



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION PROFESSIONNELLE

<p>TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DU DIABETE DE TYPE 2 (Actualisation)</p>
--

Recommandation de Bonne Pratique **(SYNTHÈSE)**

Définition

Le diabète est défini par une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises. Il est aussi défini par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11.1 mmol/L) ainsi que par une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé).

Epidémiologie

Le diabète de type 2 représente une véritable « épidémie » liée à la fois à la transformation du mode de vie et à l'allongement de l'espérance de vie. En Europe, on estime qu'il y a un peu plus de 21 millions de diabétiques de type 2.

Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de décès des patients atteints de diabète de type 2. Le pourcentage de diabétiques parmi les dialysés est passé de 6,9 % en 1989, à 13,1 % en 1997 et 23,6 % en 2003. 90 % des diabétiques hémodialysés sont de type 2.

Comment traiter

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit :

- être précoce
- être globale
- viser à normaliser la glycémie et à corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire amendables ;
- être adaptée à chaque patient en étant modulée selon l'âge physiologique, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète ;
- s'appuyer sur la participation active du patient*
- et faire appel à la complémentarité des différents professionnels de santé

* mesures d'hygiène de vie, arrêt du tabac, exercice physique, prise en charge pondérale, observance médicamenteuse

Objectifs idéaux du traitement du diabète de type 2

La prévention et le traitement de la microangiopathie et de la macroangiopathie diabétiques reposent sur :

- ✓ Des mesures hygiéno-diététiques, l'exercice physique, une perte de poids
 - ✓ **La recherche de la normalisation glycémique** définie par une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 6,5 % (pour une norme du sujet sain allant jusqu' à 5,5 ou 6 %)
 - ✓ **Une prise en charge précoce et stricte des cofacteurs de risque :**
 - **Pression Artérielle** : contrôle tensionnel strict < **130 /80 mmHg**
 - **Lipides : cibles pour le LDL-cholestérol graduées selon un niveau de risque cardiovasculaire croissant :**
 - **LDL- cholestérol < 1.9 g/l** n'est réservé qu'au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvu de microangiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans
 - **LDL- cholestérol < 1.6 g/l** chez les autres patients présentant au plus un facteur de risque additionnel
 - **LDL- cholestérol < 1.3 g/l** chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis **moins de 10 ans**.
 - **LDL- cholestérol < 1 g/l**
 - chez les patients en prévention secondaire
 - ou à risque équivalent :
 - soit ayant une atteinte rénale (albuminurie >300 mg/j ou DFG <60ml/min),
 - soit un diabète évoluant depuis **plus de 10 ans** et au moins deux facteurs de risque additionnels
 - **Arrêt du tabac**

Facteurs de risque =

 - Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
 - *Infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin,*
 - *infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin*
 - Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
 - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
 - Hypertension artérielle permanente traitée ou non
 - HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
 - Microalbuminurie (>30 mg/24 heures)
 - Age
 - homme de 50 ans ou plus
 - femme de 60 ans ou plus
- Facteur protecteur HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

Les objectifs du traitement doivent être individualisés pour chaque malade Les objectifs "idéaux" déclinés, **en particulier** ceux concernant le **contrôle glycémique**, déclinés ci-dessus seront à moduler 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.
- à réserver aux patients dont l'espérance de vie justifie une prévention des complications de micro et macroangiopathie.

Prise en charge non médicamenteuse

- Diététique et hygiène de vie

La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire représentent des interventions irremplaçables à toutes les étapes de la prise en charge du diabète de type 2.

- Education thérapeutique

L' éducation thérapeutique est un volet fondamental de la prise en charge de tout patient diabétique. Elle doit être mise en oeuvre dès la découverte du diabète par des professionnels médecins ou paramédicaux formés à cette activité.

Les médicaments destinés à normaliser la glycémie dans le diabète de type 2

- La metformine

La metformine est capable de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 indépendamment du niveau pondéral, de l'âge et de l'ancienneté du diabète (diminution de l' HbA1c de l'ordre de 1% à 1.5%).

C'est le seul antidiabétique oral à avoir fait la preuve, en monothérapie, d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le diabète de type 2.

Elle n'induit pas d'hypoglycémie par elle-même. Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs.

- Les insulinosécréteurs

a) Les sulfamides hypoglycémiant

Les sulfamides hypoglycémiant sont capables de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 sans surpoids et avec surpoids (diminution de l' HbA1c de l'ordre de 1% à 1.5%).

b) Les glinides

Le répaglinide* (Novonorm®) est un insulinosécréteur d'action plus rapide et de plus courte durée. Le pouvoir hypoglycémiant du répaglinide est proche de celui des sulfamides hypoglycémiant.

c) Prévention des hypoglycémies sous insulinosécréteurs

La prévention des épisodes d'hypoglycémie iatrogène est un objectif thérapeutique important pour les diabétiques de type 2 traités par sulfamide hypoglycémiant ou par glinides.

- Les glitazones (thiazolidinediones)

Elles agissent en réduisant l'insulinorésistance musculaire et hépatique. Elles ont fait la preuve de leur effet hypoglycémiant en monothérapie (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1%), ainsi qu'en bithérapie, en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiant et enfin en trithérapie (metformine+insulinosécréteur+glitazone).

Les glitazones ne peuvent induire d'hypoglycémie par elles-mêmes.

L'insuffisance cardiaque et les antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV) constituent une contre-indication formelle à la prescription de glitazones.

Il existe des observations d'oedème maculaire survenu ou aggravé sous rosiglitazone et pioglitazone.

Des modèles expérimentaux chez le rat ont montré la survenue de tumeurs de la vessie avec la pioglitazone et de tumeurs du colon avec la rosiglitazone et d'hypertrophie cardiaque avec la pioglitazone et la rosiglitazone.

- Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales.

Ils ralentissent l'absorption intestinale des glucides alimentaires complexes. Leur pouvoir hypoglycémiant est de l'ordre de -0.5 à -1% d'HbA1c. Ils sont principalement actifs sur la glycémie post-prandiale. Leurs effets secondaires sont digestifs et fréquents, sans gravité.

- L'insulinothérapie du diabète de type 2

L'insuline est capable de réduire l'hyperglycémie, voire de normaliser les glycémies des diabétiques de type 2 avec ou sans surpoids. L'insulinothérapie a été montrée capable de diminuer au long cours la survenue des complications microangiopathiques oculaires et rénales chez les diabétiques de type 2 (Etude UKPDS).

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus fréquent associé à l'insulinothérapie.

La prise de poids sous insuline est très variable et en générale proche de celle observée avec les sulfamides hypoglycémiantes et les glitazones.

Stratégie thérapeutique pour obtenir la normalisation glycémique

L'objectif général chez les patients dont l'espérance de vie justifie une prévention des complications de micro et de macroangiopathie grâce à un bon équilibre glycémique, est l'obtention d'une HbA1c inférieure à 6,5 %.

La stratégie thérapeutique décrite ci-dessous concerne donc plus particulièrement le diabète découvert précocement, dont la glycémie initiale et l'HbA1c ne sont pas très élevées.

De plus elle ne concerne pas les patients à espérance de vie limitée et les diabètes découverts tardivement ou fortement hyperglycémiques dès le diagnostic, pour lesquels des démarches stratégiques propres sont décrites.

Traitement initial : lorsque le diabète est découvert à un stade précoce

Il est recommandé de rechercher d'emblée et de maintenir durablement la quasi normalisation glycémique en retenant un objectif d'HbA1c < 6.5 %.

Le programme alimentaire et l'activité physique constituent la pierre angulaire du traitement initial du diabète.

- **HbA1c entre 6% - 6.5% après 6 mois de mesures hygiéno-diététiques :**

Lorsque l'HbA1c reste > 6 % malgré 6 mois de prise en charge hygiéno-diététique bien conduite et suivie de façon satisfaisante, le groupe de travail recommande la prescription de metformine, ainsi donc avant même la valeur seuil de 6,5 %.

- **HbA1C > à 6,5 % malgré 6 mois de prise en charge hygiéno-diététique : monothérapie au choix**

Si après 6 mois de prise en charge hygiéno-diététique (après 3 mois si l'hyperglycémie est plus importante), l'HbA1c reste supérieure à 6,5 %, on a le choix entre les différentes classes d'hypoglycémifiants :

Quel que soit l'Indice de Masse Corporelle, on peut débuter le traitement médicamenteux en priorité par :

- la metformine
- en cas d'intolérance ou de contre-indication, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (surtout s'il existe une hyperglycémie post-prandiale)
- si l'indice de masse corporelle est inférieur à 27 on pourra opter en première intention pour un insulinosécréteur (sulfamide ou glinide), principalement si l'hyperglycémie est plus marquée et le risque hypoglycémique plus faible.

- **Echec des monothérapies : HbA1c > 6,5 % après 6 mois d'une des monothérapies**

Si malgré une monothérapie à dose maximale l'HbA1c est > à 6.5% on a alors recours à une des bithérapies suivantes :

- metformine + insulinosécréteur
- metformine + glitazone
- metformine + inhibiteur des alpha-glucosidases
- insulinosécréteur + glitazone, en cas d'intolérance avérée et persistante à la metformine ou de contre-indication de celle-là.
- ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alpha-glucosidases (en cas d'hyperglycémie post-prandiale importante mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations)

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 : l'HbA1c dépasse 7 % après 6 mois ou plus de bithérapie**

Il est alors recommandé :

- soit un essai d'une trithérapie orale : metformine + insulinosécréteur + glitazone bien que cette association demande à être évaluée dans la durée. L'objectif est d'obtenir une HbA1c inférieure à 7 %.

- Soit d'opter d'emblée (hors bithérapie incluant une glitazone) pour l'adjonction d'insuline, injection unique d'une insuline intermédiaire (NPH) ou d'un analogue lent le soir. L'autosurveillance glycémique devra alors être introduite pour les patients qui ne la pratiquaient pas jusqu'alors.

- **Echec de la trithérapie : HbA1c \geq 8%**

Si après plus de 6 mois de trithérapie orale maximale bien conduite l'HbA1c reste supérieure ou égale à 8 %, il conviendra d'interrompre les glitazones et d'assurer le passage à l'insuline.

- **Insulinothérapie du diabète de type 2**

Il est recommandé en première intention l'adjonction à une bithérapie orale d'une insuline au coucher, soit une insuline intermédiaire (NPH) soit un analogue lent, en respectant la contre-indication de l'association des glitazones et de l'insuline.

A l'étape de l'insulinothérapie du diabétique de type 2, le recours à l'expertise du diabétologue, débouchant sur une prise en charge coordonnée médecin généraliste-diabétologue, doit être considéré en particulier si des difficultés sont rencontrées. A l'étape de l'insulinothérapie fractionnée (>1 injection), ce recours devient indispensable.

TABEAU 3 : ESCALADE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA1c > 6 %	Etape 1 Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	HbA1c < 6 %
<i>Si malgré étape 1</i> HbA1c >6% (à la phase précoce du diabète) <i>Si malgré étape 1,</i> HbA1c > 6,5%	Etape 2 MONOTHERAPIE+MHD : Metformine voire IAG MONOTHERAPIE au choix + MHD Metformine ou IAG ou SU ou Glinides	maintenir l'HbA1c < 6.5 %
Si malgré étape 2, HbA1c > 6.5 %	Etape 3 BITHERAPIE + MHD	ramener l'HbA1c < 6.5 %
Si malgré étape 3, HbA1c > 7 %	Etape 4 TRITHERAPIE + MHD ou INSULINE ± ADO + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %
Si malgré étape 4, HbA1c > 8 %	↓ INSULINE ± ADO + MHD Etape 5 ↓ INSULINE FRACTIONNEE + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %

ADO = antidiabétiques oraux IAG = Inhibiteurs des alpha-glucosidases, SU = sulfamides hypoglycémiant, insuline + ADO = mise à l'insuline : intermédiaire ou lente le soir ; insuline fractionnée : > 1 injection / J soit 2 à 4 / J . MHD = mesures hygiénodiététiques

Les situations particulières

- Sujet âgé (âge > 75 ans et selon l'âge physiologique)

L'objectif glycémique doit être adapté à l'âge, à l'ancienneté du diabète, aux complications déjà existantes, aux pathologies associées, à l'espérance de vie et au risque iatrogène (notamment hypoglycémique). Ainsi, l'objectif d'HbA1c doit-il être révisé à la hausse si le diabète est d'apparition tardive et/ou si l'espérance de vie est réduite.

- Diabète découvert plus tardivement

Quel que soit l'âge, de nombreux diabètes sont encore découverts à un stade plus tardif que celui envisagé ci-dessus : on est d'emblée en présence d'un déséquilibre glycémique important et quelquefois de complications.

La stratégie thérapeutique est alors différente : en l'absence d'erreurs diététiques importantes, on pourra proposer d'emblée une bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant (effet hypoglycémiant plus rapidement atteint), voire une insulinothérapie notamment en cas de contre-indication d'une ou de plusieurs classes d'antidiabétique oral.

Place de l'autosurveillance glycémique

Le groupe de travail recommande l'autosurveillance glycémique :

- chez tous les patients insulinotraités
- chez les patients traités par insulinosécréteur afin de rechercher ou confirmer une hypoglycémie et d'adapter si besoin la posologie de ces médicaments.
- chez les patients pour lesquels l'insuline est envisagée à court ou moyen terme.

Traitement médicamenteux des facteurs de risques vasculaires associés

a) Dyslipidémie diabétique

- Généralités

La prévention des accidents cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 fait appel comme dans la population générale aux mesures hygiénodiététiques : arrêt de l'intoxication tabagique, exercice physique, optimisation diététique avec en particulier une réduction des apports en graisses saturées.

Le risque cardiovasculaire global sera évalué par la l'addition des facteurs de risque ; on pourra s'aider des équations de Framingham adaptées pour la population française.

Situations de prévention cardiovasculaire secondaire ou de risque cardiovasculaire équivalent à une prévention secondaire

Patient avec antécédents cardiovasculaires:

- De maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté)
- ou
- De maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique stade II ou supérieur).

Patient sans antécédents cardiovasculaires mais à haut risque cardiovasculaire défini par :

- Soit une atteinte rénale, elle-même définie par une albuminurie > 300 mg/24 h ou par un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Cockcroft-Gault < à 60 ml/min
- Soit un diabète évoluant depuis plus de 10 ans **et** au moins deux des facteurs de risque suivants :
 - Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
 infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père
 ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin,
 infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère
 ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin
 - Antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
 - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
 - Hypertension artérielle permanente traitée ou non
 - HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe
 - Microalbuminurie (>30 mg/24 heures)
 - Age - homme de 50 ans ou plus
 - femme de 60 ans ou plus

L'équivalent prévention secondaire concerne aussi les patients ayant un risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque)

Ces 2 dernières typologies de patients répondent aux mêmes objectifs qu'en prévention secondaires soit : l'objectif de LDL-cholestérol ≤ 1g/l.

- Prévention cardiovasculaire secondaire et prévention primaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire

Il est recommandé - au vu des essais d'intervention par hypolipémiant consacrés spécifiquement aux diabétiques, (les études HPS et CARDS) et de la compilation des essais comportant des sous groupes de diabétiques - d'introduire, quel que soit le niveau du LDL-cholestérol, une statine ayant démontré une efficacité sur la réduction du risque de complication ischémique (atorvastatine, simvastatine).

L'administration de faibles doses d'aspirine (75 mg à 300 mg) est recommandée chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire en association au traitement hypolipémiant.

- Prévention primaire chez les patients à risque cardiovasculaire faible ou modéré
 - L'objectif de LDL- cholestérol < 1.9 g/l est réservé au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvu de microangiopathie* et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans ;
 - L'objectif est d'obtenir un LDL- cholestérol < 1.6 g/l chez les autres patients présentant au plus 1 facteur de risque additionnel à un diabète;
 - L'objectif est d'obtenir un LDL- cholestérol < 1.3 g/l chez les patients présentant au moins 2 facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans.

L'utilisation d'une statine ayant l'AMM dans cette indication (atorvastatine, simvastatine) est recommandée.

b) L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est un facteur de risque amendable de survenue d'une atteinte coronaire et de microangiopathie. C'est un facteur aggravant de la néphropathie, de la rétinopathie et de la cardiopathie diabétique.

Chez le diabétique, les chiffres tensionnels devront être abaissés en dessous de 130/80 mmHg.

Les mesures hygiéno-diététiques (notamment la réduction pondérale et la diminution des apports sodés) doivent être encouragées chez tout patient atteint d'un diabète de type 2 hypertendu.

Les 5 classes thérapeutiques (IEC, ARA2, diurétique thiazidique, bêtabloquant cardiosélectif, inhibiteur calcique) peuvent être utilisées en première intention en monothérapie dans l'hypertension du diabétique de type 2.

Chez le diabétique, une polythérapie est souvent nécessaire, pour atteindre l'objectif tensionnel. Il est recommandé d'inclure un diurétique « thiazidique » dans les associations.

* est dépourvu de microangiopathie un patient sans signe de rétinopathie et sans microalbuminurie.

c) Le tabagisme du diabétique

Le tabac est un facteur amendable de survenue et d'aggravation de la macroangiopathie diabétique et de la microangiopathie rénale du diabète de type 2.

Une aide à l'arrêt du tabac doit être proposée à tout diabétique de type 2 fumeur.

Traitement médicamenteux des complications du diabète de type 2

La prise en charge du diabète « multi-complicé » nécessite une approche multidisciplinaire impliquant l'ensemble des spécialistes concernés.

a) La néphropathie diabétique

La surveillance rénale du diabète de type 2 repose sur la recherche d'une microalbuminurie et le dosage de la créatinine.

La fonction rénale sera appréciée par la formule de Cockcroft et Gault en tenant compte de ses limitations (âge > 80 ans, obésité, masse musculaire réduite ou excessive).

Une coordination de la prise en charge entre médecin généraliste, diabétologue et néphrologue est recommandée chez les patients atteints de néphropathie sévère ou évolutive.

La prévention et le traitement de la microangiopathie rénale reposent sur :

- Un équilibre glycémique strict
- Un contrôle tensionnel strict
- L'abaissement de l'albuminurie, quelle que soit son abondance, est un objectif thérapeutique.

b) La rétinopathie diabétique

La surveillance annuelle du fond d'œil est recommandée chez tout patient diabétique de type 2 pour permettre le diagnostic précoce de la rétinopathie.

Une coordination entre médecin généraliste, diabétologue et ophtalmologiste est recommandée en cas de rétinopathie diabétique. Des contrôles rapprochés du fond d'œil sont souhaitables en cas de rétinopathie évolutive.

La prévention de la rétinopathie dans le diabète de type 2 repose sur un équilibre glycémique et un contrôle tensionnel stricts.

c) Le patient diabétique vasculaire

Une coordination entre médecin généraliste, cardiologue, diabétologue, chirurgien cardiaque, chirurgien vasculaire, radiologue interventionnel, est recommandée chez les patients diabétiques de type 2 atteints de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque et d'artériopathie périphérique.

- Pathologie coronaire

L'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs chez le diabétique de type 2 coronarien en post-infarctus, est recommandée car cette classe médicamenteuse réduit la mortalité cardiovasculaire.

Chez le patient diabétique de type 2 coronarien, une prévention secondaire par une statine ayant fait la preuve de son efficacité dans cette indication (atorvastatine, simvastatine) est recommandée.

L'utilisation d'aspirine (75 à 300 mg/jour) est recommandée chez le diabétique de type 2 coronarien en prévention cardiovasculaire secondaire.

L'administration d'insuline de façon intensive est recommandée durant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde.

- Pathologie vasculaire périphérique (membres inférieurs, carotides)

L'utilisation de l'aspirine à faible dose (75 à 160 mg) ou du clopidogrel est recommandée chez le diabétique de type 2 artériel en prévention primaire et secondaire.

Dysfonction érectile

Les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 5 (IPDE5) (sildénafil, tadalafil, vardénafil) présentent une efficacité démontrée dans la dysfonction érectile du diabétique. Ils peuvent être proposés en traitement de première intention sauf chez les patients ayant une maladie coronaire évolutive ou traités par dérivés nitrés.