

Prise en charge thérapeutique des cofacteurs de risque dans le diabète de type 2

Dr Stéphanie Malvaux

Octobre 2007

Introduction

- RCV plus important chez le DT2
- DT2 × par 2 à 4 le risque de maladie coronaire
- DT2 × par 2 à 5 le risque d'AVC
- DT2 × par 4 à 6 le risque d'artérite

Concept de l'équivalence entre diabète et coronaropathie

- Étude Finlandaise
 - Initiée en 1982
 - 1373 ND (638 h : 54.6 ans ; 735 f : 54.8 ans)
 - 1059 DT2 (581 h : 57.3 ans ; 478 f : 59.1 ans)
 - Suivi total 17.5 ans
 - Recensement des DC

Concept de l'équivalence entre diabète et coronaropathie

- Résultats :
 - Mortalité coronaire comparable entre les diabétiques sans ATCD d'IDM et les non diabétiques avec ATCD d'IDM
- DT2 : accélérateur de l'évolution de la maladie coronaire

Contrôle des FDR CV

- Contrôler le diabète
 - Metformine : réduction de la mortalité (UKPDS), ↓ TG ↑ HDL
 - Glitazone : PROactive : bénéfique sur la diminution du risque CV (prudence en cas d'IC), ↓ TG ↑ HDL

Contrôle des FDR CV

- STENO-2
 - DT2 + micro albuminurie
 - Contrôle intensif des FDR CV
 - Réduction de moitié de l'incidence des complications CV

HTA

- Risque CV augmente déjà pour une TA > 125/80 mmHg
- 20 à 80 % des diabétiques seraient concernés par l'HTA

HTA : la cible

- $< 130/80$ mmHg
- $< 125/75$ mmHg si albuminurie > 300 mg/j

HTA : les moyens

- Les mesures hygiéno-diététiques
 - Arrêt du tabac
 - Lutte contre la sédentarité, le surpoids et l'obésité : - 4 kg
 - PAS – 2.3 mmHg
 - PAD – 2.9 mmHg
 - Restriction des apports en sel : < 6 g/j
 - Restriction des apports en alcool : < 10 à 20 g chez la femme et < 20 à 30 g chez l'homme

HTA : les moyens thérapeutiques

- 5 grandes classes thérapeutiques
- Toutes peuvent être utilisées
- Associations synergiques
- Plusieurs classes souvent utiles pour atteindre l'objectif

HTA : les moyens thérapeutiques

Classe	Etudes	Avantages	Inconvénients
Diurétiques thiazidiques	ALLHAT (chlortalidone) SHEP (chlortalidone)	Efficacité Moindre coût Diminution des événements cliniques	Hypokaliémie Augmentation du CT, du risque de diabète (<25 mg/j) CI si IR sévère
Diurétiques de l'anse	Peu de données	À privilégier en cas d'IR	
Epargneurs de potassium			CI en cas d'IR Surveillance kaliémie

HTA : les moyens thérapeutiques

Classe	Etude	Avantages	Inconvénients
β bloquants	UKPDS (aténolol)	Efficacité comparable au IEC sur TA, microangiopathie, mortalité et morbidité CV	Troubles métaboliques Bronchospasme Impuissance Artérite qui s'aggrave

HTA : les moyens thérapeutiques

Classes	Etudes	Avantages	Inconvénients
IEC	UKPDS HOPE PROGRESS	Efficacité ↓ des événements CV ↓ de la dégradation de la FR (DT1) Métabolisme lipidique non perturbé ↑ sensibilité à l'insuline ↓ survenue de diabète	Moindre efficacité : sujet race noire

A préférer probablement chez le DT2 néphropathe
A préférer probablement si syndrome métabolique

HTA : les moyens thérapeutiques

Classes	Etudes	Avantages
ARA2	IDNT (ibesartan) IRMA 2 (ibesartan) RENAAL (lobésartan) CALM (candésartan et lisinopril)	Néphroprotection chez le DT2 Efficacité ↓ des événements CV pour lobésartan vs bbloquant

HTA : les moyens thérapeutiques

Classe	Etude	Avantages	Inconvénients
Ica	Méta-analyse HOT	↓ mortalité totale, événements CV, IDM, comparable au D et BBq AVC (vérapamil) chez le DT2 ↓ EIM Bonne tolérance Pas d'effet métabolique	Impact sur la FR difficile à établir Moins efficace dans l'IC

HTA : les moyens thérapeutiques

Classes	Etude	Avantages	Inconvénients
Alfa bloquant	ALLHAT	Pas d'effet métabolique Moins efficace que D sur les événements CV	Hypotension orthostatique
AHC		2e intention	Hypotension orthostatique

Recommandations

- Américaines JNC 7 (ALLHAT)
 - DT en 1er intention
 - Pré HTA (120-129/80-89) : normale, normale haute
 - Indications spécifiques pour les autres classes
 - Bithérapie d'emblée si PA élevée
- Européennes 2007
 - Diabète : haut risque
 - Identifier et traiter FRD CV
 - Cible 13/8
 - Privilégier un traitement de l'axe RAA

Recommandations

- Française 2006
 - 5 classes peuvent être utilisées en 1ere intention
 - Si association : DT

En bref

- Contrôle rigoureux de l'HTA
- Toutes les classes ne sont équivalentes
- Polythérapie

La dyslipidémie

- Les anomalies
 - Quantitatives
 - ↑ TG
 - ↑ ou non du LDL
 - ↓ HDL
 - Qualitatives
 - VLDL grande et riche en TG
 - LDL petite et dense soumise à l'oxydation et la glycation, athérogène

Dyslipidémie : la cible

- TG < 1.5 g/l
- Prévention secondaire ou risque équivalent
 - LDL < 1 g/L

Dyslipidémie : la cible

- Sujets à haut risque
 - ATCD coronaire ou vasculaire avéré
 - Atteinte rénale
 - Albuminurie > 300 mg/24h
 - DFG < 60 ml/min
 - DT 2 > 10 ans et au moins 2 autres FDR
 - Risque > 20 % d'événements coronariens dans les 10 ans

Dyslipidémie : les objectifs

- LDL < 1.9 g/l : DT2 < 5 ans sans FDR
- LDL < 1.6 g/l : DT2 + 1 FDR
- LDL < 1.3 g/l : DT2 < 10 ans + au moins 2 FDR

Contrôle des FDR CV

- Age
 - homme de 50 ans ou plus
 - Femme de 60 ans ou plus
- ATCD familiaux de maladie coronaire précoce
- ATCD familiaux d'AVC constitué avant 45 ans

Contrôle des FDR CV

- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- HTA permanente traitée ou non
- HDL-CT < 0.40 g/L
- Microalbuminurie (> 30 mg/24 heures)

- Un facteur protecteur : HDL CT > 0.60 g/L

Dyslipidémie : les moyens thérapeutiques

- Mesure hygièno diététique
 - Exercice physique
 - ↓ TG
 - ↑ HDL
 - Améliore le contrôle glycémique
 - Diététique
 - Balance glucide/lipide mono insaturé

Dyslipidémie : les moyens thérapeutiques

- Lipides : 30 à 35 %
 - 10 % GS
 - 10 % GPIS
 - 10 à 15 % GMIS
- Glucides : 50 à 55 %
- Patient hyperTG : 50 % G, 15 % GMIS
- Patient normoTG : 55 % G, 10 % GMIS

Dyslipidémie : les moyens thérapeutiques

- GMIS

- ↓ LDL-CT

- ↓ TG

- → HDL-CT

- LDL plus riche en AcGMI résiste plus à l'oxydation

Dyslipidémie : les statines

Pravastatine (1ère génération)	ELISOR®	CARE	III	4159 patients 15 % DT2 ATCD IDM CT < 2.4 g/l 1.15 g/l < LDL < 1.74 g/l ↓ événements coro
	VASTEN®	PROSPER	II	Sujets âgés 11 % DT2 40 mg prava vs PCB ↓ événements coro

Dyslipidémie : les statines

Fluvastatine	2ème génération	LESCOL® FRACTAL ®
Rosuvastatine	3ème génération	CRESTOR ®

Dyslipidémie : alternatives

- Intolérance ou inefficacité de la statine
 - Ézétimibe : EZETROL® , INEGY®

Dyslipidémie : les fibrates

- LDL-CT < 1 g/l, TG > 2 g/l et HDL-CT < 0.40 g/l
- TG > 4 g/l
- Fibrate

Dyslipidémie : les fibrates

- VA-HIT
 - Gemfibrozil LIPUR® vs PCB
 - Prévention II
 - Hommes coronariens
 - HDL bas, LDL < 1.4 g/l, TG > 1.5 g/l
 - Diminution des événements coronariens

Dyslipidémie : les fibrates

- SENDCAP
 - Bézafibrate 400 mg vs PCB
 - 164 DT2 sans ATCD coronarien
 - Au moins 1 des facteurs :
 - CT > 2.01 g/l
 - TG > 1.5 g/l
 - HDL < 0.43 g/l
 - CT/HDL > 4.7
 - ↓ risque en terme d'événements coro et de DC CV

Dyslipidémie : les fibrates

- FIELD

- 9 795 patients DT2
- Fénofibrate 200 mg vs PCB ± statine
- Pas de diminution significative des DC coronariens malgré une diminution du nombre total d'événements CV
- Facteurs confondants... moindre baisse du HDL

Dyslipidémie : acide nicotinique

- ADVENT
- DT2 avec petites doses de NIASPAN vs PCB
- 49 % des patients sous statine
- ↑ HDL de 16 à 26 %
- ↓ LDL-CT de 8 à 16 %
- ↓ TG de 14 à 35 %
- Action plus marquée en présence d'une hyperTG associée à l'hypoHDL

Les associations

Molécules	Avantages	Inconvénients	Surveillance
Statine + ézétimibe	Synergie sur LDL Bonne tolérance	Pas d'études de prévention	ASAT/ALAT et CPK si douleur
Statine + acide nicotinique	Efficacité complémentaire sur TG et HDL (\pm LDL Lp(a)) Patient sous statine avec TG et HDL	Tolérance Pas de données précises d'efficacité et de sécurité	ALAT/ASAT CPK Uricémie glycémique

Les associations

Molécules	Avantages	Inconvénients	surveillance
Statine + fibrate	Avis spécialisé Efficacité complémentaire sur TG et HDL	Intolérance Pas d'études	CI statine + gemfibrozil Surveillance +++ (1 mois, 4 mois)
Statine + résine	Synergique sur le LDL hyperCT pure	Tolérance digestive médiocre Interférences médicamenteuses	Prise médicamenteuse à distance (1 à 2 h avant, 4 h après)

Le tabac

- FDR aggravant la macro-angiopathie diabétique
- Rôle dans la survenue et l'aggravation de la micro-angiopathie rénale du DT2
- ↑ insulino-résistance
- ↑ VLDL, TG
- ↓ HDL

Le tabac

- Le sevrage doit être proposé
- Évaluation de la dépendance nicotinique
 - Test de Fagerström
- Prescription d'un substitut nicotinique
- Médicament de 2 ème intention
 - Bupropion : ZYBAN® (max 150 mg/j)
 - Varénicline : CHAMPIX®

Le tabac

- Consultation de tabacologie pour les plus dépendants ou en cas d'addictions multiples ou de terrain dépressif
- Prévenir le risque de polyphagie induite : ajustement du ttt
- Alternative au sevrage : réduction de la consommation associé aux substituts

La sédentarité

- Inactivité physique = FRD CV
- Amélioration des profils de risque CV
- La marche
 - Étude prospective américaine de cohorte
 - ↓ mortalité totale et CV
 - Améliore l'équilibre glycémique et l'insulinorésistance
 - 30 à 40 min par j

Les antiagrégants plaquettaires

- Chez les DT2 à haut risque CV
- Prévention secondaire
- DT2 coronaropathie aiguë : association des deux molécules pendant au moins 9 mois

Et pour finir ...

- Education du patient
- Liste médicamenteuse chargée
- Observance
- Effets secondaires de telles combinaisons : tolérance au long cours ?
- Coût annuel prévention CV : 4 000 € (clopidogrel, 40 mg statine, ARA2)