



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Le diabète de type 2

Traitement médicamenteux (actualisation)

Recommandation de Bonne Pratique
AFSSAPS & HAS - Nov. 2006

- Une demande de la DGS (2003)
- Un groupe de travail (27 dont 1 généraliste)
- Un groupe de lecture (54 dont 19 généralistes)
- Une double validation
 - L'AFSSAPS (juin 2006)
 - La HAS (août 2006)

- L'actualisation de la RPC de 1999, longuement attendue
- Un travail commencé par l'AFSSAPS, poursuivi par les 2 institutions (afssaps + has)
- Une analyse de la littérature de 1996 à 2005

- Une reco analysée
 - Critiquée : Prescrire 2007;27(283) : 389
 - Approuvée : GERSON M. Médecine 2007;3 (5) : 224-6

Les recommandations préexistantes

- 1999 : le traitement médicamenteux (afssaps)
- 2000 : stratégies de prise en charge (anaes)
- 2003 : principes de dépistage (anaes)
- 2005 : diabète gestationnel, dépistage et diagnostic (has)

- 2 glycémies à jeun (>8 heures) > 1.26 g/l OU
- Glycémie veineuse > 2 g/l et symptômes OU
- Glycémie veineuse > 2 g/l 2 h après charge orale de 75 g de glucose (HGPO)

- **Prévalence du diabète diagnostiqué (sous évalué) en France : 3.3% = 2 millions de patients (soit 40/ MG ?)**
- **DOM/TOM : X2** (La Réunion : prévalence 17% entre 30 et 69 ans)
- **Accroissement : + 3.2%/an**
- **La population à risque : les obèses** (11% de la population adulte en 2003)
- **L'âge :**
 - Le vieillissement de la population++et...
 - Le diabète de type 2 chez l'enfant obèse

- 1ère cause de mise sous dialyse
- 1ère cause d'amputation non traumatique des mb inf
- 20% des AVC surviennent chez des diabétiques
- > 20 ans d'évolution : 35 à 50 % de rétinopathies
- > 25 ans : 45% de neuropathies périphériques

Le syndrome métabolique : l'oublier !

- Une notion ancienne
- Plusieurs définitions successives
- Pas d'intérêt en pratique quotidienne

Les principes généraux du traitement : prise en charge

- Précoce et globale
- Normaliser la glycémie
- Corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire amendables
- adaptée à chaque patient et modulée selon l'âge physiologique, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète
- S'appuyer sur la participation active du patient
 - *mesures d'hygiène de vie*
 - *arrêt du tabac*
 - *exercice physique*
 - *prise en charge pondérale*
 - *observance médicamenteuse*
- Faire appel à la complémentarité des différents professionnels de santé.

➤ L'étude UKPDS++

- Un essai multicentrique prospectif comparatif randomisé
- De 1977 à 1991, 4 075 diabétiques de type 2
- Critiqué mais inégalé

➤ La glycémie, ET

➤ La correction des autres facteurs de risque+++

- Tabagisme
- HTA
- Dyslipidémies

➤ **Mesures hyg diet**

- Poids
- Exercice physique
- Sevrage tabagique

➤ **Normalisation glycémique : HbA1c < 6.5 % (B)**

- Atteint par 25% des diabétiques !

➤ **TA < 130/80 (B)**

➤ **La dyslipidémie++**

Rappel des facteurs de risque CV habituels

- **Age**
 - homme de 50 ans ou plus
 - femme de 60 ans ou plus

- **Antécédents familiaux de maladie artérielle précoce**
 - *IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,*
 - *IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin*
 - *Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans*

- **Tabagisme** actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans

- **HTA** permanente traitée ou non

- **HDL :**
 - < 0,40 g/l
 - Facteur protecteur HDL > 0,60 g/l / soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

➤ Prendre en compte les FR habituels

- Age
- AF
- Tabac
- HTA
- Sans oublier le HDL

➤ Et une prise en compte spécifique :

- Néphropathie (microalb > 30mg/24heures, confirmée)
= 1 FR
- Et tenir compte de l'ancienneté du diabète++ > 10 ans
= 1FR++

- LDL < 1.9 g/l : petit nombre de patients
 - sans autre facteur de risque additionnel
 - mais dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans (B)

- LDL < 1.6 g/l : un facteur de risque additionnel (B)

- LDL < 1.3 g/l :
 - au moins deux facteurs de risque additionnels
 - mais diabète évoluant depuis moins de 10 ans. (B)

➤ **Prévention secondaire**

OU

➤ **Atteinte rénale majeure**

- Albuminurie > 300mg/24h
- Insuffisance rénale (Clearance < 60)

OU

➤ **diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux facteurs de risque additionnels (B)**

- Ex : homme de plus de 50 ans (1), hypertendu (2) et diabétique depuis plus de 10 ans

Si haut risque CV (objectif LDL 1g)

- Associer aspirine à faible dose (75 à 300mg)

Les objectifs du contrôle glycémique : un peu de bon sens

- **Les objectifs du traitement (HbA1c) doivent être individualisés pour chaque malade en fonction :**
 - de l'âge physiologique de chaque sujet
 - de l'ancienneté du diabète,
 - des comorbidités,
 - de l'adhésion au traitement et du degré de participation du patient dans la prise en charge globale de sa maladie.

- **Objectifs idéaux** : à réserver aux patients dont l'espérance de vie justifie une prévention des complications de micro et macroangiopathie ++

- **Lutte active et réaliste contre la sédentarité**
 - "trois heures par semaine d'activité plus intensive, adaptée au profil du patient".

- **Prise en charge diététique (réaliste)**
 - Réduction lipides saturés++
 - Réduction sucres rapides et alcool
 - Régime modérément hypocalorique : "perte de 5% du poids = bénéfice glycémique très significatif"

- **Education thérapeutique++ (reco en préparation)**

- **La métformine**
- **Les insulinosecrétateurs**
 - Les sulfamides
 - Les glinides (répaglinide seul ccialisé)
- **Les glitazones**
- **Les inhibiteurs des alphaglucohydrolases intestinales**
- **L'insuline**

- ++(pour tous, diminution de l'HbA1c de 1 à 1.5%) : "le seul antidiabétique oral à avoir fait la preuve, en monothérapie, d'une réduction de la mortalité CV" (UKPDS)
- La tolérance digestive...
- L'acidose lactique
 - Rarissime, mais
 - Gravissime, mais
 - Evitable si respect CI (attention produits de contraste iodés)

- "sans surpoids et avec surpoids (diminution de l'HbA1c ~ 1% à 1.5%). Dans l'étude UKPDS, le glibenclamide, le chlorpropamide et le glipizide ont réduit les complications microangiopathiques oculaires et rénales proportionnellement à l'abaissement du taux d'HbA1c qu'ils avaient permis. (? Et les autres ?)
- Pas de hiérarchie d'efficacité
- Pas d'association
 - De plrs sulfamides..
 - Sulfamide + glinide
- Risque : l'hypo

- Diminution de l' d'HbA1c ~ 1%
- Action rapide et de courte durée
- Pas d'évaluation en terme de morbi mortalité
- Risque : hypo (non CI si insuffisance rénale mais prudence)

- **Effet hypoglycémiant (diminution de l'HbA1c ~1%)**
 - en monothérapie
 - en bithérapie (+ metformine ou + sulfamides)
 - en trithérapie (+metformine et insulinosécréteur)

- **Effet retardé (3 à 6 mois) et persistant++**

- L'étude proactive (prévention secondaire) : Pas de bénéfice en terme de mortalité CV
- Risques :
 - Prise de poids moyenne 2 à 4 kg, parfois bp plus
 - Oedèmes 3 à 9% des patients
 - Augmentation des décompensations d'insuffisance cardiaque
 - Oedème maculaire survenu ou aggravé
- CI : insuffisance cardiaque
- La prescription : un pari (JB !)

➤ **Bénéfices modérés**

- Baisse HbA1c ~ 0.5 à 1%
- Pas d'évaluation en terme de morbimortalité

➤ **Risques**

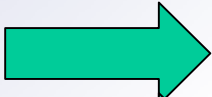
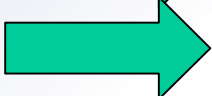
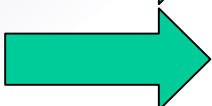
- Digestifs modérés

➤ *Bénéfices*

- Réduit l'hyperglycémie
- Diminue les complications microangiopathiques oculaires et rénales (UKPDS).

➤ *Risques*

- Hypoglycémie
- Prise de poids
 - très variable
 - id sulfamides et glitazones.

- Un objectif général de 6.5 %
- Une escalade thérapeutique/ 6 mois
- La définition de l'échec, donc de l'escalade
 - Monothérapie : > 6.5 %  bithérapie
 - Bithérapie : > 7 %  trithérapie ou insuline
 - Trithérapie : > 8 %  insuline

- Objectif 6.5 %
- Mesures HD toujours (objectif perte pondérale 5% si IMC > 25)
- *Recommandations :*
 - HbA1C > 6 % malgré 6 mois de prise en charge HD : metformine,
 - Avant même la valeur seuil de 6,5 % +++
 - Quel que soit l'IMC
 - HbA1C > 6,5 : monothérapie au choix
 - Metformine (inhib alpha gluc si intolérance)
 - Sulfamide si IMC < 27

Echec monothérapie : Hb > 6.5 après 6 mois => Bithérapie au choix mais...

- **metformine + insulinosécréteur**
- **metformine + glitazone**
- **metformine + inhibiteur des alphaglucosidases**
- **insulinosécréteur + glitazone si**
 - intolérance avérée et persistante à la metformine ou
 - contre-indication
- **insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglucosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations)**

Bithérapie : éléments du choix

- **IMC < 27** : metformine + sulfamide
- **IMC > 27** : metformine + glitazone

➤ **Mais :**

"Un élément déterminant du choix de l'association est le rapport bénéfice / risque de chaque classe médicamenteuse.

Ce rapport est moins bien évalué pour les nouveaux médicaments hypoglycémifiants comme les glitazones, comparativement aux anciennes classes médicamenteuses qui bénéficient du recul de l'expérience clinique et d'une pharmacovigilance ancienne".

Echec de la bithérapie : > 7% > 6 mois

➤ **Trithérapie orale** : metformine +
insulinosécréteur + glitazone (bien que cette
association demande à être évaluée dans la durée (AP))

OU

➤ **Adjonction d'insuline** : injection unique d'une insuline
intermédiaire (NPH) ou d'un analogue lent le soir (C)

Echec de la trithérapie : > 8% > 6 mois :
Insuline

➤ Insuline injection au coucher

- NPH
 - INSULATARD®
 - INSUMAN BASAL ®
 - UMULINE NPH®

OU

- Analogue lent
 - insuline détémir : LEVEMIR®
 - insuline glargine : LANTUS®

➤ Maintien de la bithérapie (CI glitazones levée, hors RPC)

Insulinothérapie du diabétique de type 2 : en pratique

- **Dose initiale** ~ 10 à 12 unités
- **Autosurveillance glycémique :**
 - glycémie au réveil
 - + glycémie en fin d'après-midi si association avec sulfamide
- **Objectif glycémique :**
 - pour la glycémie au réveil, habituellement 0.80 g/l à 1.20 g/l
- **Information du patient**
 - Augmenter régulièrement la dose d'insuline
 - La dose permettant d'atteindre l'objectif dépasse souvent 40 unités
 - Augmentation de la dose tous les 2 ou 3 jours suivant l'insuline
 - 2 jours avec la NPH et la détémir
 - 3 jours avec la glargine
- **Accompagnement par une infirmière** pour l'augmentation de la dose si nécessaire

- **Recours au diabétologue **recommandé****

- **En cas d'échec de l'insuline en une injection**
 - 2 à 4 injections par jour et
 - Recours au diabétologue **indispensable**

Le sujet âgé (> 75 ans et selon age physiologique)

- Prudence ++
- Objectif selon âge physiologique+++
 - Vieillard robuste : id population générale
 - Vieillard en fin de vie : insuline de confort, objectif < 8%..
- Attention insuffisance rénale (sauf glinides mais hors AMM!)
- Attention insuffisance cardiaque (glitazones)
- Risque hypo++
 - Interactions médicamenteuses
 - Intérêt auto mesure++

- **Bithérapie d'emblée si déséquilibre glycémique important**

- **Voire insuline**

- **Systematique si insulinothérapie**
 - En cours ou
 - Envisagée à court ou moyen terme

- **Patients traités par insulinosécréteur :**
 - Rechercher ou confirmer une hypoglycémie
 - Adapter si besoin la posologie

- Pas de statine systématique
- Evaluer le risque CV++
- Patient à haut risque vasculaire :
 - Atorvastatine (10mg/j)
 - ou simvastatine (40 mg/j)
 - quel que soit le niveau du LDL

- Coronariens ou risque CV majeur
- Et
 - Intolérance aux statines ou
 - Hypertriglycéridémie exclusive (LDLcholestérol < 1 g/l et TG > 2 g/l) et un HDL- cholestérol < 0,40 g/l ou
 - Hypertriglycéridémie importante (TG > 4 g/l),
- Gemfibrozil (Lipur®) possible (Accord professionnel).

HTA : > 60 % des diabétiques

- **Objectif < 130/80++**
 - Mais rester raisonnable dans l'escalade thérapeutique

- **Ne pas oublier**
 - les mesures HD
 - Sel
 - Poids
 - (alcool)
 - La recherche de l'hypoTA++

- **Si polythérapie : avec un thiazidique**

- **Si néphropathie : IEC ou ARA2**

➤ Des effets délétères multiples++

- Néphrotoxique
- Induit une insulino-résistance
- Augmente les TGL
- Diminue le HDL

➤ Sevrage à encourager++

- Se méfier du bupropion++ (augmente le risque d'hypoglycémie)
- Risque de déséquilibre du diabète à prendre en compte

- **IR (ou protéinurie >300mg/24h) : objectif TA<125/75**
- **Rétinopathie : contrôle glycémique et tensionnel++**
- **Insuffisance coronaire : les bêtabloquants cardiosélectifs**
- **Dysfonction érectile : IPDES efficaces (seule CI angor instable ou nitrés)**
- **Neuropathie : en attente reco**

- L'escalade thérapeutique et les objectifs
- La metformine pas assez utilisée++
- Les nouveaux FRCV et les objectifs de LDL
- La définition du patient à haut risque vasculaire
- Objectif TA < 130/80

- La prise en charge du patient à haut risque vasculaire : LDL < 1 gramme et aspirine
- L'équilibre du diabète (selon la thérapeutique ?)
- TA < 130/80 (B) et recherche hypoTA orthostatique
- Le statut tabagique