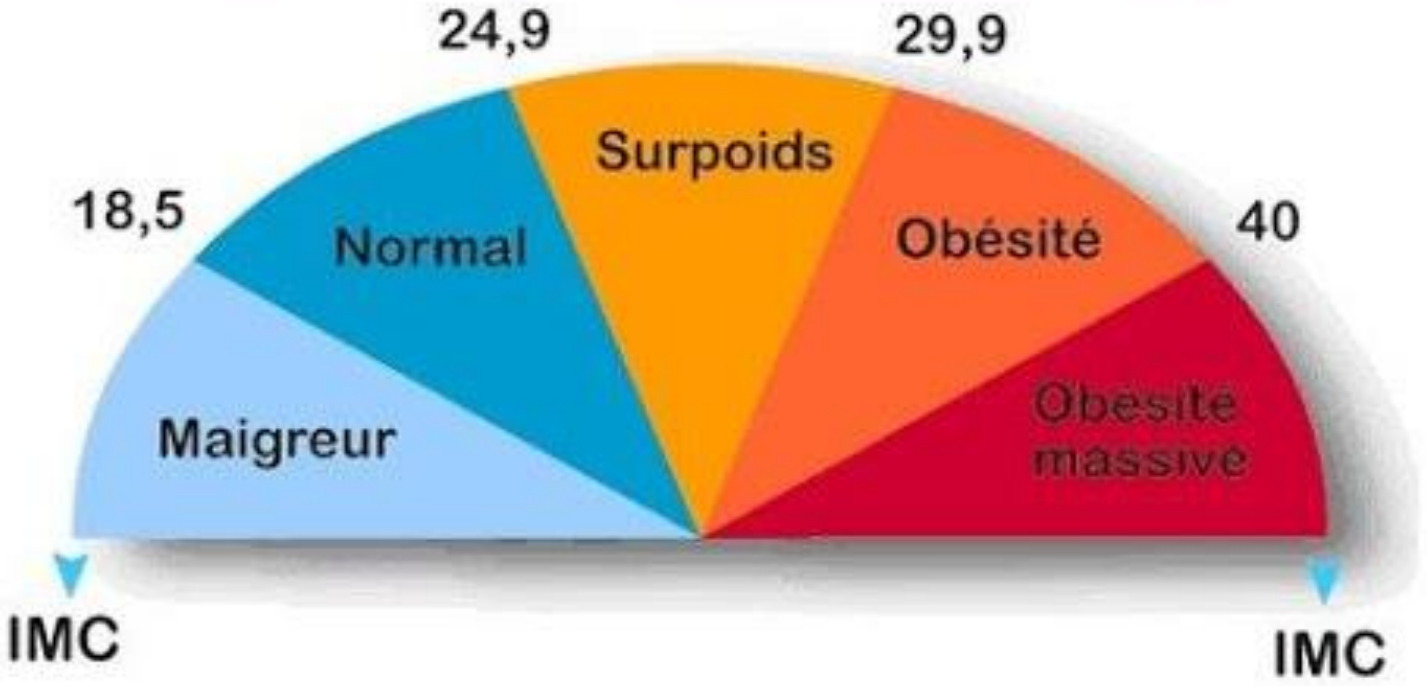
➢ Dyslipidémie

Critères pour le diagnostic du diabète

1	Glucose mesuré à jeun* ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). * à jeun pendant au moins 8 h.
	ou
2	Symptômes d'hyperglycémie : glucose mesuré après le dernier repas ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Présence de polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée.
	ou
3	Test hyperglycémie 2 heures après ingestion de 75 gr de glucose (dissous dans l'eau) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
	ou
4	HbA1c ≥ 6,5 %.

IMC = Indice de Masse Corporelle

$$IMC = \frac{\text{poids en kilos}}{(\text{Taille X Taille}) \text{ en mètres}}$$



Réponse 1

- **Quelles sont vos conclusions diagnostiques?**

Le patient présente:

Un diabète type 2

+

FRCV :

- HTA
- Tabac
- Dyslipidémie
- Obésité

Très haut RCV

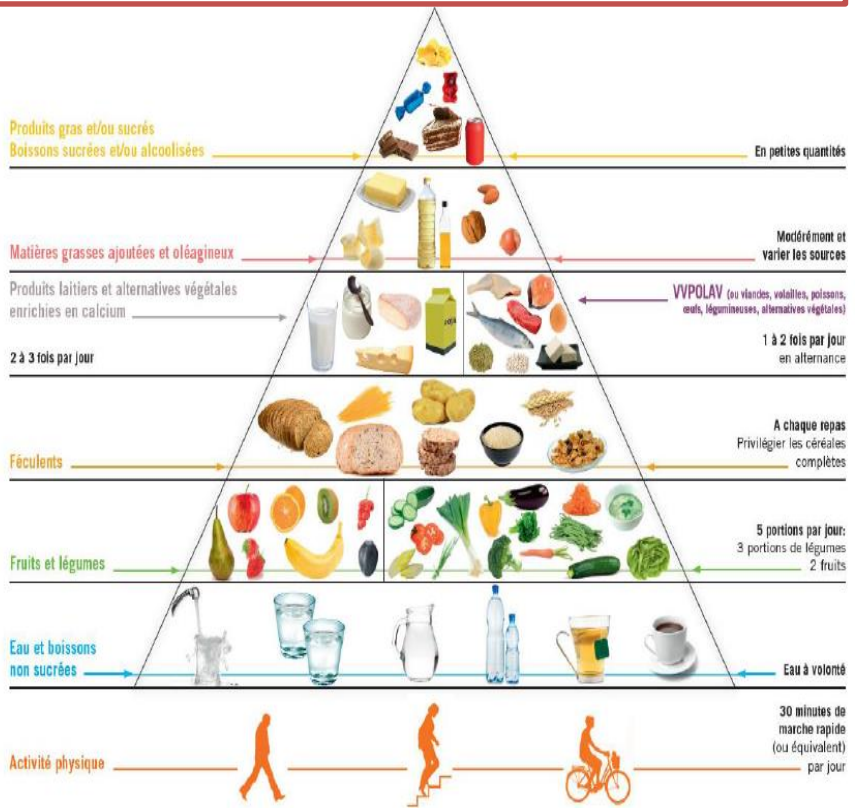
Question 2

- **Décrivez brièvement votre stratégie thérapeutique**

Réponse 2

❖ **Mesures hygiéno-diététiques:**

- Arrêt du tabac
- Régime alimentaire
- Activité physique



❖ **Traitement hypo-lipémiant et antihypertenseur**

❖ **Traitement antidiabétique**

Question 2

❖ **Pour le traitement antidiabétique choisi, précisez:**

- **Le mode d'action**
- **Les principaux effets indésirables & risques**
- **Les contre-indications**

MEDICAMENTS REDUISANT LE GLUCOSE DANS LE DIABETE DE TYPE 2 / APPROCHE GLOBALE

METFORMINE EN PREMIÈRE INTENTION ET UNE HYGIENE DE VIE (Y COMPRIS LA GESTION DU POIDS ET L'ACTIVITÉ PHYSIQUE)
SI HbA1c AU-DESSUS DE LA CIBLE

Pour éviter l'inertie clinique, réévaluez et modifiez régulièrement le traitement (3 à 6 mois)

MCVA ou MRC ETABLIS

PREDOMINANCE MCVA

Soit Ou

- GLP-1 avec avantage prouvé sur MCV[1]
- SGLT2 avec bénéfice MCV[1], prouvé si le DFG est adéquat[2]

Si HbA1c sup à la cible

si une intensification supplémentaire est nécessaire ou patient n'a pas toléré le GLP 1 RA et / ou SGLT2, choisir agents ayant démontré une sécurité CV

- envisager d'ajouter d'autres classe (GLP-1 ou SGLT2) ayant prouvé un bénéfice CV

- DPP4i s'il n'est pas sur GLP-1
- Insuline basale4
- TZD5
- SU6

PREDOMINANCE IC ou MRC

De préférence
SGLT2i avec des preuves de réduction de l'IC et/ou progression de la MRC si le DFG est adéquat[3]

OU

Si SGLT2i n'est pas toléré ou contre-indiqué ou si le DFG est moins adéquat, ajoutez du GLP-1 avec un bénéfice[1] prouvé sur MCV.

Si HbA1c sup à la cible

Évitez TZ dans le cadre de l'IC
Choisir un agent démontrant la sécurité CV
Envisager d'ajouter d'autre classes ayant prouvé un bénéfice[1] CV

- DPP4i (non saxagliptine) dans le cadre de l'IC (s'il n'est pas sous GLP1)
- Insuline basale[4]
- SU[6]

NO

Sans MCVA ou MRC

Besoin impérieux de minimiser l'hypoglycemie

DPP4i	GLP-1	SGLT2i[2]	TZD
Si HbA1c sup la cible	Si HbA1c sup la cible	Si HbA1c sup la cible	Si HbA1c sup la cible
SGLT2[2] **OU** TZD	SGLT2[2] **OU** TZD	GLP-1 RA **OU** DPP-4i **OU** TZD	SGLT2[2] **OU** DPP-4i **OU** GLP-1 RA

Si HbA1c sup à la cible

Continuez avec l'ajout d'autres agents comme indiqué ci-dessus

Si HbA1c sup à la cible

Considérer l'ajout de SU[2] **Ou** l'insuline basale:

- Choisissez les derniers SU avec moins de risque d'hypoglycémie
- Envisager l'insuline basale qui a le moindre risque d'hypoglycémie [7]

Besoin impérieux de minimiser le gain de poids ou de promouvoir la perte de poids[8]

Soit Ou

- GLP-1 avec bonne efficacité sur la perte de poids
- SGLT2i[2]

Si HbA1c sup à la cible

- SGLT2i[2]
- GLP-1 avec bonne efficacité sur la perte de poids

Si HbA1c sup à la cible

Si une trithérapie est requise ou si le SGLT2i et / ou le GLP-1 ne sont pas tolérés ou contre-indiqués, utilisez le schéma posant le risque le plus faible de prise du poids.

De préférence
DPP4i (s'il n'est pas sur GLP-1) basée sur la neutralité sur le poids

Si le DPP-4i n'est pas toléré ou contre-indiqué ou patient déjà sous GLP-1
Faire attention à l'ajout de:
- SU[6] - TZD[5] - insuline Basale

Le coût est un souci majeur [9,10]

SU[6]	TZD[10]
Si HbA1c sup à la cible	Si HbA1c sup à la cible
TZD[10]	SU[6]

Si HbA1c sup à la cible

Insulinothérapie: insuline basale la moins chère
Ou
Considérez DPP-4i **Ou** SGLT2i les moins chers[10]

1 Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

American Diabetes Association.

Réponse 2

❖ **Traitement médicamenteux : Biguanides:**

- **Avantages de la Metformine:**

✓Pas d'hypoglycémie

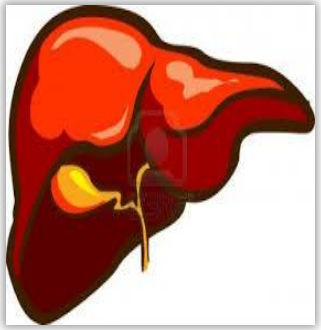
✓Pas de prise de poids

✓**Efficacité de la Metformine : HbA1c : - 1.2 % (valeur absolue)**

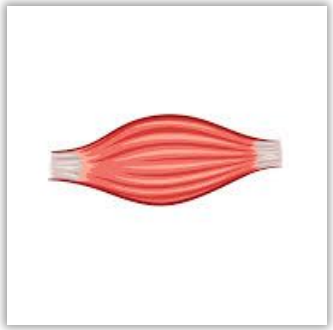
- **Effets secondaires principaux:** troubles digestifs (diarrhées)
- **Risque :** acidose lactique (1 / 40 000 années-patients)

Réponse 2

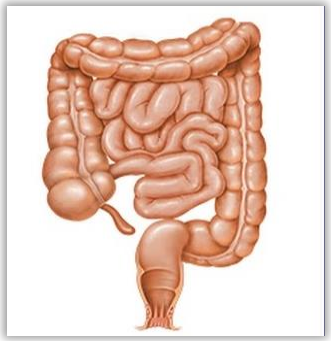
❖Biguanides: mécanisme d'action:



Réduisent la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatique.



augmentent la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose.



Retardent l'absorption intestinale du glucose.

Réponse 2

❖**Biguanides:**

•**Contre-indications :**

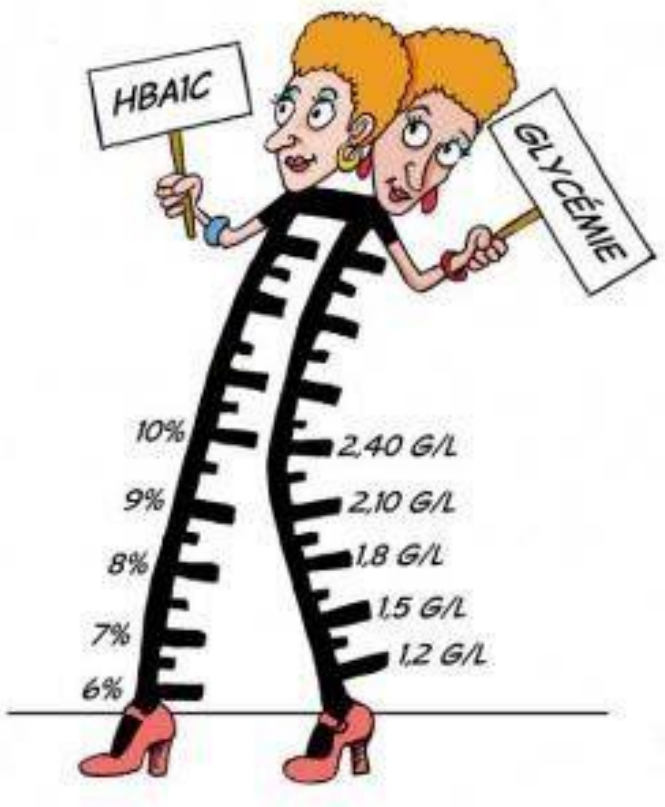
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance respiratoire sévère
- Agression aigue : SCA récent, infection sévère, déshydratation
- Grossesse et allaitement.

Question 3

- **Quel sera votre paramètre de surveillance?**

Réponse 3

❖ **Quel sera votre paramètre de surveillance?**



Objectifs d'HbA1c révisés (ADA/EASD 2012)

American Diabetes Association. EASD

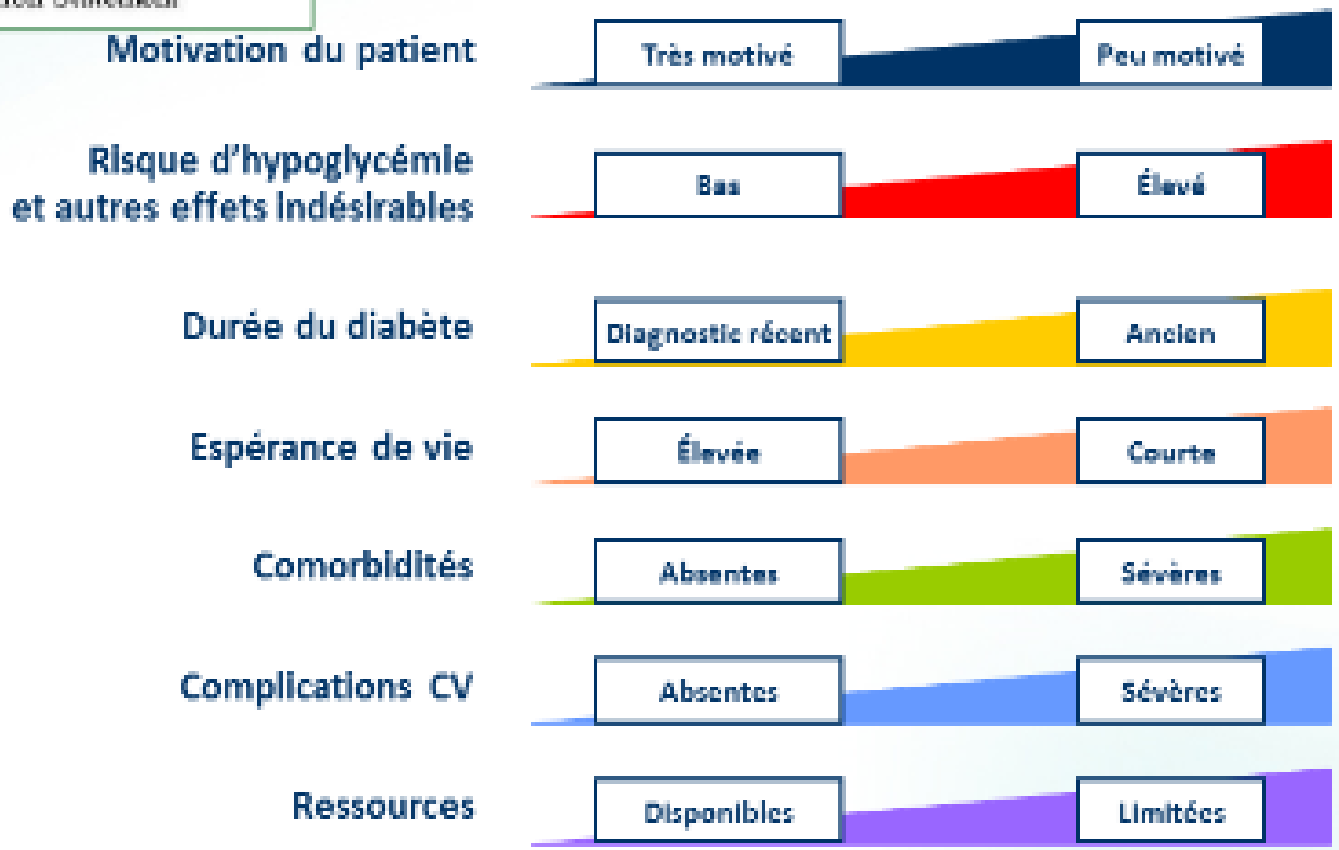
Position Statement

≈ 6,5 %

Plus rigoureux

Moins rigoureux

≈ 8 %



Société Francophone

Question 3

- **Six mois plus tard, vous revoyez votre patient, il est sous MHD et metformine cp 1000 mg 03x/j. L'HbA1c est à 08,90 %.**

  Quelle thérapeutique hypoglycémiante lui proposez-vous ?

  Justifier.

Réponse 3

Six mois plus tard, vous revoyez votre patient, il est sous MHD et metformine cp 1000 mg 03x/j. L'HbA1c = 08,90 %.

Quelle thérapeutique hypoglycémiante lui proposez-vous ?

Justifier.

- Indication de renforcer le traitement hypoglycémiant
- Car HbA1c > 07%

Réponse 3

❖**Optimisation du traitement médicamenteux** :

- **Insulino-sécrétagogues :**

✓Sulfamides hypoglycémiants

✓Glinides

- **Inhibiteurs des α glucosidases**
- **Incrétines :** analogues GLP1, inhibiteurs DPP4.
- **Inhibiteurs du SGLT2**
- **insulinothérapie**

❖**Ressensibiliser le patient aux mesures hygiéno-diététiques.**

MEDICAMENTS REDUISANT LE GLUCOSE DANS LE DIABETE DE TYPE 2 / APPROCHE GLOBALE

METFORMINE EN PREMIÈRE INTENTION ET UNE HYGIENE DE VIE (Y COMPRIS LA GESTION DU POIDS ET L'ACTIVITÉ PHYSIQUE)
SI HbA1c AU-DESSUS DE LA CIBLE

Pour éviter l'inertie clinique, réévaluez et modifiez régulièrement le traitement (3 à 6 mois)

NO

MCVA ou MRC ETABLIS

PREDOMINANCE MCVA

Soit Ou

- GLP-1 avec avantage prouvé sur MCV[1]
- SGLT2 avec bénéfice MCV[1], prouvé si le DFG est adéquat[2]

Si HbA1c sup à la cible

si une intensification supplémentaire est nécessaire ou patient n'a pas toléré le GLP 1 RA et / ou SGLT2, choisir agents ayant démontré une sécurité CV

- envisager d'ajouter d'autres classe (GLP-1 ou SGLT2) ayant prouvé un bénéfice CV

- DPP4i s'il n'est pas sur GLP-1
- Insuline basale4
- TZD5
- SU6

PREDOMINANCE IC ou MRC

De préférence
SGLT2i avec des preuves de réduction de l'IC et/ou progression de la MRC si le DFG est adéquat[3]

OU

Si SGLT2i n'est pas toléré ou contre-indiqué ou si le DFG est moins adéquat, ajoutez du GLP-1 avec un bénéfice[1] prouvé sur MCV.

Si HbA1c sup à la cible

Évitez TZ dans le cadre de l'IC
Choisir un agent démontrant la sécurité CV
Envisager d'ajouter d'autre classes ayant prouvé un bénéfice[1] CV

- DPP4i (non saxagliptine) dans le cadre de l'IC (s'il n'est pas sous GLP1)
- Insuline basale[4]
- SU[6]

Sans MCVA ou MRC

Besoin impérieux de minimiser l'hypoglycemie

DPP4i	GLP-1	SGLT2i[2]	TZD
Si HbA1c sup la cible	Si HbA1c sup la cible	Si HbA1c sup la cible	Si HbA1c sup la cible
SGLT2[2] **OU** TZD	SGLT2[2] **OU** TZD	GLP-1 RA **OU** DPP-4i **OU** TZD	SGLT2[2] **OU** DPP-4i **OU** GLP-1 RA

Si HbA1c sup à la cible

Continuez avec l'ajout d'autres agents comme indiqué ci-dessus

Si HbA1c sup à la cible

Considérer l'ajout de SU[2] **Ou** l'insuline basale:

- Choisissez les derniers SU avec moins de risque d'hypoglycémie
- Envisager l'insuline basale qui a le moindre risque d'hypoglycémie [7]

Besoin impérieux de minimiser le gain de poids ou de promouvoir la perte de poids[8]

Soit Ou

- GLP-1 avec bonne efficacité sur la perte de poids
- SGLT2i[2]

Si HbA1c sup à la cible

- SGLT2i[2]
- GLP-1 avec bonne efficacité sur la perte de poids

Si HbA1c sup à la cible

Si une trithérapie est requise ou si le SGLT2i et / ou le GLP-1 ne sont pas tolérés ou contre-indiqués, utilisez le schéma posant le risque le plus faible de prise du poids.

De préférence
DPP4i (s'il n'est pas sur GLP-1) basée sur la neutralité sur le poids

Si le DPP-4i n'est pas toléré ou contre-indiqué ou patient déjà sous GLP-1
Faire attention à l'ajout de:
- SU[6] - TZD[5] - insuline Basale

Le coût est un souci majeur [9,10]

SU[6]	TZD[10]
Si HbA1c sup à la cible	Si HbA1c sup à la cible
TZD[10]	SU[6]

Si HbA1c sup à la cible

Insulinothérapie: insuline basale la moins chère
Ou
Considérez DPP-4i **Ou** SGLT2i les moins chers[10]

1 Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

American Diabetes Association.

Réponse 3

❖**Optimisation du traitement médicamenteux :**

- **Insulino-sécrétagogues :**

✓Sulfamides hypoglycémiants

✓Glinides

- Inhibiteurs des α glucosidases

- **Incrétines :** analogues GLP1, inhibiteurs DPP4.

- **Inhibiteurs du SGLT2**

- **insulinothérapie**

- Metformine cp 1000 mg
01 cp 03x/j

- Gliclazide LM cp 30mg
02cp en une prise le matin

❖**Ressensibiliser le patient aux mesures hygiéno-diététiques.**

- Le patient était bien équilibré sous metformine 1000mg 3x/j + gliclazide LM cp 30mg 4cp en une prise au petit déjeuner

- Ensuite, il est perdu de vue pendant plusieurs années.

- Il revient vous voir car depuis plusieurs semaines ses glycémies capillaires sont au dessus de 03 g/l

- Il ne comprend pas ce qu'il lui arrive , il a pourtant perdu 05 kg en l'espace de quelques semaines sans effort diététique particulier.

- Son HbA1c est à 11,50 %.

Question 4

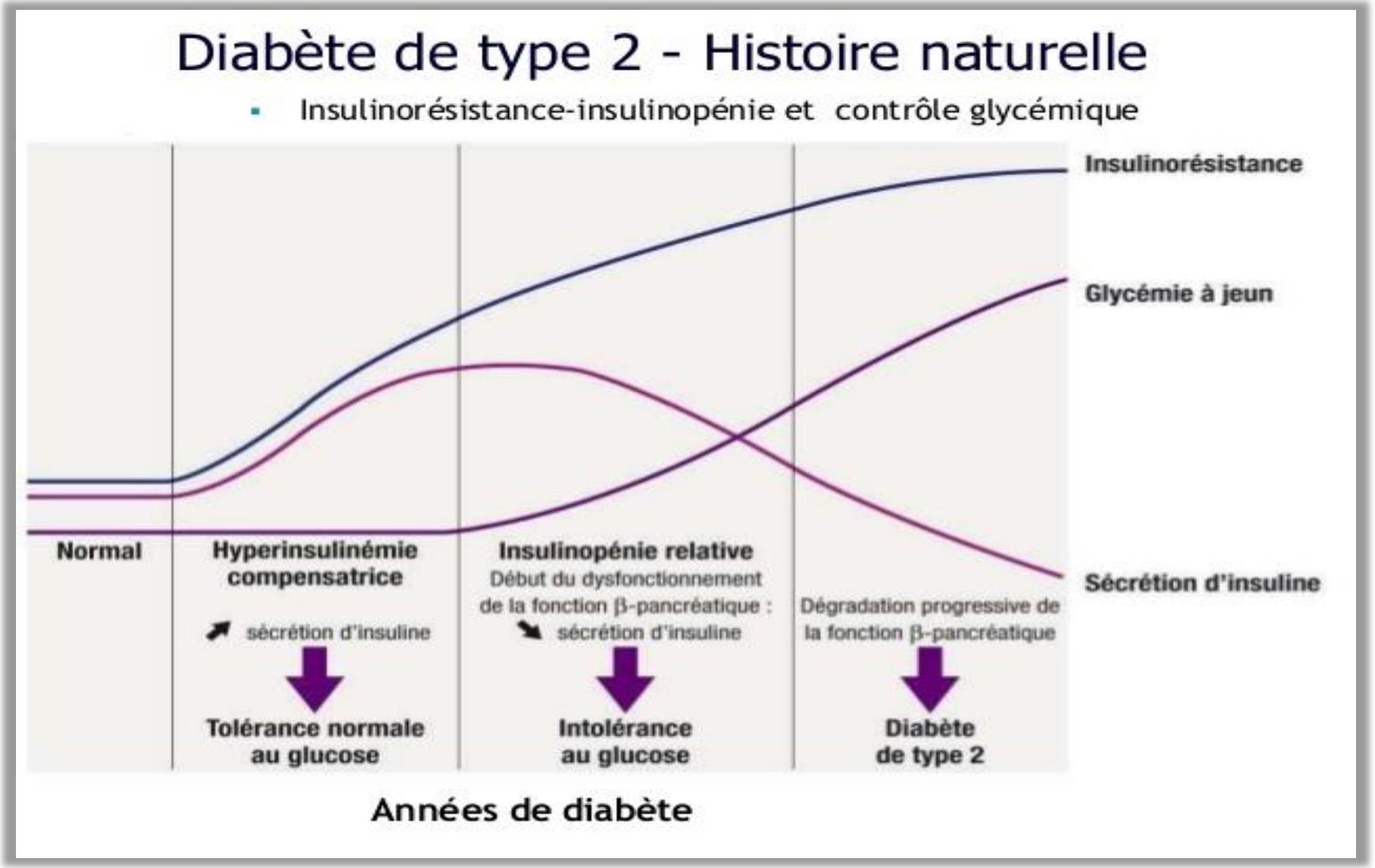
Que répondez-vous à votre patient?

Réponse 4

Que lui répondez-vous ?

L'amaigrissement dans ce contexte de diabète déséquilibré (HbA1c=11,5 %) est un signe d'**insulinopénie et non un** signe de bon respect des mesures hygiéno-diététiques

Réponse 4


Diabète de type 2 - Histoire naturelle
Insulinorésistance-insulinopénie et contrôle glycémique
Insulinorésistance
Glycémie à jeun
Sécrétion d'insuline
Normal
Hyperinsulinémie compensatrice
sécrétion d'insuline
Tolérance normale au glucose
Insulinopénie relative
Début du dysfonctionnement de la fonction β-pancréatique :
sécrétion d'insuline
Intolérance au glucose
Dégradation progressive de la fonction β-pancréatique
Diabète de type 2
Années de diabète

Question 5

Quels sont les autres signes cliniques à rechercher à l'interrogatoire ?

Réponse 5

Quels sont les autres signes cliniques à rechercher à l'interrogatoire ?

- **Autres signes :** Asthénie, Syndrome polyuro-polydipsique.
- Signes en rapport avec un facteur aigu de déséquilibre :

  Urinaire, pulmonaire, …

Question 6

Quelle est votre attitude thérapeutique ?

Réponse 6

Quelle est votre attitude thérapeutique ?

- **Insulinothérapie basal en bedtime:**

Insuline lente ou ultralente qui reproduit la sécrétion basale d'insuline, inhibe la néoglucogénèse. Contrôle le glucose à jeun et entre les repas.

- **Arrêt du sulfamide hypoglycémiant**

- **Renforcer les mesures hygiéno-diététiques**

INTENSIFICATION DES THÉRAPIES INJECTABLES

Si HbA1c > cible malgré une bi/ trithérapie

Considérer la combinaison injectable initiale (à savoir GLP-1 + insuline basale ou insuline basale/prandiale) Si HbA1c> 10% et / ou si elle dépasse de 2 % la cible

INITIATION DU GLP- 1
Initier la dose initiale (varie selon la classe)

TITRATION DU GLP- 1
Titration progressive en dose d'entretien(varie selon la classe)

Envisager le GLP-1 dans la plupart des cas avant l'insuline
Envisager: **Initiation** Titration

Envisager l'insuline : 1er injectable si
HbA1c> 10%
Symptômes ou signes de catabolisme
Perte de poids, polyurie, polydipsie
qui suggère un déficit en insuline
Si le diabète de type 1 est une possibilité

Si déjà sur GLP-1 ou si GLP-1 non approprié
OU insuline préférée

Si HbA1c > cible

INITIATION DE LA BASALE
Initier par 10 UI/Jr **OU** 0,1 à 0,2 UI/Kg/Jr

TITRATION DE LA BASALE
L'auto titration du patient est plus efficace
Définir une cible GAJ corrélée à l'HbA1c cible
Choisissez une titration basée sur des preuves ,par ex augmenter de 2 unités tous les 3 jours pour atteindre la cible de GAJ sans hypoglycémie
En cas d'hypoglycémie, déterminer la cause, si la raison n'est pas claire, réduire la dose de 10 à 20%

Ajouter de l'insuline basale
Envisager: **Initiation** Titration

Pour patients s/s GLP-1 et insuline basale
Prendre en considération le R% du GLP-1 et Insuline (I DegLira ou iGlarLixi) mais pas la dose max d'insuline (melange fixe)

INITIATION
Si vous utilisez du GLP-1, utilisez 10 à 16 doses par étape (DegLira) ou 10 à 15 U (iGlarLixi)

TITRATION
Titrer la G à J à la cible et tolérance

Si HbA1c > cible
Malgré une insuline basale correctement titrée OU une dose de base unique> 0,7 - 1 UI / kg OU GAJ à la cible

Si HbA1c > cible
Rajout de l' insuline basale
Rajout de l'insuline prandiale

INITIATION DE LA PRANDIALE
4 UI par jour ou 10% de la dose de la basale
Si HbA1c inf 8% envisager de réduire la dose totale de 4 UI par jour ou 10% de la dose basale

TITRATION DE LA PRANDIALE
Augmenter la dose de 1 à 2 UI ou de 10 à 15% deux fois par semaine
En cas d'hypoglycémie, déterminer la cause, si la raison n'est pas claire, réduire la dose de 10 à 20%

Rajout de l'insuline prandiale
généralement une dose avec le repas plus copieux ou repas avec la plus grande excursion GPP
Envisager: **Initiation** Titration

INITIATION
Insuline patients naïfs 10 à 12 UI ou 0,3 UI/Kg
Si un schéma insulinique existant, utilisez habituellement la même dose d'insuline totale, mais peux être adapter aux besoins individuels

Si HbA1c > cible

Envisager deux ou trois fois par jour un schema d'insuline premix

Attention, risque important d'hypoglycémie et / ou de prise de poids
Considérer
- INITIATION
- TITRATION

TITRATION
La dose individuelle ajustée dépend du type d'insuline bi phasique
Plus complexe si trois fois par jour

INITIATION PROGRESSIVE DE LA PRANDIALE
Ajout progressif d'insuline prandiale tous les 3 mois si HbA1c > à la cible est associé à un risque d'hypoglycémie moindre et à une satisfaction accrue des patients par rapport à l'introduction immédiate d'un schéma basal-bolus complet

Ajout par étapes insuline prandiale
(càd 2, puis 3 injections)
Envisager: **Initiation** Titration

TITRATION DE LA PRANDIALE

Merci