

La diabésité

Conseils sur le mode de vie ou médicaments ?

Pr O. ZIEGLER



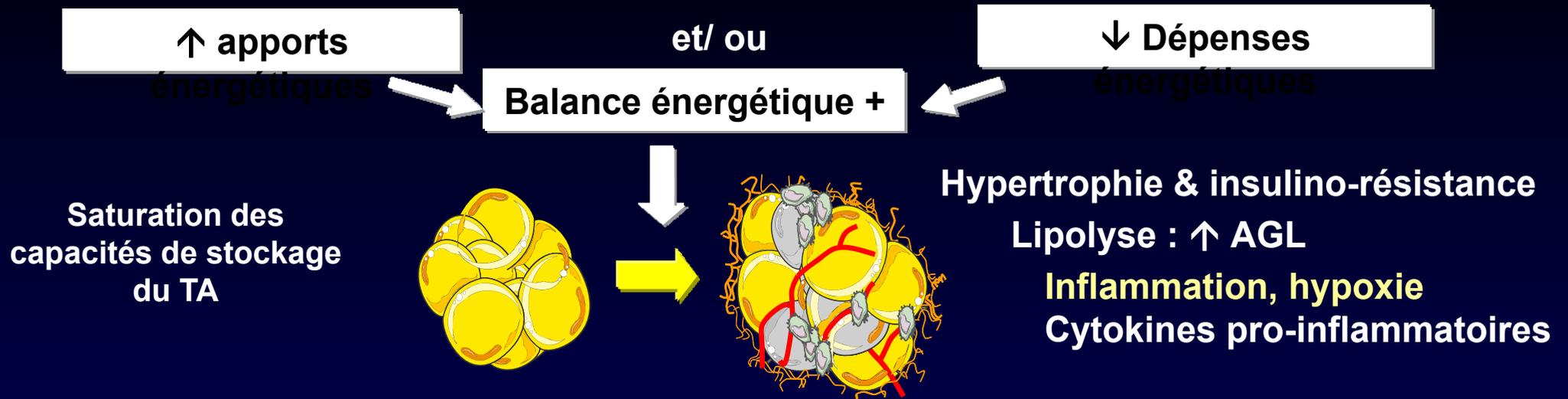
22 Novembre 2013

Journées pharmaceutiques
internationales de Paris

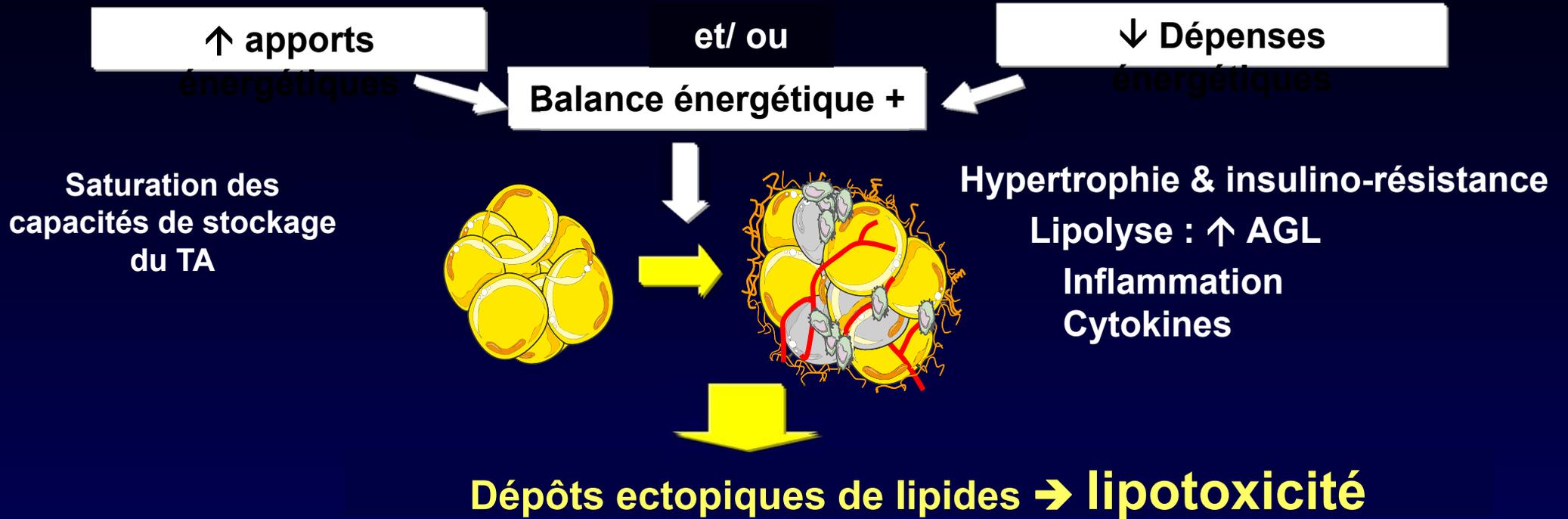


- **DIABÉSITÉ** : de la physiopathologie à la clinique → **lipotoxicité**
- **TRAJECTOIRE et CIBLE THERAPEUTIQUE**
- **MOYENS THERAPEUTIQUES**
 - Conseils ou Programmes structurés de **M**odifications **T**hérapeutiques du **M**ode de **V**ie
 - Médicaments
 - Education thérapeutique
- **STRATEGIE/ TRAJECTOIRE**

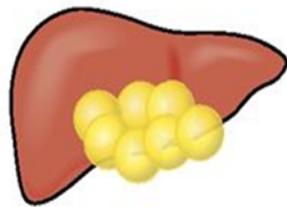
Dysfonction du tissu adipeux → dépôts ectopiques de lipides



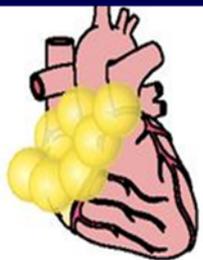
Dysfonction du tissu adipeux → dépôts ectopiques de lipides



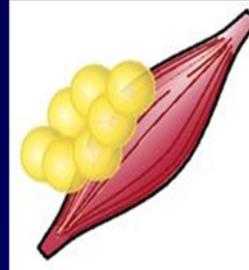
Tissu adipeux viscéral



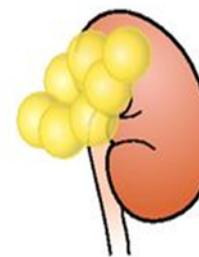
Foie : stéatose NASH



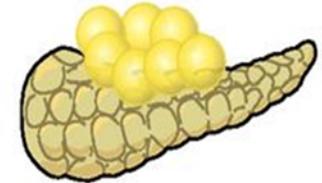
Epicarde Stéatose myocardique



Muscle



Rein



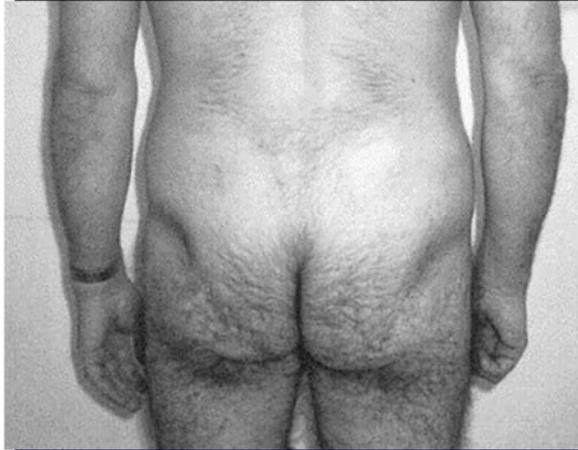
Pancréas

Inflammation à bas bruit & insulino-résistance

↓ Sécrétion insuline

↑ Risque DT2

↑ Risque de maladies cardio-métaboliques



Bilan énergétique (AG) : +



**Capacité
d'expansion
du TA**

+++

**Ce n'est pas l'IMC qui
compte !**

**Limite
d'expansion du
TA dépassée**

Hypertrophie cell.

Hypoxie

**Dysfonction du
tissu adipeux**

↓ Stockage AGL
↑ libération AGL

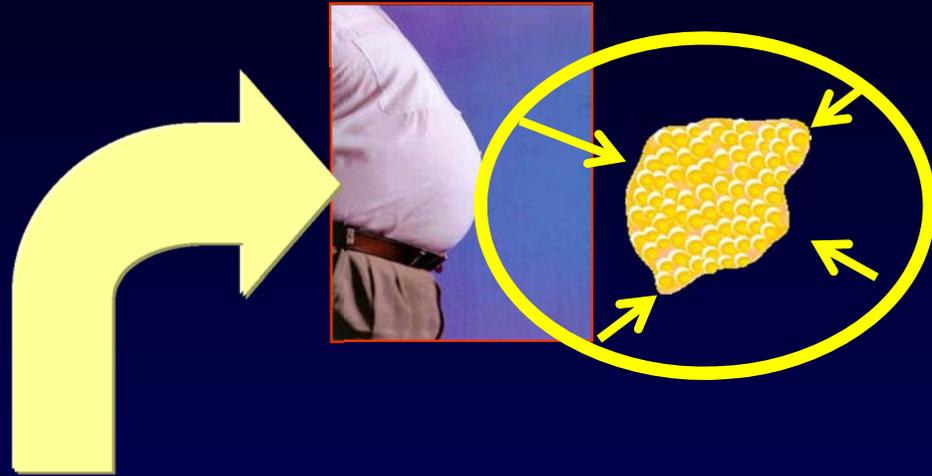
**Adipokines pro-
inflammatoire**

Insulino-résistance

Dépôts ectopiques

Lipotoxicité

La perte de 2 à 5 kg suffit
3 à 5 % du poids initial ?



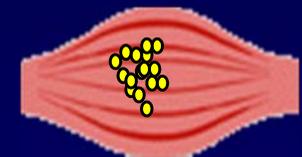
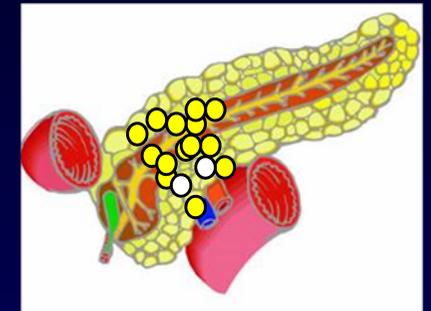
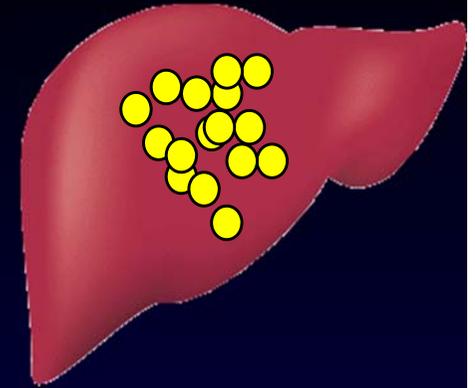
En cas de dépôts ectopiques
de lipides du fait d'une
capacité d'expansion limitée
du Tissu adipeux

MTMV

lipides alimentaires
Activité physique

Mobilisation
préférentielle
du TAV
- 30 %

Restaurer le
stockage
dans le tissu
adipeux

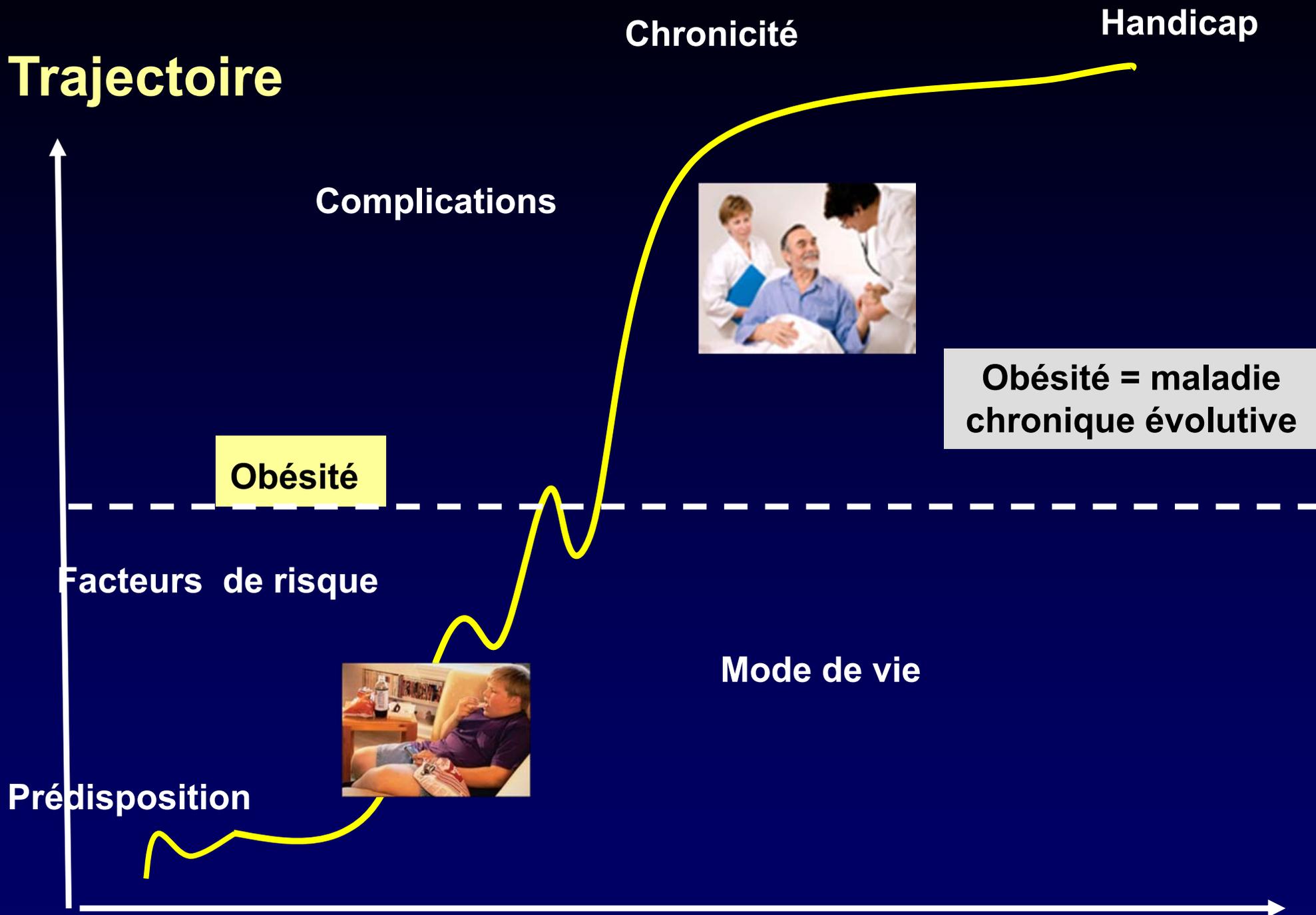


**Lipotoxicité
Insulino-résistance**

(D'après JP Després)

- **DIABÉSITÉ : de la physiopathologie à la clinique : lipotoxicité**
- **TRAJECTOIRE et CIBLE THERAPEUTIQUE**
- **MOYENS**
 - Programmes structurés de MTMV
 - Médicaments
 - Education thérapeutique
- **STRATEGIE/ TRAJECTOIRE**

Trajectoire

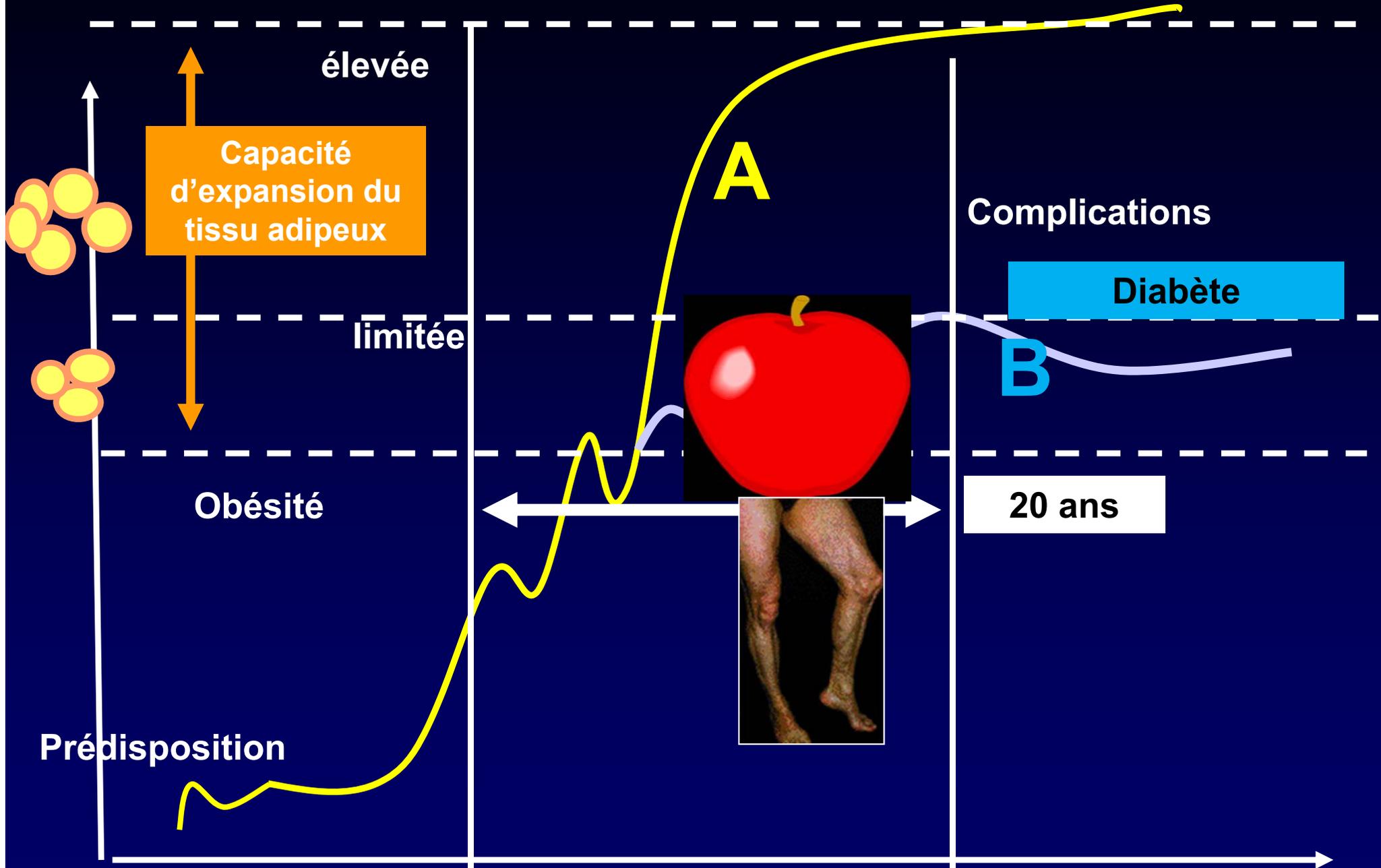


D'après Karine Clément & Arnaud Basdevant, modifié

Trajectoires : obésités

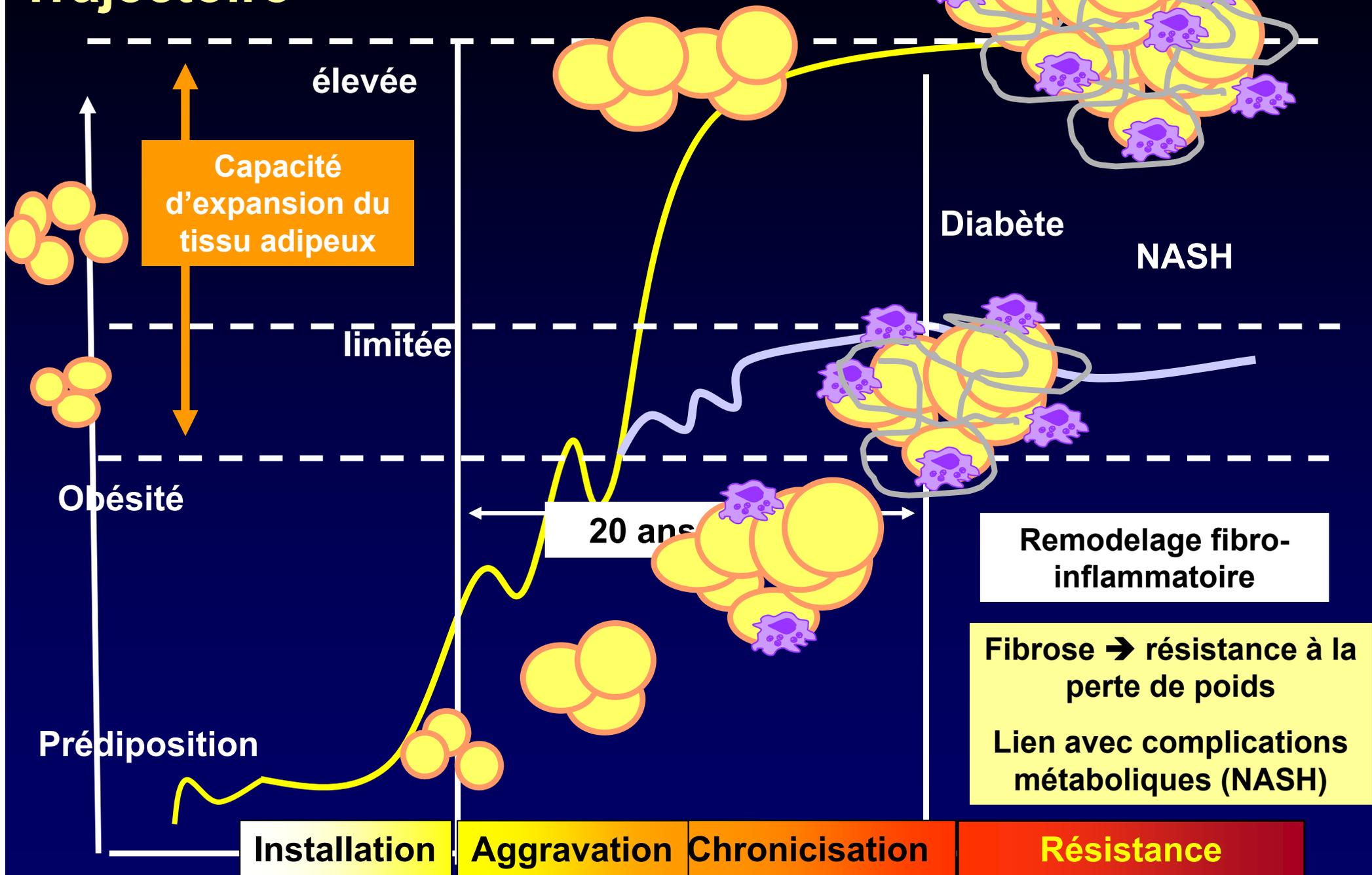
Chronicité

Handicap

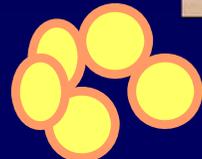
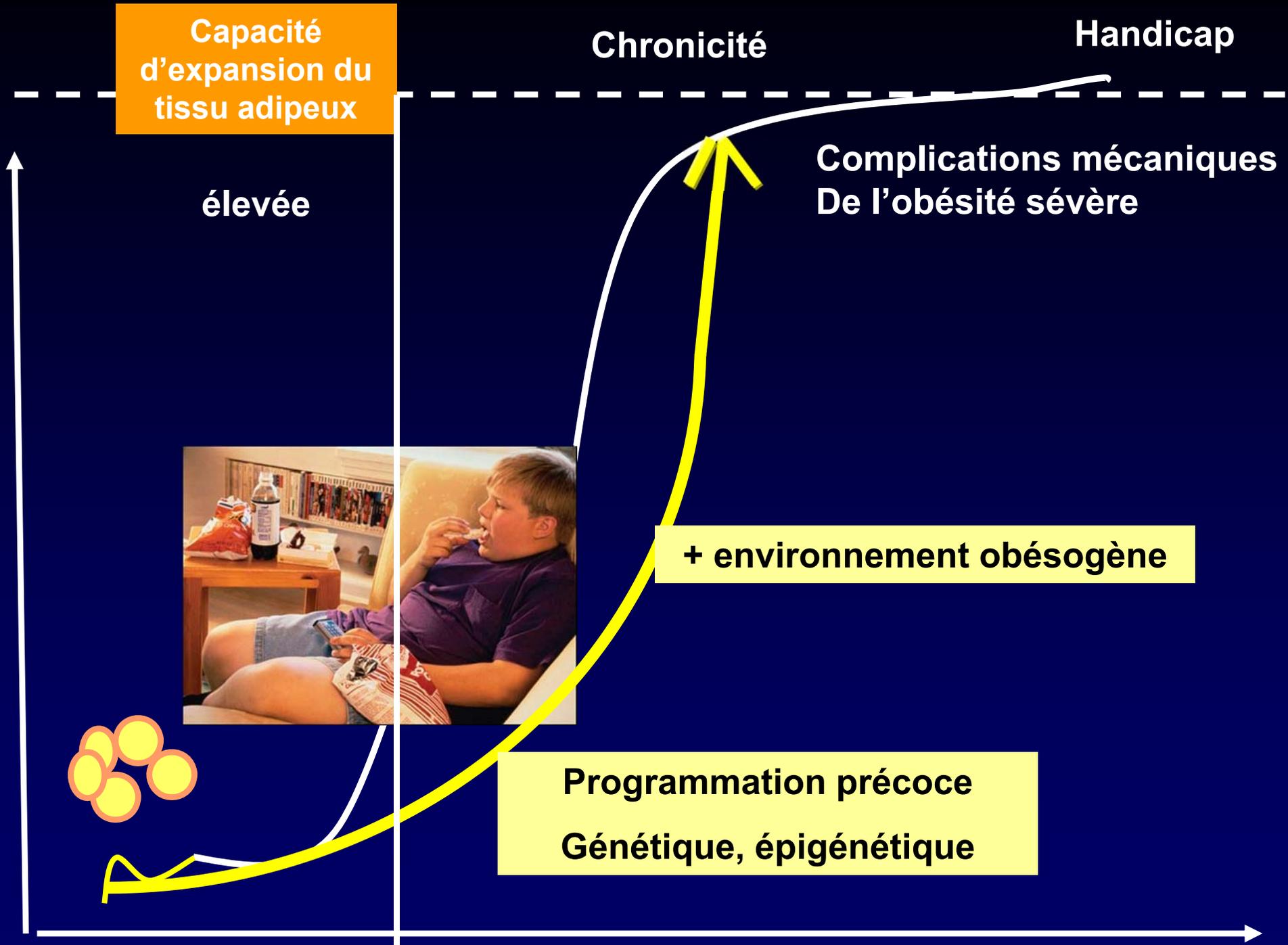


D'après K Clément & A Basdevant, modifié

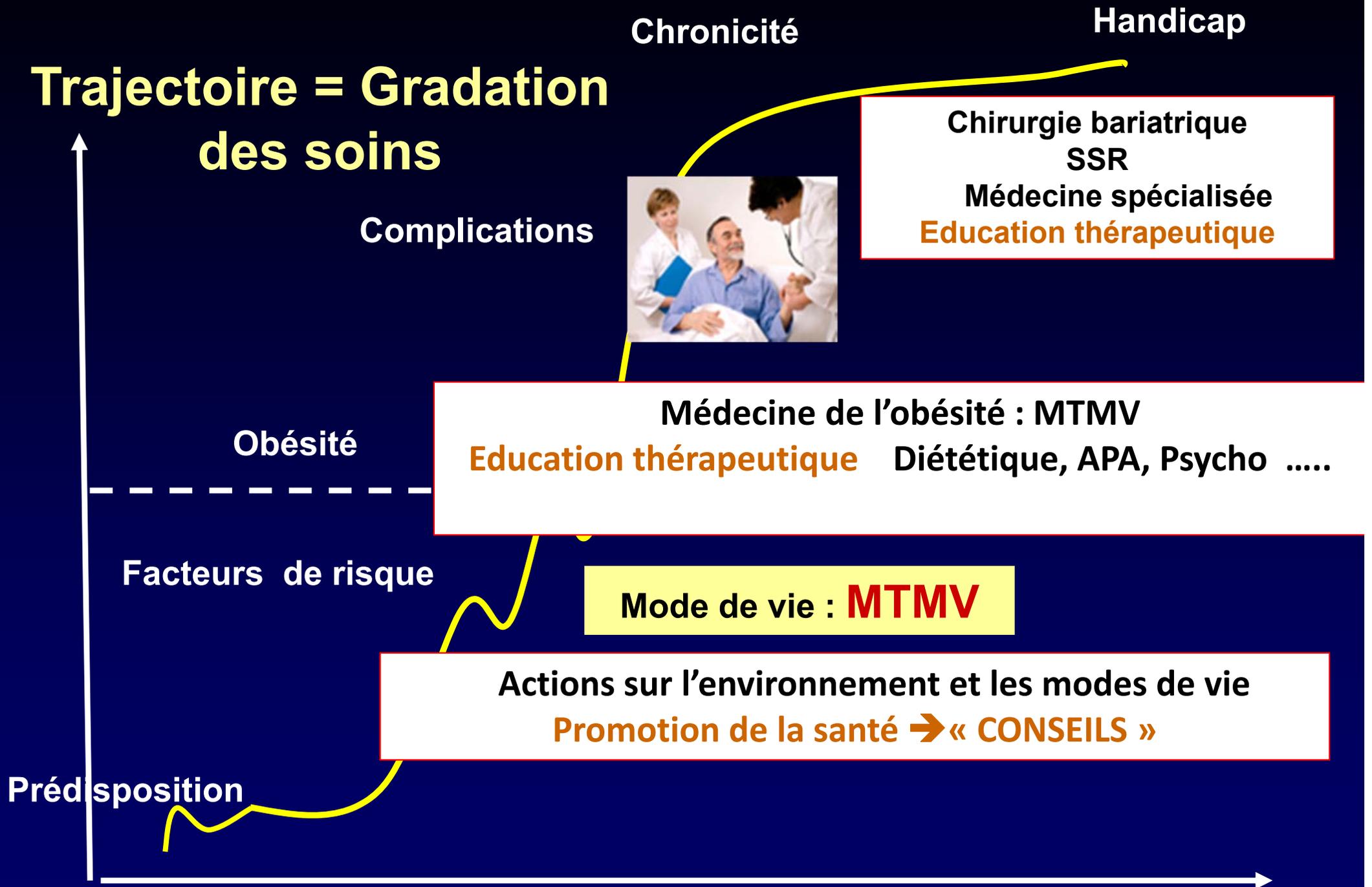
Trajectoire



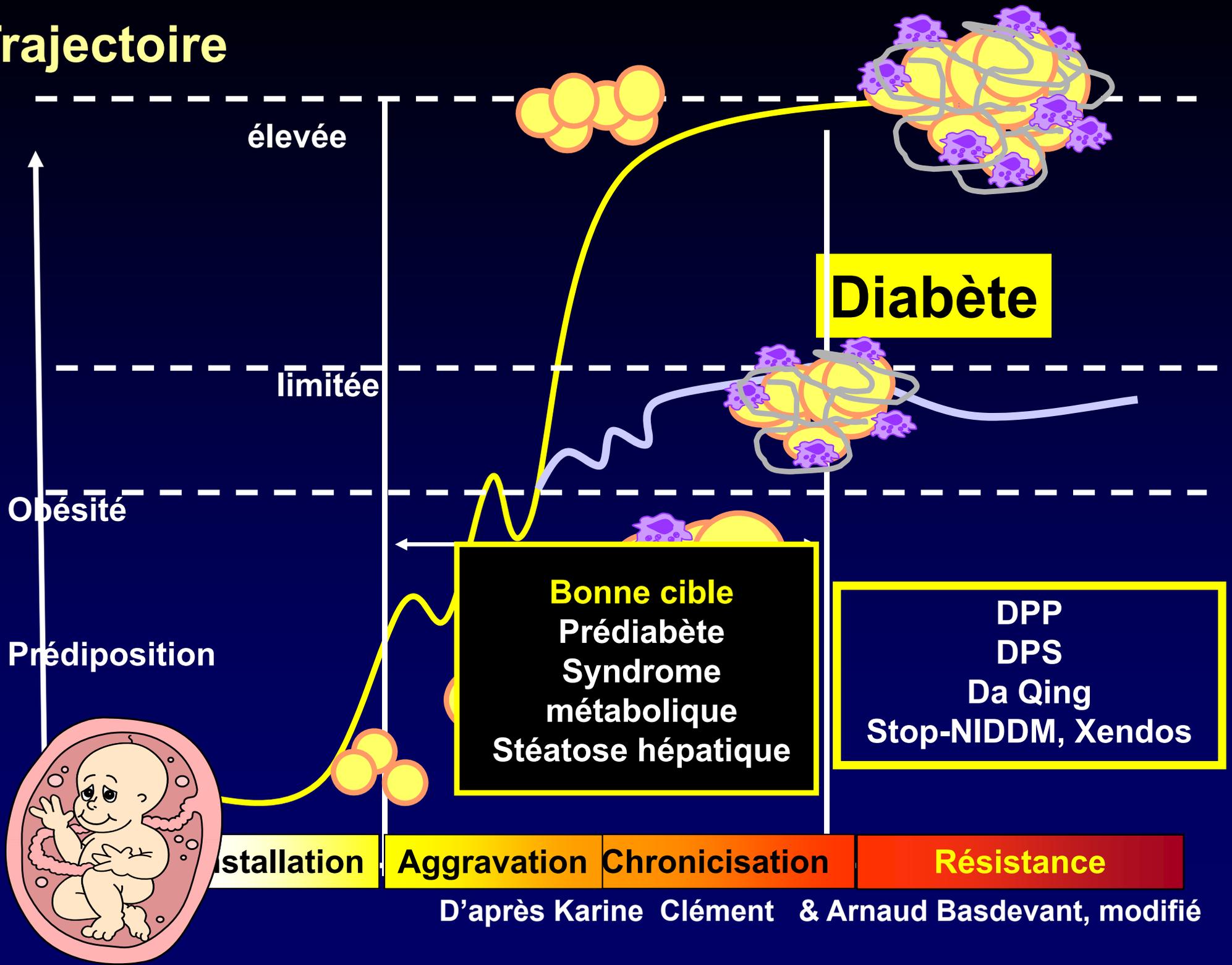
D'après Karine Clément & Arnaud Basdevant, modifié



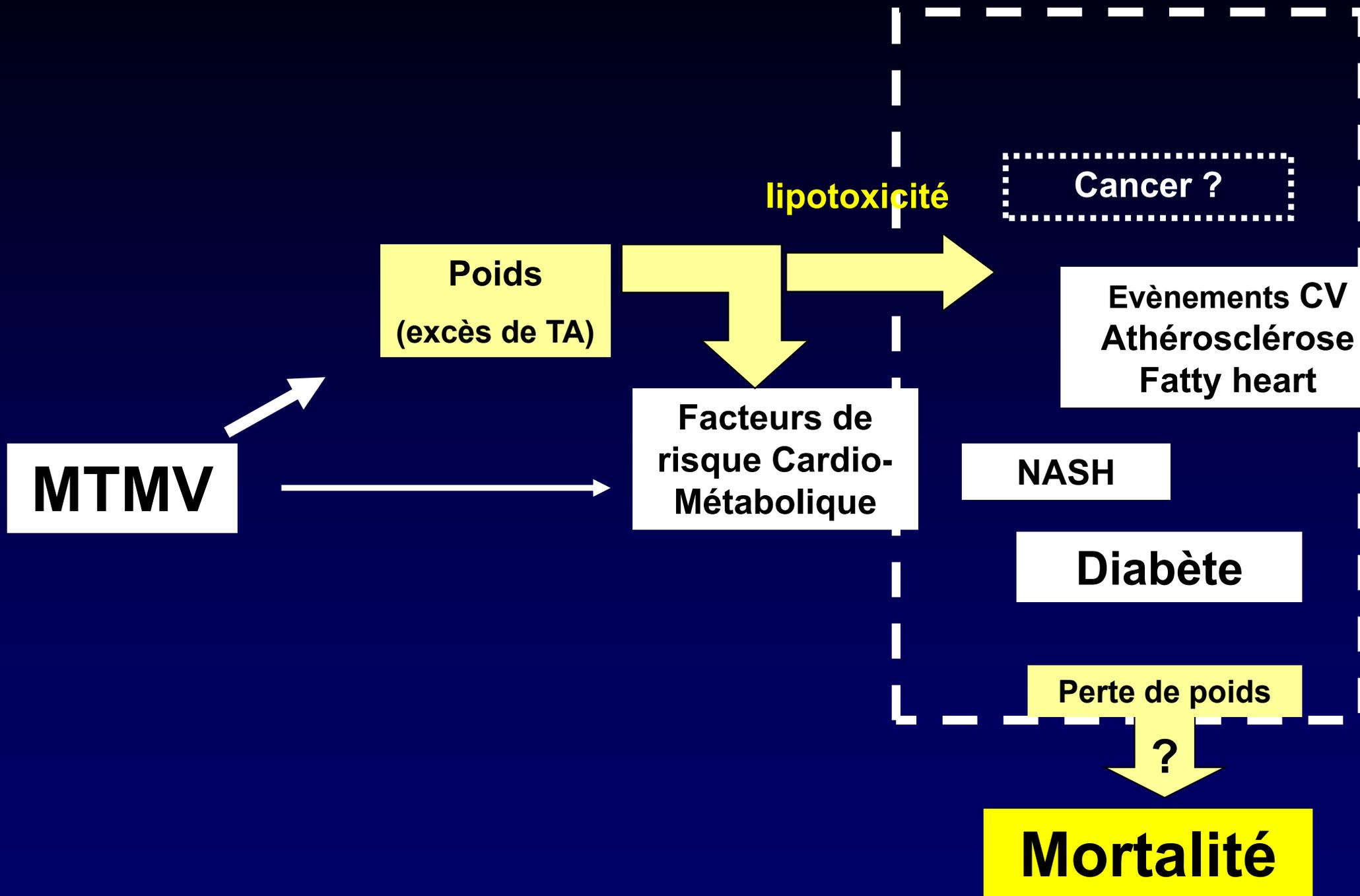
Trajectoire = Gradation des soins



Trajectoire



D'après Karine Clément & Arnaud Basdevant, modifié



MTMV

**Poids
(excès de TA)**

lipotoxicité

Cancer ?

**Evènements CV
Athérosclérose
Fatty heart**

**Facteurs de
risque Cardio-
Métabolique**

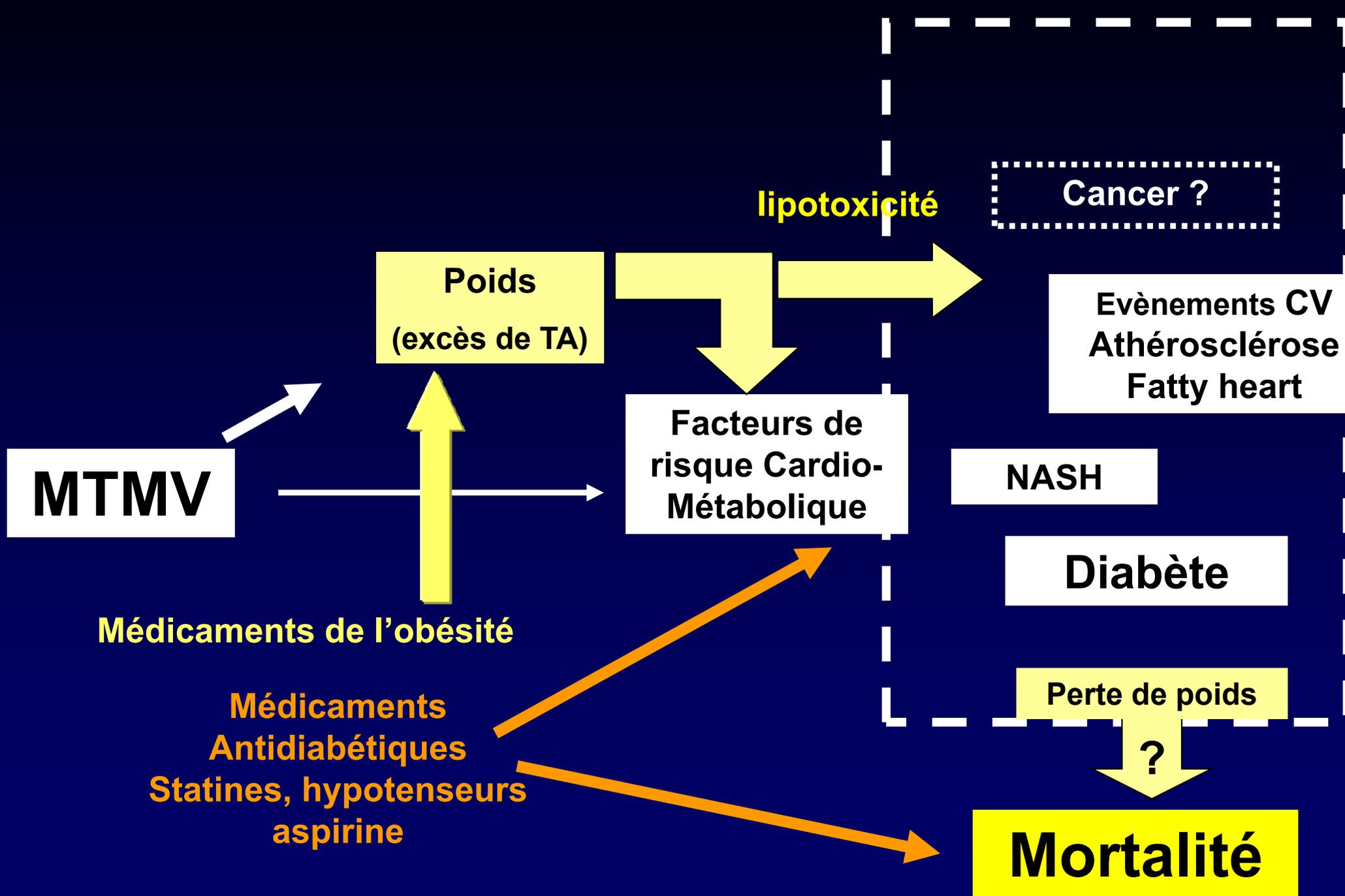
NASH

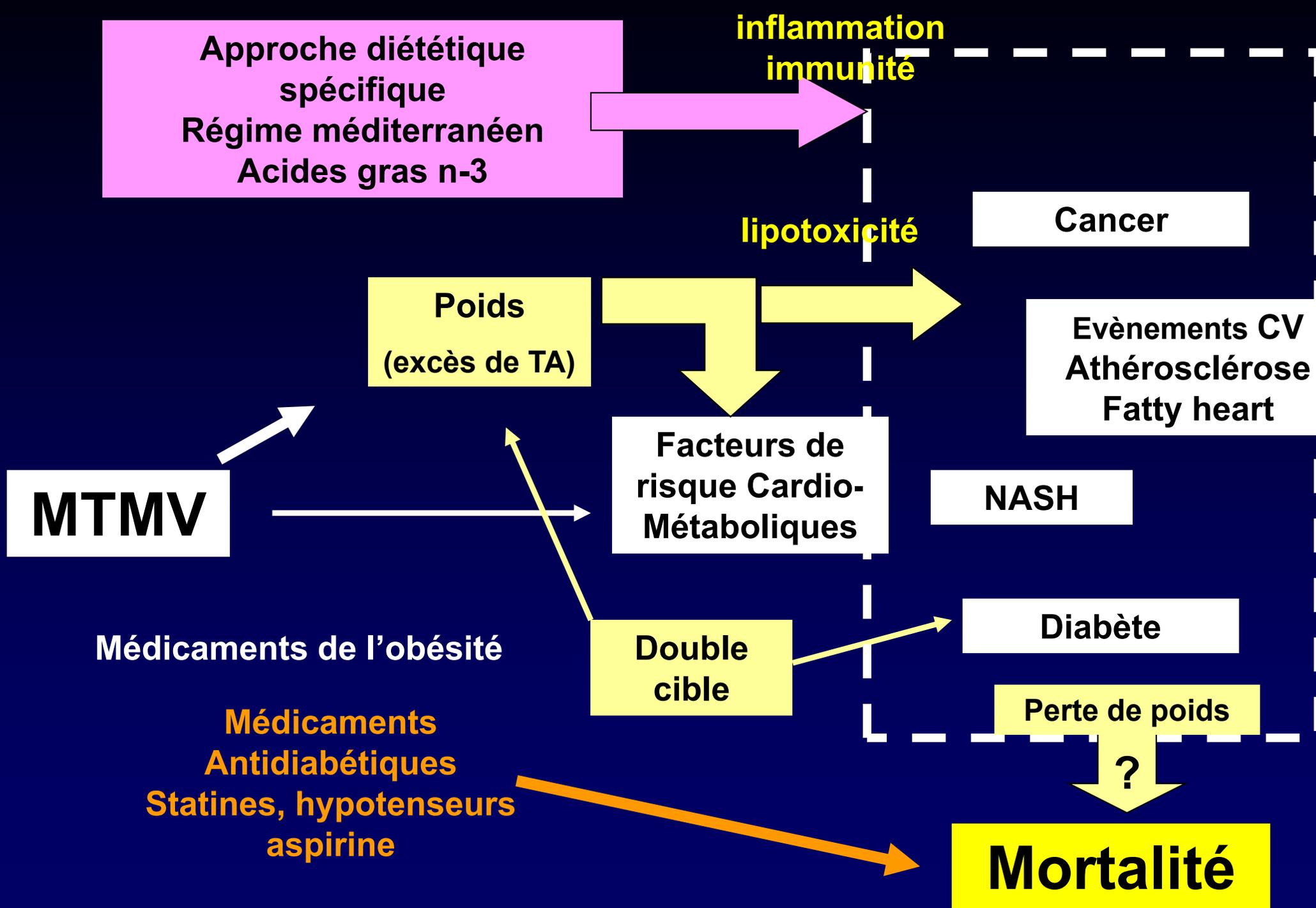
Diabète

Perte de poids

?

Mortalité

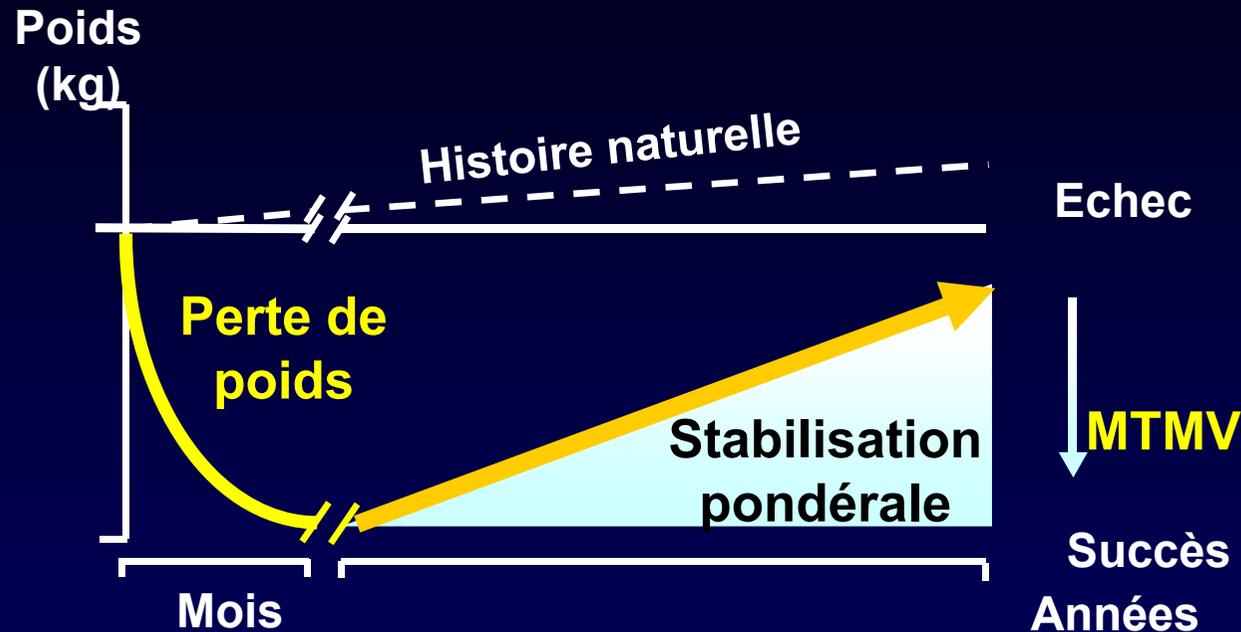




- DIABÉSITÉ : de la physiopathologie à la clinique : lipotoxicité
- TRAJECTOIRE et CIBLE THERAPEUTIQUE
- **MOYENS**
 - Programmes structurés de MTMV
 - Médicaments
 - Education thérapeutique
- STRATEGIE/ TRAJECTOIRE

Un traitement difficile...

Registre américain du poids



- Alimentation hypolipidique
- Activité physique ++
- Pesée régulière

↑ Ghréline
↓ DER (↓ masse maigre)
Nombre d'adipocytes constant

Programme structuré intensif de maintien pondéral

35 à 60 % des patients maintiennent une perte de poids $\geq 5\%$ du poids initial au bout de > 2 ans (niveau de preuve : modéré)

Intérêt d'un suivi sur site ou par tél (vs suivi habituel) pendant longtemps $\rightarrow 2,5$ ans – **durée optimale non établie**

(niveau de preuve : modéré)

- **Intensité modérée**
 - Programme, suivi sur site: 1 à 2 séances par mois
 - Perte de poids : **2 à 4 kg** en 6 à 12 mois (> à trait usuel)
- **Intensité faible**
 - Programme, suivi sur site: < 1 séance par mois
 - Perte de poids : pas mieux que le trait usuel
- **Intensité forte**
 - Au moins 14 séances en 6 mois (> 2/mois)
 - Meilleurs résultats (niveau de preuves : modéré)

- **Intensité modérée**
 - Programme, suivi sur site: 1 à 2 séances par mois
 - Perte de poids : **2 à 4 kg** en 6 à 12 mois (> à trait usuel)
- **Intensité faible**
 - Programme, suivi sur site: < 1 séance par mois
 - Perte de poids : pas mieux que le trait usuel
- **Intensité forte**
 - Au moins 14 séances en 6 mois (> 2/mois)
 - Meilleurs résultats (niveau de preuves : modéré)

Programme INTENSIF Multicibles avec PEC sur site

- **Diététique**
 - Régime déficit énergétique de 500 kcal /j
 - ou prescription d'un régime F : 1200-1500 kcal /j et H : 1500 à 1800 kcal /j
 - Ou ...
- **Activité physique**
 - APA (marche rapide) pendant > 150 min /sem soit > 30 min /j ; > 5 j sur 7
 - > 200 à 300 min /sem : recommandé pour la stabilisation au delà de 1 an
- **Thérapie comportementale**
 - Auto surveillance de l'alimentation, activité physique et du poids

(niveau de preuves : élevé)

Diabetes Prevention Program

DT2

Incidence cumulée

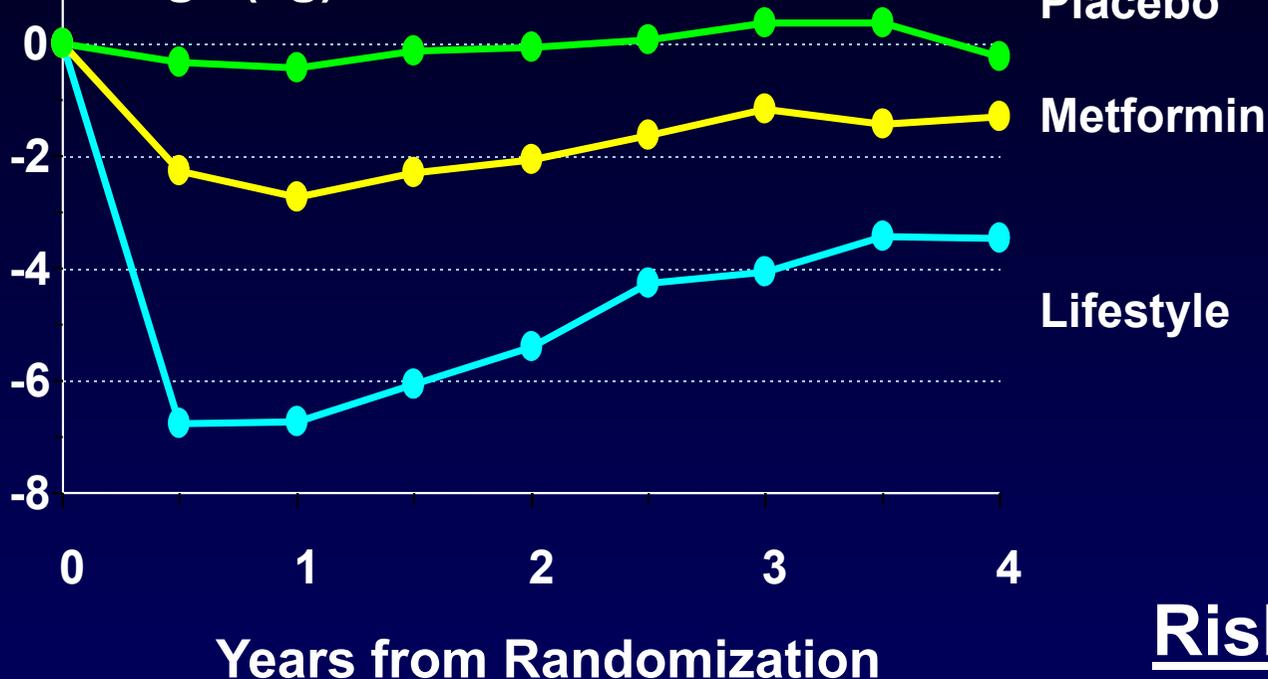
28,9 %

21,7 %

14,4 %

à 3 ans

Weight Change (kg)



Echantillon

Risk reduction

31% by metformin

58% by lifestyle

Objectifs

Perte de poids : > 7 %

Lipides alimentaires: < 25 % AET

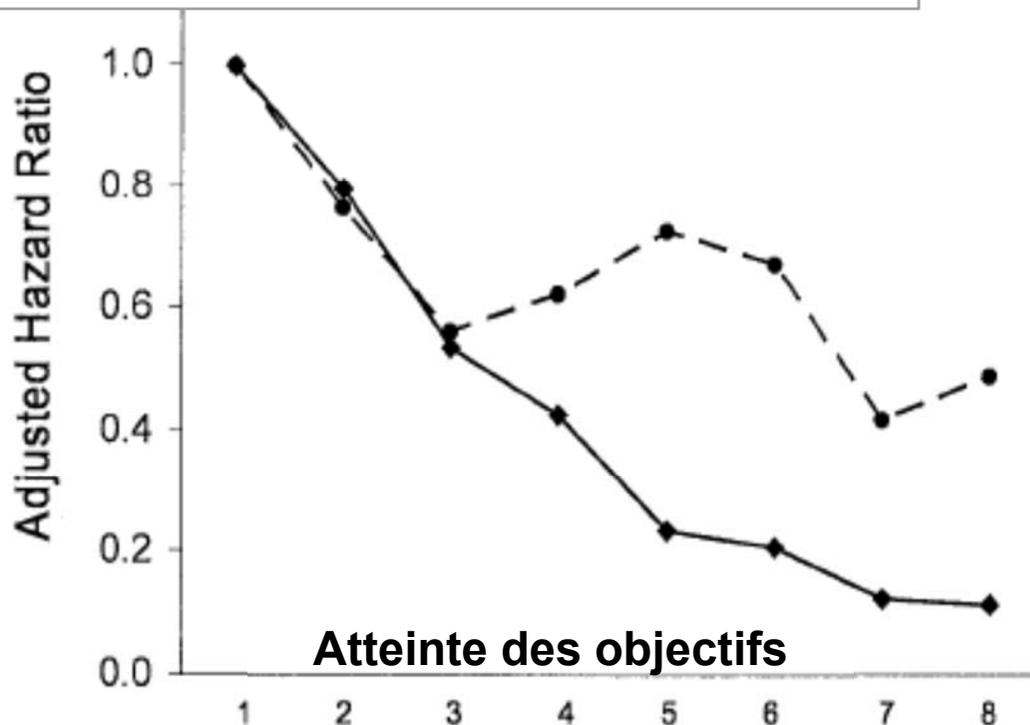
Activité physique : 150 min/sem



Effect of Weight Loss With Lifestyle Intervention on Risk of Diabetes



RR DT2 sur 3,2 ans dans le bras **Intensif**



At weight goal	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
At exercise goal	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
At fat goal	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Mean weight loss (Kg)	-1.5	-2.5	-2.2	-3.5	-11.5	-11.5	-11.8	-13.4
Sample size	134	32	226	103	51	34	208	187

Pour chaque kg perdu
réduction du risque de
DT2 de 16 %

Ajusté sur Δ diét et AP

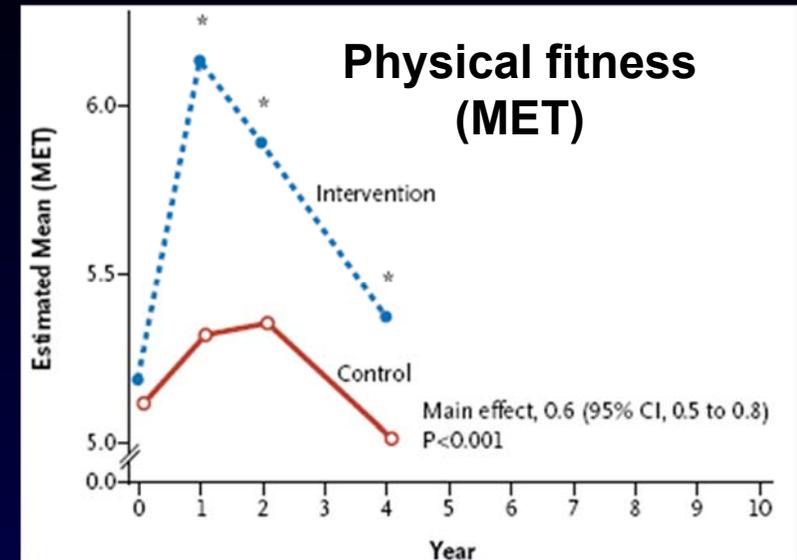
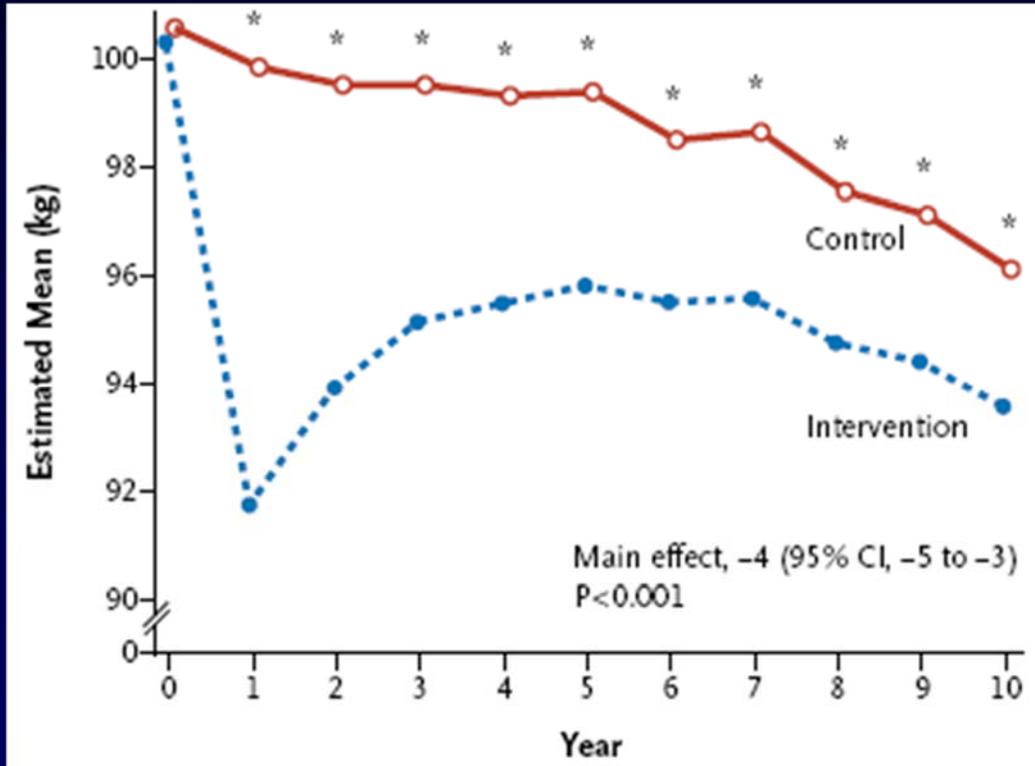
AP \rightarrow maintien du poids

Hamman RF Diabetes
Care 2006

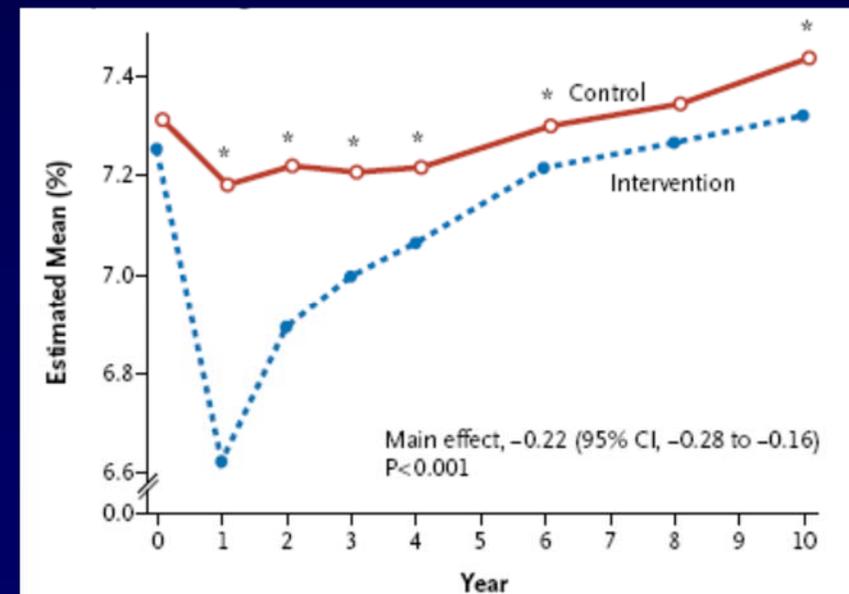
◆ Adjusted OR ● adjust OR + weight change

LOOK AHEAD

Poids (kg)

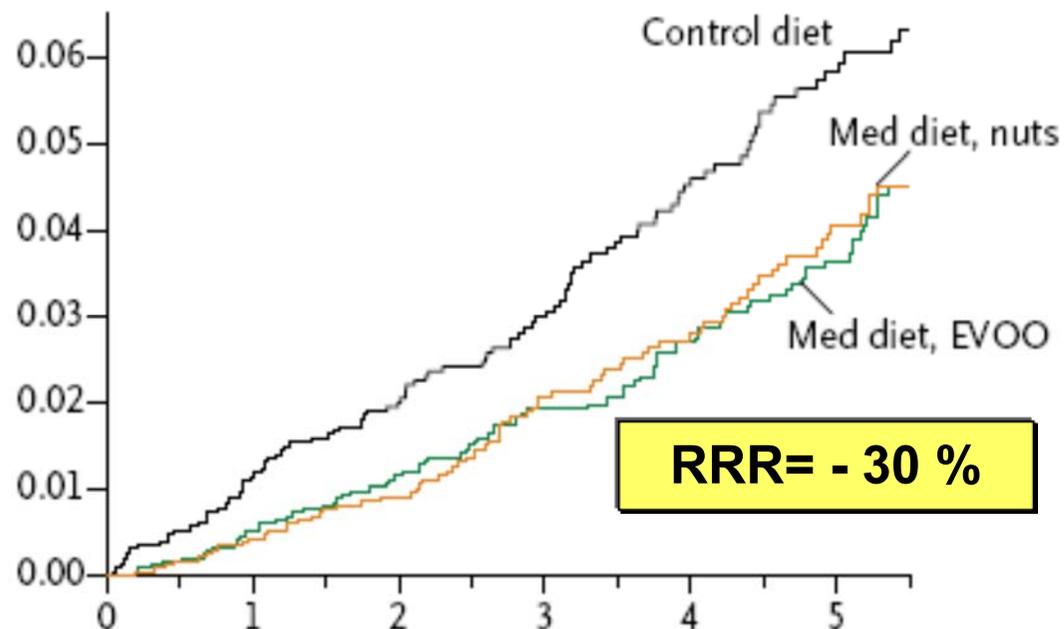


HbA1c



**Risque CV à 10 ans
Rien !!!
Trop tard ou trop tôt ?
Effet trop faible ?
Ou échec ?**

Primary End Point (acute myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes)



Régime méditerranéen

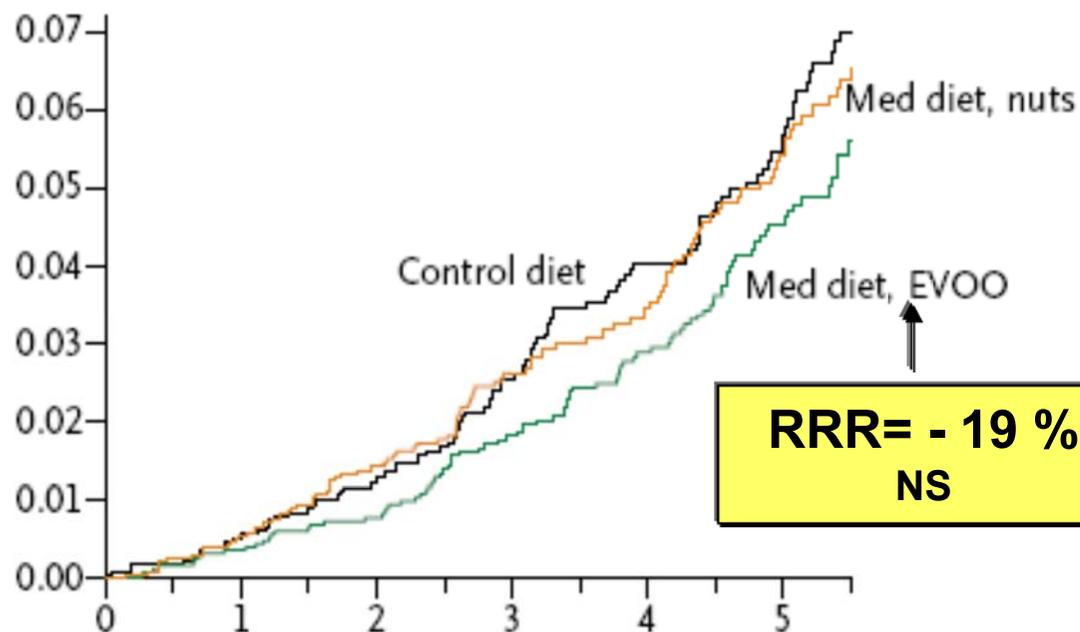
Essai randomisé
Espagne

Sujets à haut risque (> 2500/Grp)

A primary end-point event occurred
in 288 participants

Med diet, EVOO: hazard ratio, 0.70
(95% CI, 0.53–0.91); P=0.009
Med diet, nuts: hazard ratio, 0.70
(95% CI, 0.53–0.94); P=0.02

Total mortality



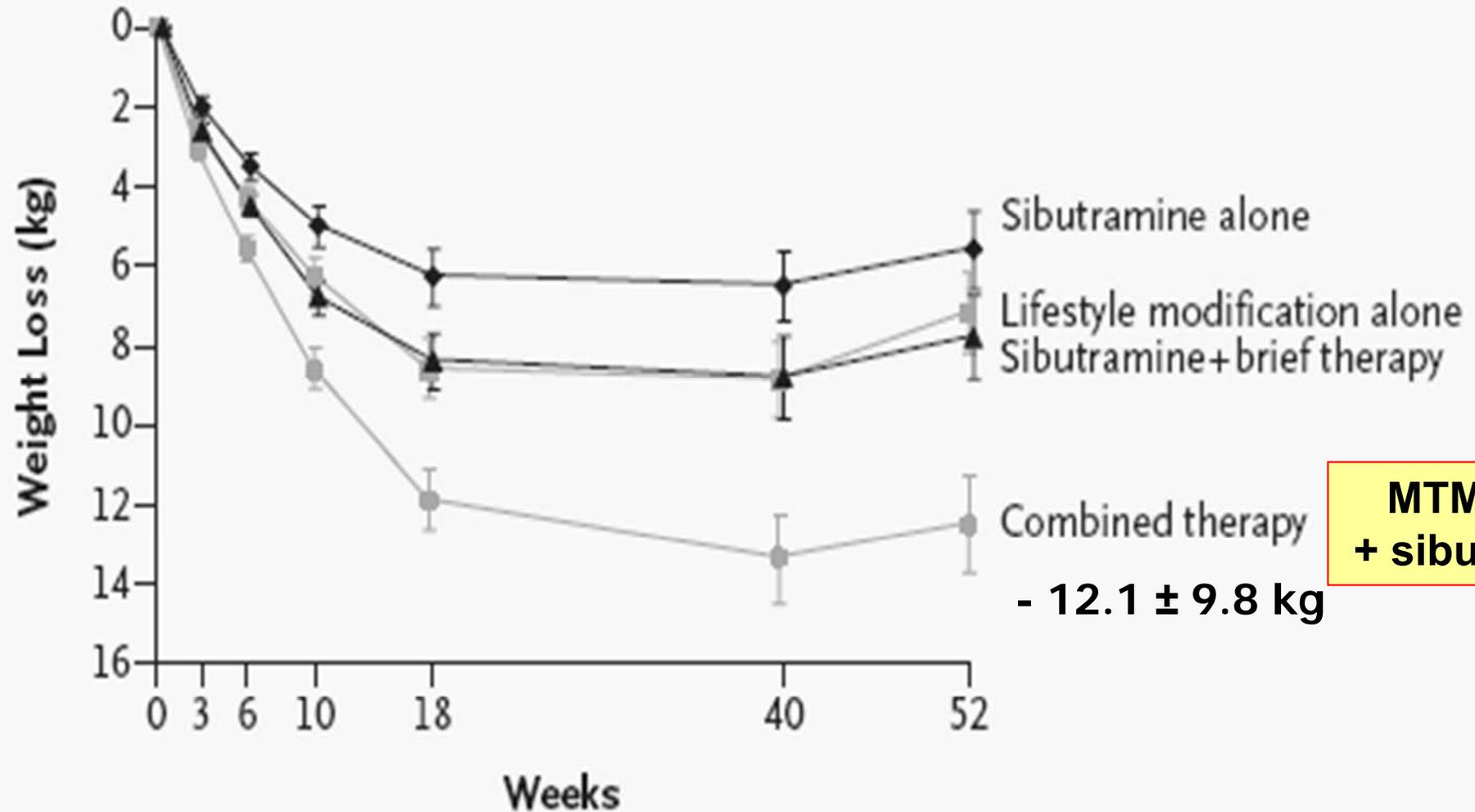
Med diet, EVOO: hazard ratio, 0.81
(95% CI, 0.63–1.05); P=0.11
Med diet, nuts: hazard ratio, 0.95
(95% CI, 0.73–1.23); P=0.68

Estruch R et al NEJM 2013

- **DIABÉSITÉ : de la physiopathologie à la clinique : lipotoxicité**
- **TRAJECTOIRE et CIBLE THERAPEUTIQUE**
- **MOYENS**
 - Programmes structurés de MTMV
 - **Médicaments**
 - Education thérapeutique
- **STRATEGIE/ TRAJECTOIRE**

Sibutramine with Lifestyle Modification: Mean Weight Loss (kg, LOCF analysis)

B

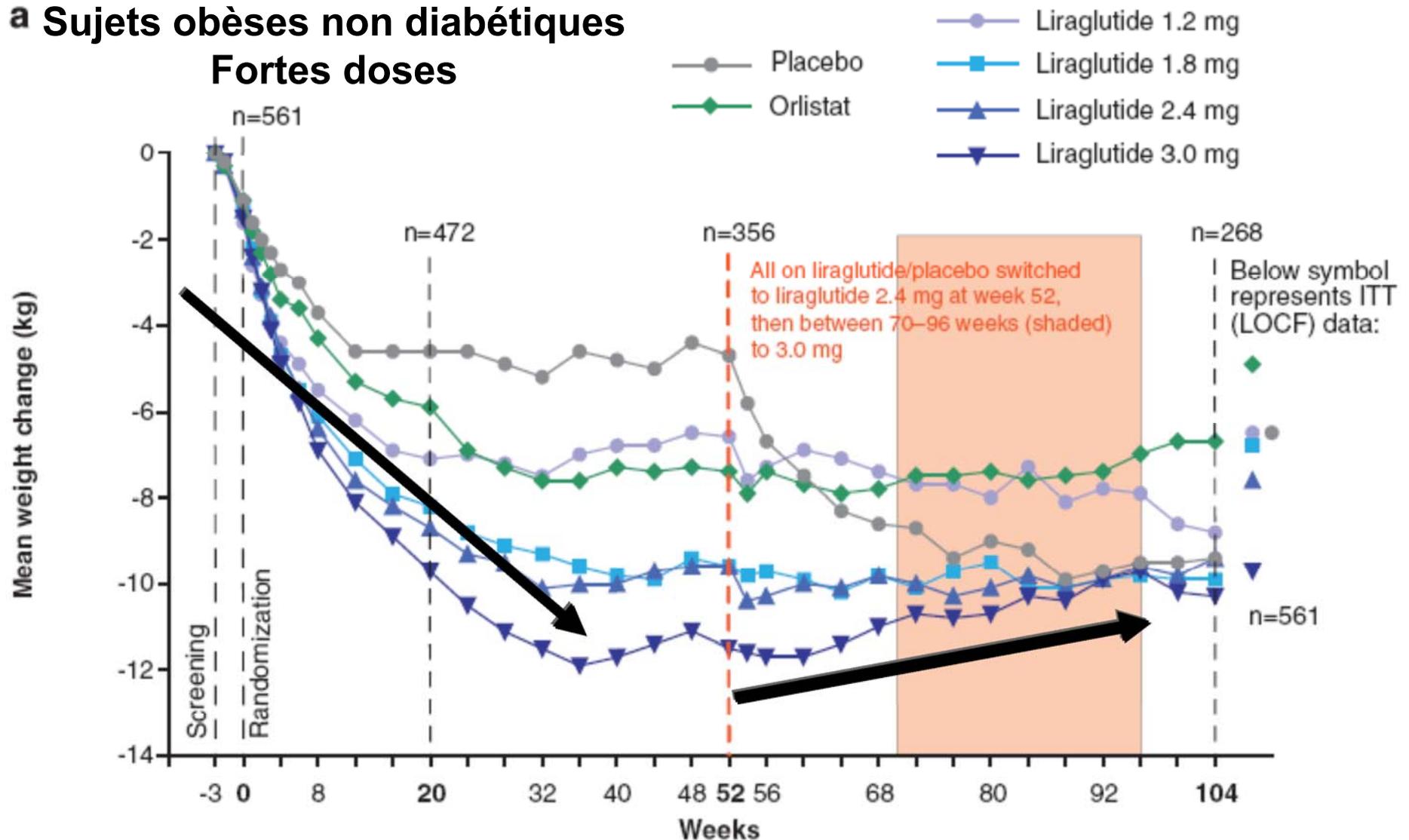


Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide

Stratégie de la double cible: diabète + obésité

a Sujets obèses non diabétiques

Fortes doses



Hors AMM

Astrup A et al, IJO 2012

- **DIABÉSITÉ** : de la physiopathologie à la clinique : lipotoxicité
- **TRAJECTOIRE et CIBLE THERAPEUTIQUE**
- **MOYENS**
 - Programmes structurés de MTMV
 - Médicaments
 - **Education thérapeutique**
- **STRATEGIE/ TRAJECTOIRE**

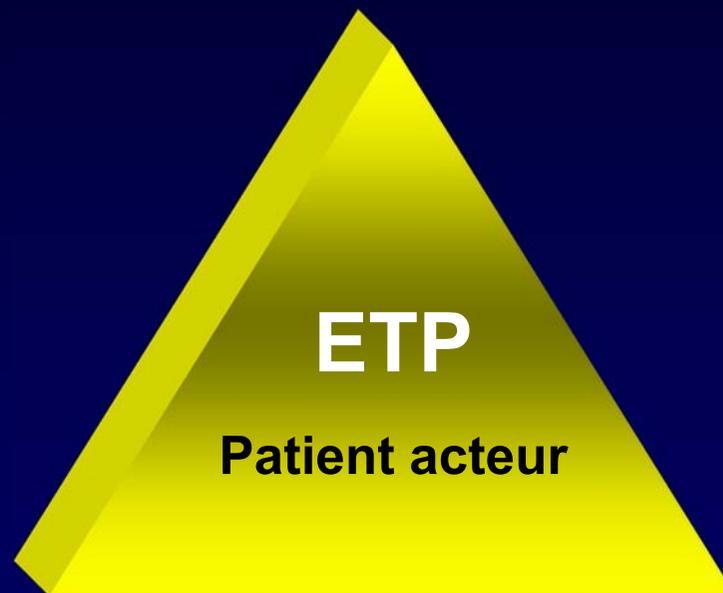


Loi HPST



Comportements

Histoire de vie
Trajectoire
Vulnérabilité ?



Soutien social
Soutien familial
Solitude ?

Individu

Environnement

Approche bio-psycho-sociale

**ETP → Compétences d'adaptation, ↑ Efficacité perçue
↓ Résignation apprise**

Mediators of weight loss and weight loss maintenance

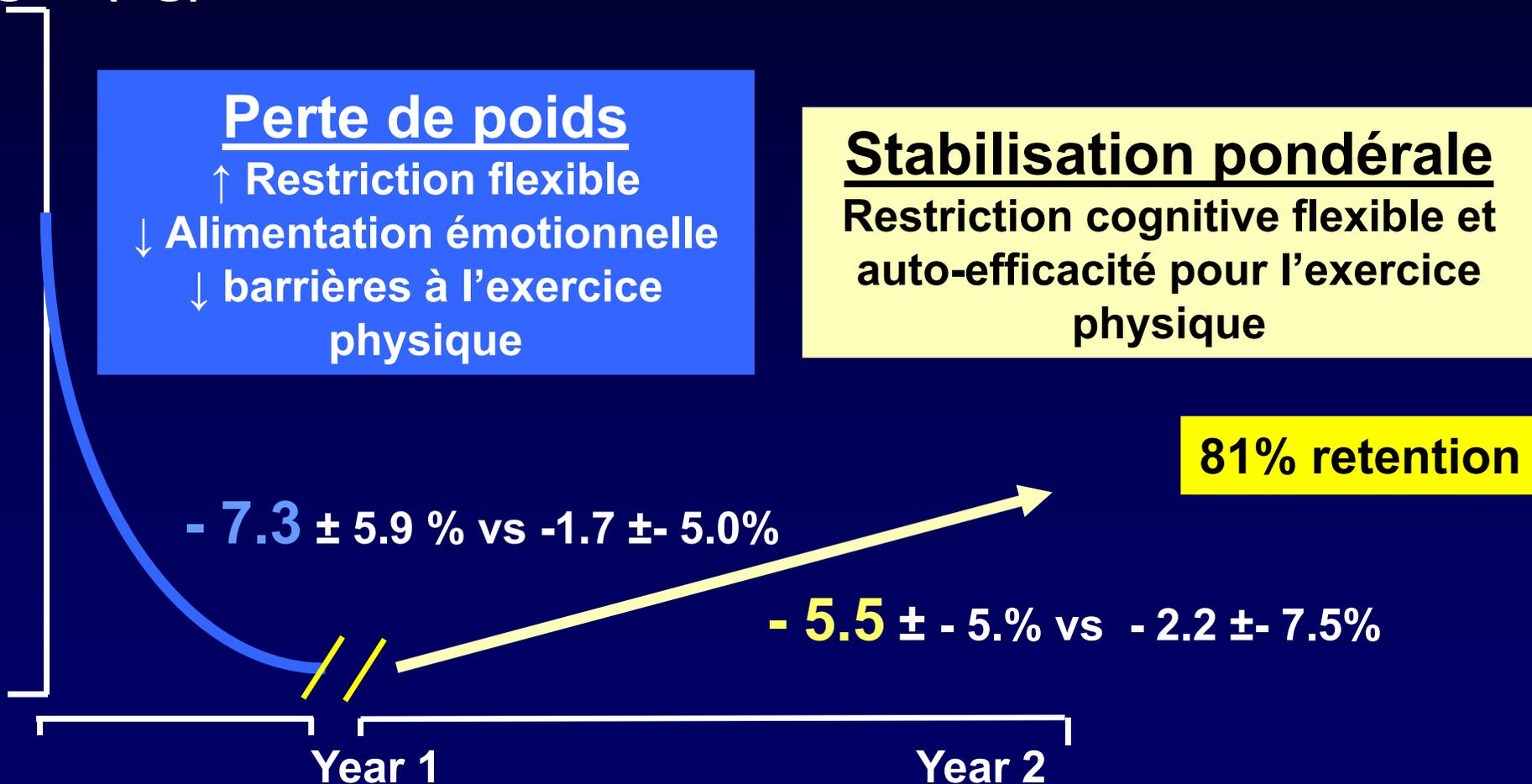
RCT 2-year randomised study

N = 225 femmes

IMC : 31.3 ± 4.3

intervention faite pour promouvoir autonomie et auto-contrôle du poids

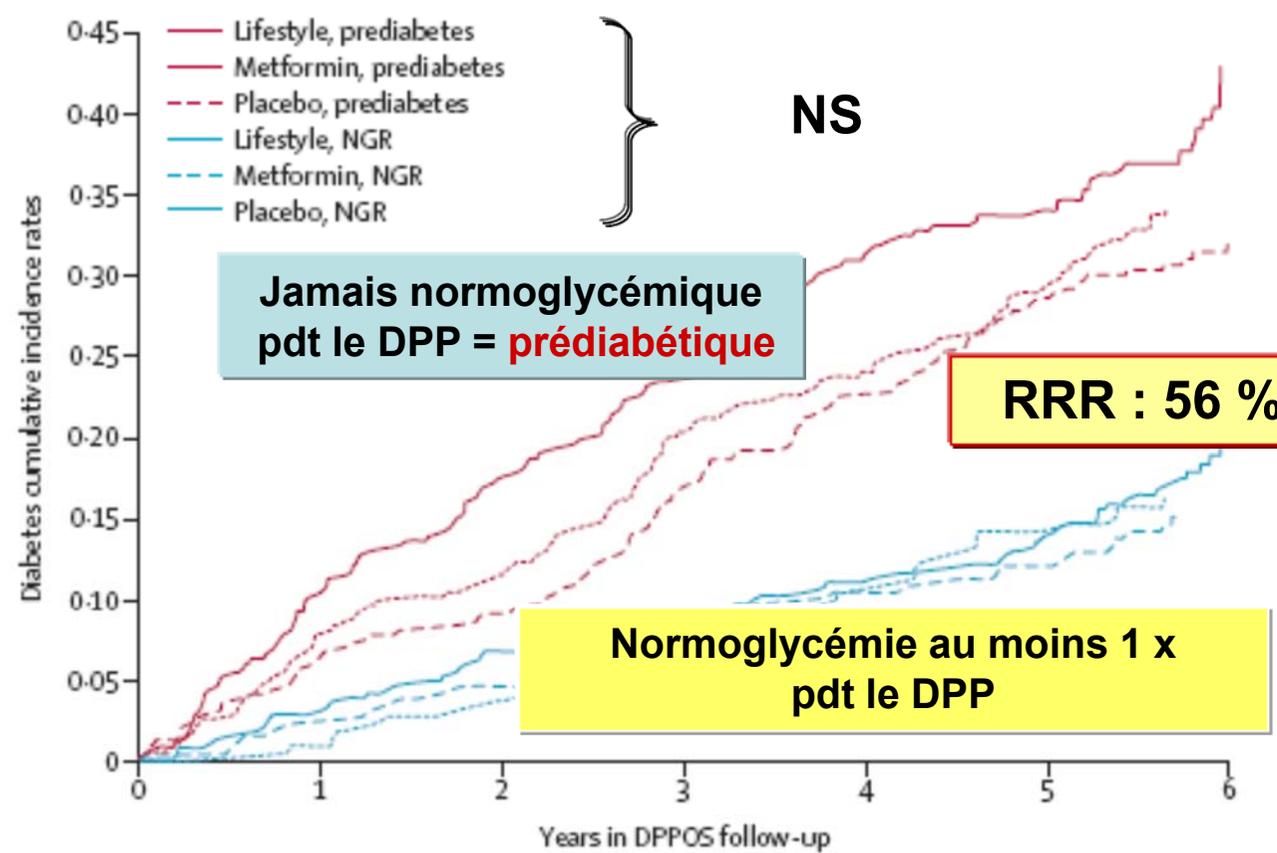
Weight (kg)



- **DIABÉSITÉ : de la physiopathologie à la clinique : lipotoxicité**
- **TRAJECTOIRE et CIBLE THERAPEUTIQUE**
- **MOYENS**
 - Programmes structurés de MTMV
 - Médicaments
 - Education thérapeutique
- **STRATEGIE / TRAJECTOIRE**

Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study **DPPOS**

Incidence cumulée de DT2

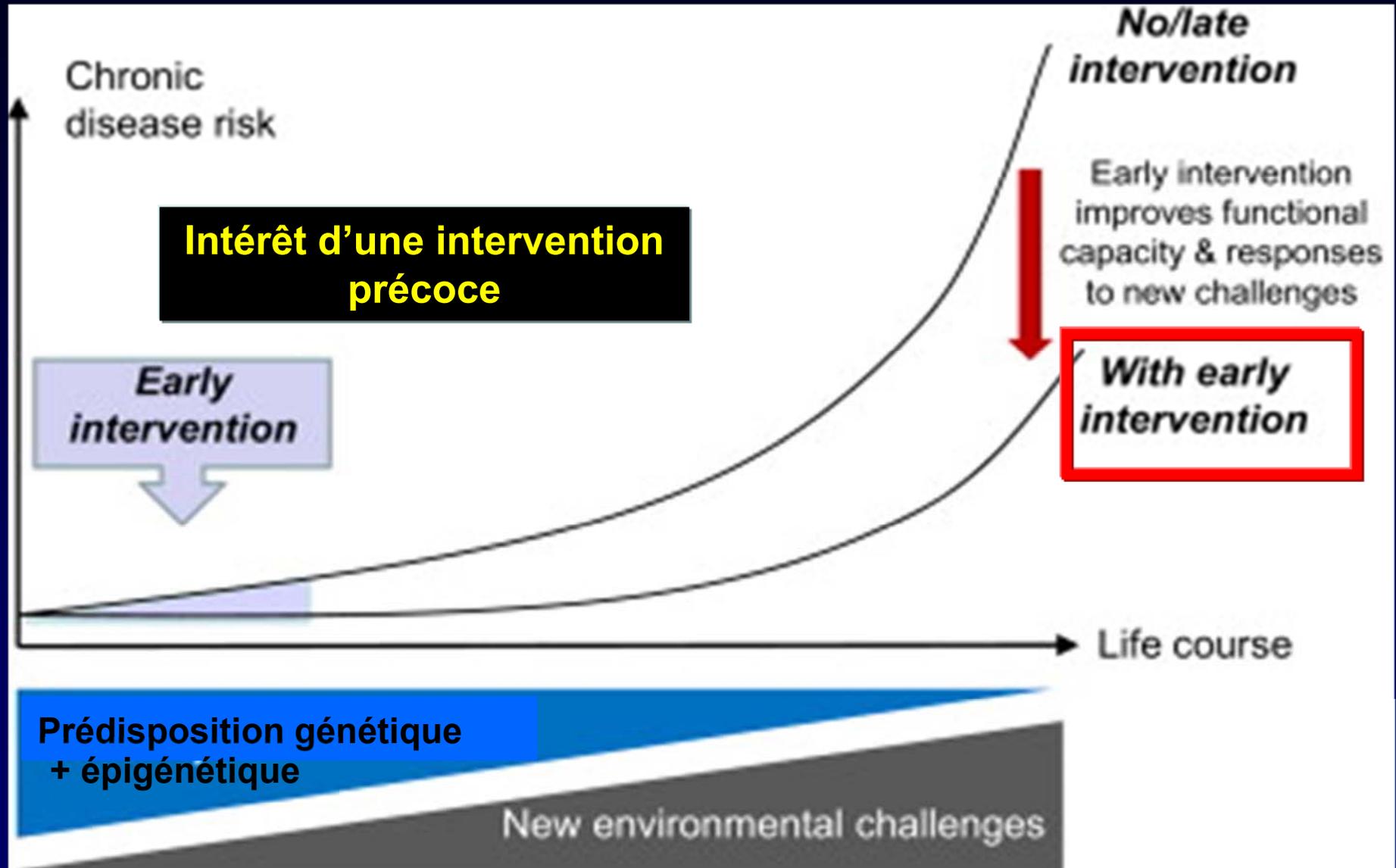


	n	Year1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 6
NGR							
Lifestyle	394	14	11	8	9	12	13
Metformin	274	5	6	13	5	6	6
Placebo	226	4	7	3	10	8	4
Prediabetes							
Lifestyle	342	36	24	21	24	8	17
Metformin	373	22	8	32	15	23	7
Placebo	381	30	14	31	14	19	11

Effets protecteurs
 Retour à normogluco-régulation
 ↑ fonction cell. B
 ↑ Sensibilité insuline

Les personnes prédiabétiques non répondeurs pdt le DPP sont à haut risque de DT2 dans les 6 ans qui suivent

Le risque de maladie chronique suit une trajectoire ascendante tout au long de la vie



D'après Hanson and Gluckman AJCN 2011, modifié

CONCLUSION

- Le poids reste une cible
- Mais une approche multi-cibles est nécessaire
- Adaptation en fonction de la trajectoire du patient
- Approche bio-psycho-sociale : ETP + TCC
- **Adaptation du système de santé/maladie chronique**
 - Acteurs ETP : pharmaciens (**trio de proximité**) !
 - Structures ETP
 - Règles du jeu (ARS)
 - Filière (CSO)
 - Financement de l'ETP

A long terme

Stabilisation pondérale

Accompagnement / soutien