



RECOMMANDATION PROFESSIONNELLE

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

Recommandation de Bonne Pratique

RECOMMANDATIONS

SOMMAIRE

1	POURQUOI TRAITER	9
1.1	Définition.....	9
1.2	Epidémiologie.....	9
1.3	Morbimortalité liée à la maladie.....	9
1.4	Physiopathologie.....	10
1.5	Le syndrome métabolique.....	10
2	COMMENT TRAITER	11
2.1	Les objectifs du traitement.....	11
2.2	Prise en charge non médicamenteuse.....	13
2.2.1	Diététique et hygiène de vie.....	13
2.2.2	Education thérapeutique.....	13
2.3	Les médicaments destinés à normaliser la glycémie dans le diabète de type 2.....	14
2.3.1	La metformine.....	14
2.3.2	Les insulinosécréteurs.....	14
2.3.3	Les glitazones (thiazolidinediones).....	16
2.3.4	Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales.....	17
2.3.5	L'insulinothérapie du diabète de type 2.....	18
3	STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR OBTENIR LA NORMALISATION GLYCEMIQUE	18
3.1	Traitement initial :.....	19
3.2	HbA _{1c} > à 6,5 % malgré 6 mois de prise en charge hygiéno-diététique : monothérapie au choix.....	20
3.3	Echec des monothérapies : HbA _{1c} > 6,5 % après 6 mois d'une des monothérapies.....	21
3.4	Echec de la bithérapie : l'HbA _{1c} dépasse 7 % après 6 mois ou plus de bithérapie.....	22
3.5	Echec de la trithérapie : HbA _{1c} ≥ 8%.....	22
	Si après plus de 6 mois de trithérapie orale maximale bien conduite l'HbA _{1c} reste supérieure ou égale à 8 %, il conviendra d'interrompre les glitazones et assurer le passage à l'insuline (Accord professionnel).....	22
3.6	Insulinothérapie du diabète de type 2.....	22
4	LES SITUATIONS PARTICULIERES	26
4.1	Sujet âgé (âge > 75 ans et selon âge physiologique).....	26
4.2	Diabète découvert plus tardivement.....	27
4.3	Place de l'autosurveillance glycémique.....	27
5	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES FACTEURS DE RISQUES VASCULAIRES ASSOCIES : DYSLIPIDEMIE DIABETIQUE	28
5.1	Généralités.....	28
5.2	Situations de prévention cardiovasculaire secondaire ou de risque cardiovasculaire équivalent à une prévention secondaire.....	29
5.2.1	Patient avec antécédents cardiovasculaires:.....	29
5.2.2	Patient sans antécédents cardiovasculaires mais à haut risque cardiovasculaire défini par :.....	29
5.2.3	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)***.....	29
5.3	Prévention primaire chez les patients à risque cardiovasculaire faible ou modéré.....	30
6	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES FACTEURS DE RISQUES VASCULAIRES ASSOCIES : L'HYPERTENSION ARTERIELLE	31

6.1	Les objectifs tensionnels à atteindre chez l'hypertendu.....	31
6.2	Moyens thérapeutiques pour atteindre les objectifs tensionnels chez l'hypertendu diabétique	31
7	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES FACTEURS DE RISQUES VASCULAIRES ASSOCIES : LE TABAGISME DU DIABETIQUE	32
8	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES COMPLICATIONS DU DIABETE DE TYPE 2.....	33
8.1	La néphropathie diabétique	34
8.2	La rétinopathie diabétique	35
8.3	Le patient diabétique vasculaire.....	36
8.4	Pathologie coronaire	36
8.5	Pathologie vasculaire périphérique (membres inférieurs, carotides)	37
8.6	Dysfonction érectile	38
8.7	La neuropathie périphérique	38
8.8	La neuropathie autonome	38
9	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES COMPLICATIONS DU DIABETE DE TYPE 2 : LES PRECAUTIONS POUR L'ANESTHESIE.....	38
10	PREVENTION DES ACCIDENTS LIES AUX PRODUITS DE CONTRASTES IODES	40
11	LES PRECAUTIONS A PRENDRE LORS D'UNE CORTICOTHERAPIE.....	41
11.1	Corticothérapie par voie orale	42
11.2	Corticothérapie par voie intraveineuse.....	42
11.3	Corticothérapie par voie intramusculaire ou intra articulaire.....	42

GRUPE DE TRAVAIL

Président : Pr S HALIMI, endocrinologue, diabétologue, Grenoble
Vice-Président : Pr A GRIMALDI, endocrinologue, diabétologue, Paris

Chargé de projet : Dr M GERSON, endocrinologue, diabétologue, Le Havre
Coordinateur de projet : Dr G ROSTOKER, Afssaps-Haute Autorité de santé (HAS)

Pr JJ ALTMAN, endocrinologue, diabétologue, Paris
Pr C ATTALI, médecin généraliste, Créteil
Pr J BEAUNE, cardiologue, Lyon
Dr F BONNET, endocrinologue, diabétologue, Lyon
Pr D CHAUVEAU, néphrologue, Toulouse
Dr B CUZIN, andrologue, Lyon
Dr A FAGOT-CAMPAGNA, épidémiologiste, endocrinologue, Invs
Dr Ph GIRAL, lipidologue, Paris
Pr X GIRERD, cardiologue, Paris
Pr PJ GUILLAUSSEAU, endocrinologue, diabétologue, Paris
Pr G LAGRUE, tabacologue, Créteil
Pr P MASSIN, ophtalmologiste, Paris

Pr Ph MOULIN, endocrinologue, diabétologue, Lyon
Pr J ORGIAZZI, endocrinologue, diabétologue, Lyon
Pr M RAUCOULES-AIME, anesthésiste-réanimateur, Nice
Dr H SALTIEL, endocrinologue, diabétologue, Paris
Dr D SIMON, épidémiologiste, endocrinologue, diabétologue, Paris
Pr G VANZETTO, cardiologue, Grenoble
Dr M VARROUD-VIAL, endocrinologue, diabétologue, Villeneuve St Georges
Pr Ph ZAOUÏ, néphrologue, Grenoble

Dr AM CHAMPART, Afssaps
Dr C LABORDE, HAS
Dr B POROKHOV, Afssaps

GRUPE DE LECTURE

Dr JL ACQUAVIVA, médecin généraliste, Le Cannet des Maures
Dr N BALARAC, endocrinologue, St Laurent du Var
Dr I BERLIN, pharmacologue, Paris
Dr A BORGNE tabacologue, Bondy
Pr JM BRUN, endocrinologue, diabétologue, Dijon
Pr B CANIVET, endocrinologue, diabétologue, Nice
Dr CA CLEMENT, médecin généraliste, Servian
Dr J COGNEAU, médecin généraliste, Chambray les Tours
Dr C COLAS, endocrinologue, diabétologue, Paris
Dr M COLETTI, médecin généraliste, Viroflay
Dr C COMBE, néphrologue, Bordeaux
Pr D CORDONNIER, néphrologue, Grenoble
Dr F DANY, cardiologue, Limoges
Pr B DAUTZENBERG, pneumologue, tabacologue, Paris
Dr JL DEMAUX, médecin généraliste, Bordeaux
Dr C DENIS, HAS
Pr J DOUCET, gériâtre, Rouen
Dr E DRAHI, médecin généraliste, St Jean de Braye
Dr P DUCIMETIERE, épidémiologiste, Villejuif
Pr JL DUBOIS-RANDE, cardiologue, Créteil

Dr B DULY-BOUHANICK, endocrinologue, diabétologue, Toulouse
Dr F DUMEL, médecin généraliste, Audincourt
Dr P DUPONT, tabacologue, Créteil
Dr E ESCHWEGE, épidémiologiste, Villejuif
Dr S FELDMAN-BILLARD, endocrinologue, diabétologue, Paris
Pr P FONTAINE, endocrinologue, diabétologue, Lille
Pr H GIN, endocrinologue, diabétologue, Bordeaux
Pr M GODIN, néphrologue, Rouen
Pr JP GRUNFELD, néphrologue, Paris
Dr P KLOTZ, médecin généraliste, Altkirch
Dr O KOURILSKY, néphrologue, Evry
Dr E. LARGER, endocrinologue, diabétologue, Paris
Dr G LE FEBRE, médecin généraliste, Epinay sur Orge
Dr JL LEMASSON, médecin généraliste, Castillon la Bataille
Dr G LE ROUX, médecin généraliste, Epinay sous Sénart
Dr M. MALINSKY, endocrinologue, diabétologue, Thionville
Dr M MARTIN, médecin généraliste, Montgeron
Dr B MEYRAND, médecin généraliste, Saint-Galmier
Dr D MOUROUX, endocrinologue, diabétologue, Marseille
Dr E OLAYA, médecin généraliste, Annonay

Dr H PARTOUCHE, médecin généraliste, Saint-Ouen	Pr G SLAMA, endocrinologue, diabétologue, Paris
Pr M PINGET, endocrinologue, diabétologue, Strasbourg	Pr G SOUBRANE, ophtalmologiste, Créteil
Dr T PIROLA, médecin généraliste, Grenoble	Dr R THIBON, médecin généraliste, Nîmes
Dr J PITRAS, médecin généraliste, Paris	Pr D THOMAS, cardiologue, Paris
Pr PF PLOUIN, hypertensiologue, Paris	Dr E TUIL, ophtalmologiste, Paris
Dr P RAZONGLES, médecin généraliste, Toulouse	Dr PA URENA TORRES, néphrologue, Aubervilliers
	Dr C VERNY, gériâtre, Le Kremlin Bicêtre
	Dr J VRIGNEAUD, neurologue, Guéret

COMITE DE VALIDATION

Président : Pr Ch CAULIN, Professeur de thérapeutique, Paris
Vice-Président : Pr JF BERGMANN, Professeur de thérapeutique, Paris

Pr. P AMBROSI Professeur de thérapeutique, Marseille	Pr P JOLLIET Présidente de la Commission du contrôle de la publicité
Dr P ATLAN médecin généraliste Paris	Dr G LE ROUX médecin généraliste, Epinay sous Sénart
Pr Bernard BANNWARTH Pharmacologue, Rhumatologue, Bordeaux	Dr M LIEVRE pharmacologue, Lyon
Pr G BOUVENOT Président de la Commission de la transparence, HAS	Dr F MEYER, Directeur de l'évaluation des actes et produits de santé, HAS
Dr B CAMELLI médecin généraliste, Paris	Pr M PETIT psychiatre, Sotteville les Rouen
Dr J CARON Président de la Commission nationale de pharmacovigilance	Dr O REVEILLAUD médecin généraliste, Bièvres
Dr A CASTOT, Chef du département de la surveillance des risques et du bon usage des médicaments, Afssaps	Pr C RICHE pharmacologue, Brest
Dr N DUMARCET, Afssaps	Dr F TREMOLIERES, Infectiologue, Interniste, Mantes la Jolie
Dr M CUCHERAT pharmacologue, Lyon	Pr JH TROUVIN, Directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques, Afssaps
Dr B DIQUET pharmacologue, Angers	Pr D VITTECOQ Président de la Commission d'AMM
Dr F GUEYFFIER cardiologue, Lyon	Dr O WONG médecin généraliste, Paris

RAPPORTEURS AUPRES DE LA COMMISSION DES STRATEGIES DE SANTE DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Dr Christine CHEMORIN, cadre supérieure de santé, Lyon
Dr Eric DRAHI, médecin généraliste, St Jean de Braye
Dr Pierre LOMBRAIL médecin de santé publique, Nantes

COLLEGE DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

Président : Pr Laurent DEGOS

Pr Gilles BOUVENOT
M. Raoul BRIET
M Etienne CANIARD
M Jean-Paul GUERIN
Pr Bernard GUIRAUD-CHAUMEIL
Dr Claude MAFFIOLI
Pr Lise ROCHAIX

CADRE REGLEMENTAIRE ET METHODOLOGIE GENERALE

Cadre réglementaire

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de santé a confié à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) la mission d'établir les références médicales et les recommandations de bonne pratique concernant le médicament. Elle stipule également que les références et recommandations de bonne pratique existantes doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie confie à la Haute Autorité de santé la mission d'établir des référentiels pour les professionnels de santé.

C'est dans ce contexte que l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et la Haute Autorité de santé proposent, à la demande de la Direction Générale de la Santé, une actualisation des références et recommandations de bonne pratique du « Traitement médicamenteux du diabète de type 2 » initialement rendues publiques en 1999.

Ces recommandations définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, ou éventuellement dangereux de faire dans une situation clinique donnée.

L'actualisation de cette recommandation professionnelle a été initiée par la Direction Médico-Economique et de l'Information Scientifique (DEMEIS) de l'Afssaps en 2003. Cette direction a rejoint la Haute Autorité de santé en 2005 ; le travail s'est alors poursuivi en collaboration entre les deux institutions, qui l'ont chacune validé.

Méthodologie générale

Ce texte résulte de l'analyse de la littérature scientifique disponible, des autorisations de mise sur le marché des médicaments (AMM), et des avis de la Commission de la transparence, de l'avis des membres du groupe de travail et des remarques formulées par des experts et praticiens auxquels ce document a été soumis.

Le groupe de travail constitué par l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (médecin généraliste, diabétologues, endocrinologues, cardiologues, néphrologues, gériatres et gérontologues, tabacologue, ophtalmologistes, anesthésiste-réanimateur), de mode d'exercice (hospitalo-universitaire ou hospitalier ou libéral) et d'origine géographique divers et des représentants de l'Afssaps. Le groupe de travail comprenait un président (Professeur Serge HALIMI), un vice-président (Professeur André GRIMALDI) qui ont dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres, un chargé de projet (Docteur Michel GERSON) qui, en collaboration directe avec le président et le vice-président, a analysé la littérature et rédigé le document. Le travail a été coordonné par le Docteur Guy ROSTOKER, de la Haute Autorité de santé.

La recherche bibliographique a été réalisée par l'interrogation des banques de données *Medline, Pascal, Healthstar, Cochrane Embase*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise de 1996 à 2005.

Les mots clefs suivants ont été utilisés pour l'interrogation des bases de données :

Medline : diabetes-mellitus-type-2/metformine/thiazolidinediones/alpha-glucosidases/angiotensin-converting-enzyme-inhibitors/sulfones/urea/sulfonylurea

Embase : non-insulin-dependent-diabetes-mellitus/metformine/2-4-thiazolidinedione-derivative/alpha-glucosidase/dipeptidyl-carboxypeptidase-inhibitors/sulfonylurea

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Celle-ci a consisté en une analyse systématique des sommaires de revues générales (*Lancet*, *JAMA*, *New England Journal of Medicine*, *British Medical Journal*, *Annals of Internal Medicine*) et de revues spécialisées : *Diabetes Care*, *Diabetic Medecine*, *Diabetes & Metabolism*, *Diabetologia*.

De plus, ces références bibliographiques citées dans les articles déjà identifiés ont fait l'objet d'une analyse. Enfin, les membres du groupe de travail et du groupe de lecture ont pu transmettre d'autres articles.

Les recommandations concernant ce thème ont été établies par le groupe de travail selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposées par l'ANAES (ANAES : les recommandations pour la pratique clinique – base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations – 2000). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Pour ce faire, des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique des documents ont été utilisées.

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été établies à partir d'un accord professionnel fort pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le groupe de lecture

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la validité scientifique des propositions, la qualité méthodologique du contenu ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail qui a pu modifier son texte et a validé le document final.

Validation du référentiel

Cette Recommandation de bonne pratique fait l'objet d'une publication commune à la Haute Autorité de santé et l'Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de validation des recommandations de bonne pratique sur les produits de santé de l'Afssaps en juin 2006.

Conformément aux procédures en cours à la HAS, le texte a été validé par la Commission de l'Evaluation des Stratégies de Santé en juillet 2006, puis par le Collège de la HAS en août 2006.

Tableau : Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES (Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations : janvier 2000)

Niveau de preuve scientifique des études		Force des recommandations (Grade)
Niveau I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau III	Etudes cas-témoin	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau IV	Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été fondées sur un accord professionnel fort (Accord professionnel).

1 POURQUOI TRAITER

Le diabète est une maladie lourde de conséquences par ses complications. Il constitue un problème de santé dont le poids humain et économique va croissant.

Recommandations :

La précocité du diagnostic et de la prise en charge ainsi que la globalité des actions thérapeutiques conditionnent le pronostic de ces patients.

1.1 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).

1.2 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.

En France, la prévalence¹ du diabète diagnostiqué est de l'ordre de 3,3 % soit environ 2 millions de patients traités (dont plus de 92 % de type 2). Dans les DOM-TOM, elle est plus élevée qu'en métropole, d'au moins le double. L'accroissement en France de la prévalence est de 3,2% par an.

1.3 Morbimortalité liée à la maladie

Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de décès des patients atteints de diabète de type 2 : la morbidité et la mortalité cardiovasculaire y sont multipliées par un facteur 2 à 3 chez l'homme et 4 à 5 chez la femme. Environ 20% des accidents vasculaires cérébraux surviennent chez des diabétiques. De 35 à 50 % des diabétiques de type 2 développent une rétinopathie après 20 ans d'évolution de l'affection.

Les mises en dialyse liées à des néphropathies du diabète n'ont cessé de croître en France métropolitaine au cours des dix dernières années ; 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.

Une polyneuropathie périphérique affecterait 45 % des patients après 25 années d'évolution, alors qu'une neuropathie végétative toucherait 15 % des malades après 10 années d'évolution.

¹ (Prévalence = nombre de cas observés dans une population rapportés au nombre total d'individus de cette population).

En 2003, le taux annuel d'amputation du membre inférieur, après ajustement sur l'âge, était chez les diabétiques 14 fois supérieur à celui des non diabétiques. Ce qui fait du diabète la première cause d'amputation traumatique dans les pays développés.

1.4 Physiopathologie

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies : des altérations de l'insulinosécrétion et des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance).

Les anomalies de la sécrétion d'insuline observées chez les patients atteints de diabète de type 2, se caractérisent par une réduction progressive de la sécrétion d'insuline parallèlement à l'importance de l'hyperglycémie (glucotoxicité) et l'ancienneté de la maladie. Une diminution de l'action de l'insuline (insulinorésistance) est observée chez les diabétiques de type 2, et concerne principalement son action sur le muscle squelettique et le foie.

Les complications microangiopathiques sont liées en majeure partie à l'hyperglycémie. L'hypertension artérielle joue un rôle important dans l'aggravation de la microangiopathie diabétique (rétinopathie, glomérulopathie, neuropathie).

La constitution de la macroangiopathie diabétique (maladie coronarienne, vasculocérébrale et artériopathie périphérique), fait intervenir, en plus de la toxicité vasculaire du glucose, l'hypertension artérielle et les anomalies lipidiques. La macroangiopathie diabétique est considérablement aggravée par le tabagisme qui affecte 20 % des diabétiques.

1.5 Le syndrome métabolique

La notion de syndrome métabolique est ancienne : cette constellation de facteurs de risque cardiovasculaires qui survient au décours d'une accumulation de masse grasse intra-abdominale majore le risque cardiovasculaire des diabétiques ; elle a été décrite notamment sous les entités d'obésité androïde, de syndrome X et de syndrome d'insulinorésistance.

Trois définitions ont été successivement proposées par l'OMS et par des groupes américains et européens ; elles ont en commun la présence de trois anomalies choisies dans une liste comprenant : l'obésité abdominale, des anomalies lipidiques, un trouble de la glycorégulation, une hypertension artérielle.

L' International Diabetes Federation (IDF) a proposé en 2005 une nouvelle définition, l'association d'une obésité centrale (définie pour les européens par un tour de taille supérieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme) et de deux des quatre facteurs de risque cardiovasculaire suivants : élévation des triglycérides (> 1,50 g/l), abaissement du HDL-cholestérol (< 0,40 g/l chez l'homme , < 0,50 g/l chez la femme), HTA (> ou = à 130 / 85) et hyperglycémie à jeun (> 1 g/l) ou diabète de type 2.

Si l'intérêt du concept de syndrome métabolique en recherche clinique ou épidémiologique est avéré, son apport spécifique pour la décision en pratique clinique de routine demeure incertain. Le syndrome métabolique en tant que tel n'est pas pris en compte pour la détermination du risque cardiovasculaire dans les recommandations de pratique clinique de l'ANAES : « Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global » : www.has-sante.fr).

2 COMMENT TRAITER

Tableau n° 1 - Recommandations générales sur la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 (Accord professionnel)

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*

2.1 Les objectifs du traitement

Une des principales informations de l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) est la démonstration du rôle délétère de l'hyperglycémie et du bénéfice des traitements hypoglycémisants : l'amélioration de l'équilibre glycémique permet de réduire le risque de survenue de la microangiopathie.

Ces données justifient le dépistage et la correction précoces des anomalies de la glycorégulation, dans le but d'éviter la microangiopathie et l'évolution vers l'insulinorequérance. La correction des facteurs de risque cardiovasculaire amendables représente l'autre volet essentiel du traitement du diabète de type 2. Un contrôle tensionnel strict apporte des bénéfices importants à la fois pour prévenir et stabiliser la microangiopathie et la macroangiopathie. Le contrôle des anomalies lipidiques et l'arrêt du tabac jouent un rôle majeur dans la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire des diabétiques de type 2 (Voir tableau n°2).

Tableau n°2 - 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 et
- ✓ L'arrêt du tabac (Recommandation de grade C)..
- ✓ **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 %) (Recommandation de grade B).

Une prise en charge précoce et stricte des cofacteurs de risque :

- Pression Artérielle : contrôle tensionnel strict < 130 /80 mmHg

(Recommandation de grade B)

- 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 (Recommandation de grade B)

- **LDL- cholestérol < 1.6 g/l** chez les autres patients présentant au plus un facteur de risque additionnel (Recommandation de grade B)

- **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**. (Recommandation de grade B)

- **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

(Recommandation de grade B)

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.

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

2.2 Prise en charge non médicamenteuse

2.2.1 Diététique et hygiène de vie

Le traitement initial du diabète de type 2 repose sur l'évaluation et la modification réaliste des habitudes de vie (alimentation et activité physique).

Recommandations :

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.

L'objectif de la prise en charge diététique est la correction des principales erreurs alimentaires qualitatives : celle-ci repose sur la réduction des lipides surtout saturés, réduction dont les effets bénéfiques sur les glycémies peuvent être jugés en quelques jours. Une réduction des sucres simples et de la consommation d'alcool est aussi nécessaire.

La mise en place d'un régime modérément hypocalorique est nécessaire sachant qu'un amaigrissement même limité (-5% du poids corporel) apporte un bénéfice glycémique très significatif.

L'activité physique consiste en des modifications réalistes du mode de vie quotidien et autant que possible repose sur trois heures par semaine d'activité plus intensive adaptée au profil du patient.

L'effet de ces mesures sera jugé après trois à six mois ; toutefois il peut être parfois nécessaire de prescrire plus rapidement un traitement médicamenteux en monothérapie

Si le traitement médicamenteux doit être entrepris, la diététique et l'activité physique devront être constamment poursuivies avec le même sérieux pour potentialiser les effets des médicaments (Recommandation de grade A).

2.2.2 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.

Il est recommandé de proposer au patient une éducation thérapeutique en groupe (de préférence) ou individuelle par des médecins et des paramédicaux (diététicienne, infirmière, éducateur médicosportif, psychologue)(Grade B).

Pour plus de détails le groupe de travail renvoie à la recommandation sur l'éducation thérapeutique, en préparation à la HAS.

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

2.3.1 La metformine

Bénéfices

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%). Dans l'étude UKPDS la metformine en monothérapie a réduit l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses (IMC>27 kg/m²) et a diminué la survenue des complications micro et macroangiopathiques. 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. La metformine n'entraîne pas de prise de poids. Elle peut même contribuer à la perte de poids ou à la stabilité pondérale lorsqu'elle est associée à d'autres traitements du diabète favorisant une prise de poids (y compris l'insulinothérapie).

Elle n'induit pas d'hypoglycémie par elle-même.

Risques

Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs : anorexie, nausée, inconfort abdominal et diarrhée principalement. Ces effets sont moins fréquents si le médicament est pris en cours ou fin de repas et si les posologies sont majorées lentement ou limitées chez certains patients.

L'effet indésirable le plus grave de la classe des biguanides est l'acidose lactique ; sa survenue est très rare avec la metformine ; son pronostic est très défavorable. Les acidoses lactiques rapportées chez des patients recevant de la metformine sont dues soit à des prescriptions inappropriées soit au non respect des contre-indications ou des précautions d'emploi: anesthésie ou injection de produit de contraste iodé, insuffisance rénale, état hypoxique, insuffisance hépatocellulaire, choc cardiogénique, insuffisance respiratoire ou hépatique sévères, ischémie aiguë de membre ou infarctus du myocarde à la phase aiguë ou très récent.

2.3.2 Les insulinosécréteurs

a) Les sulfamides hypoglycémiants

Bénéfices

Les sulfamides hypoglycémiants sont capables de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 sans surpoids et avec surpoids(diminution de l' d'HbA1c de l'ordre de 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.

En cas d'inefficacité d'un sulfamide hypoglycémiant à dose maxima, il n'y a aucun bénéfice à essayer un autre sulfamide. Il n'existe pas de rationnel à associer plusieurs sulfamides hypoglycémiants ou un sulfamide hypoglycémiant à un glinide.

Risques

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus sérieux associé à l'utilisation des sulfamides hypoglycémiant ; environ 20 % des patients traités par ces médicaments ont présenté une hypoglycémie dans l'étude UKPDS (environ 1 % pour les hypoglycémies sévères)².

Les sujets âgés et les patients ayant une insuffisance rénale sont les plus exposés aux accidents hypoglycémiques.

Les autres facteurs de risque de survenue d'accidents hypoglycémiques sous sulfamides hypoglycémiant sont : la prise de boissons alcoolisées, la suppression d'un repas, un exercice physique inhabituel, la prise de médicaments potentialisateurs (miconazole, dextropropoxyphène, fluconazole, phenylbutazone, et inhibiteurs de l'enzyme de conversion), le caractère modéré de l'hyperglycémie avant traitement, une majoration trop rapide des doses de sulfamides hypoglycémiant, la malnutrition, une hépatopathie.

Les épisodes hypoglycémiques surviennent plus fréquemment avec les sulfamides à durée d'action longue et/ou les plus puissants (glibenclamide (Daonil®, Euglucan®) et lors de l'utilisation de la forme galénique retard du glipizide (Ozidia®). Cependant tous les sulfamides sont susceptibles d'engendrer des hypoglycémies, surtout lors de l'initiation du traitement.

Les hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémiant sont souvent plus graves et plus prolongées que celles observées sous insuline.

b) Les glinides

Bénéfices

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. (diminution de l' d'HbA1c de l'ordre de 1%). L'association du répaglinide et d'un sulfamide hypoglycémiant n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'usage de chacun séparément à sa dose maximale efficace (Accord professionnel).

Il n'y a pas de données disponibles dans la littérature sur la capacité du répaglinide à prévenir ou à stabiliser les complications du diabète.

Risques:

Au cours des études cliniques, la fréquence des hypoglycémies était significativement plus faible avec le répaglinide qu'avec le glibenclamide. Le répaglinide n'est pas contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale. On utilisera cependant avec prudence et progressivité le répaglinide chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux.

² En 2001, 8% des diabétiques de type 2 traités par sulfamides hypoglycémiant et 10% de ceux traités par glinides rapportaient au moins un épisode hypoglycémique sévère, ayant nécessité un resucrage par une tierce personne en 2001 [source Entred] (www.invs.sante.fr/entred)

c) Prévention des hypoglycémies sous insulinosécréteurs*Recommandations :*

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.

Le risque hypoglycémique sous insulinosécréteurs doit être bien connu des médecins et les épisodes hypoglycémiques recherchés chez tout diabétique recevant ce type d'antidiabétiques oraux. La prévention repose sur l'éducation des patients, l'utilisation de la dose minimum efficace, la majoration prudente et progressive des doses, la prise en compte des interactions médicamenteuses et des modifications alimentaires et s'appuyer sur l'autosurveillance glycémique. Une grande prudence est recommandée lors d'utilisation des sulfamides hypoglycémiant chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Chez tout diabétique recevant un sulfamide hypoglycémiant le risque hypoglycémique se situe principalement à distance des repas (notamment en fin de matinée, l'après-midi, parfois la nuit), quels que soient le nombre et les horaires de prise du sulfamide et quelle que soit la spécialité utilisée. L'utilisation du glucagon est contre-indiquée en cas d'hypoglycémie provoquée par un insulinosécréteur.

2.3.3 Les glitazones (thiazolidinediones)*Bénéfices*

Les glitazones sont représentées par deux molécules actuellement commercialisées (rosiglitazone et pioglitazone). 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, 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.

Actuellement, les seules données disponibles dans la littérature sur la capacité des glitazones à prévenir ou à stabiliser les complications du diabète sont issues de l'étude PRO-active réalisée chez des patients diabétiques en prévention cardiovasculaire secondaire.

PROactive ne permet pas de conclure à un bénéfice de la pioglitazone en matière de morbidité cardiovasculaire ischémique dans la mesure où il n'y a pas de différence significative pour le critère principal de jugement prenant en compte la mortalité toutes causes confondues et l'ensemble des événements cardiovasculaires majeurs et les gestes de revascularisation.

La différence significative de 16 % en faveur de la pioglitazone sur le critère secondaire regroupant mortalité toutes causes, IDM non fatals et AVC, fait l'objet d'une évaluation à l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Risques

La prise de poids moyenne chez les patients traités par glitazones au cours des essais cliniques est de 2 à 4 kg mais peut être plus importante. Des oedèmes par rétention hydrosodée ont été rapportés chez 3% à 9 % des patients. Dans l'étude PRO-active, il a été

noté une augmentation significative de décompensations d'insuffisance cardiaque, notamment de celles conduisant à une hospitalisation.

Il en résulte que l'insuffisance cardiaque et les antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV) constituent une contre-indication formelle à la prescription de glitazones. Le risque de rétention hydrosodée et donc d'insuffisance cardiaque pourrait être accru en cas d'association avec l'insuline : cette association est donc actuellement contre-indiquée.

Il existe des observations d'œdème maculaire survenu ou aggravé sous rosiglitazone et pioglitazone (www.afssaps-sante.fr et www.emea.eu.int).

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. La pertinence clinique de ces données est inconnue.

Les glitazones sont l'objet d'études visant à mieux apprécier leur rapport bénéfice / risque. Pour mieux apprécier leurs bénéfices, les études en cours portent notamment sur la protection au long cours de la fonction insulino-sécrétoire pancréatique et sur l'éventuelle diminution de la morbi-mortalité cardio-vasculaire en prévention primaire. Pour mieux évaluer leurs risques, les études portent sur les mécanismes de la rétention hydrosodée et sur leur action sur la fonction myocardique, tandis que la pharmacovigilance s'intéresse au risque carcinogène au long cours évalué à partir de bases de données. Les résultats de ces études pourront amener à modifier la place de la pioglitazone et de la rosiglitazone dans la stratégie thérapeutique, étant entendu que chaque molécule de la famille des glitazones semble avoir un rapport bénéfice / risque propre demandant à être évalué spécifiquement.

Recommandations :

Du fait du mode d'action pharmacologique des glitazones, les effets métaboliques optimaux ne sont observés qu'après 3 à 6 mois de traitement pour une posologie donnée. De même ces effets peuvent persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. On en tiendra compte dans l'adaptation du traitement en particulier pour les bi ou trithérapies ainsi que pour la surveillance et l'évolution des effets indésirables.

2.3.4 Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales.

Bénéfices

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. Les inhibiteurs des alphaglucosidases ne peuvent induire d'hypoglycémie par eux-mêmes.

Risques

Leurs effets secondaires sont digestifs et fréquents, sans gravité, observés en moyenne chez 30 % des patients (météorisme, flatulence, inconfort intestinal, diarrhée); ils peuvent diminuer avec le temps. L'étalement progressif de la posologie jusqu'à la dose souhaitée permet de prévenir ou de diminuer cette symptomatologie.

2.3.5 L'insulinothérapie du diabète de type 2

Bénéfices

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).

Risques

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus fréquent associé à l'insulinothérapie.³ La prise de poids sous insuline est très variable et en générale proche de celle observée avec les sulfamides hypoglycémiantes et les glitazones.

3 STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR OBTENIR LA NORMALISATION GLYCEMIQUE

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 %. Cet objectif est aujourd'hui atteint par 25%⁴ à 30%⁵ des diabétiques de type 2. Il s'agit donc d'intervenir plus tôt et plus fort pour augmenter significativement le nombre de patients diabétiques de type 2 atteignant cet objectif.

Il convient toutefois de rappeler qu'il s'agit d'un risque linéaire avec un gain de 25 à 30 % de microangiopathie et d'artérite des membres inférieurs, et de 15 % d'insuffisance coronaire par point d'HbA1c en moins. L'objectif d'HbA1c doit donc être personnalisé avec définition d'objectifs intermédiaires.

Cependant, le diabète de type 2 est une maladie évolutive nécessitant une révision régulière et si nécessaire une adaptation du traitement, en procédant par étapes. Cette révision suppose une analyse des difficultés du patient à suivre au long cours le traitement, en particulier les conseils hygiéno-diététiques et la prise médicamenteuse. L'amélioration de l'observance nécessite motivation et éducation thérapeutique.

Si malgré cette révision les objectifs ne sont pas atteints, une escalade thérapeutique doit être réalisée au plus tard dans les 6 mois suivant le constat du déséquilibre. La prescription doit prendre en compte le profil clinique et biologique du patient, ainsi que le mode d'action et la synergie des différentes classes médicamenteuses. Le rapport bénéfice / risque, variable de chacune des classes de médicaments, justifie leur hiérarchisation.

³ En 2001, plus d'un diabétique de type 2 sur quatre traités par insuline, (29%), rapportaient un épisode hypoglycémique sévère ayant nécessité un resucrage par une tierce personne [source Entred].

⁴ : En 2001, l'objectif actuel d'HbA1c \leq 6,5% était atteint par à peine plus d'un quart des diabétiques de type 2 (28 %) [source Entred].

⁵ ECODIA II

L'objectif prioritaire que le groupe s'est fixé, en termes de santé publique, est de contribuer à améliorer de façon significative, pour l'ensemble des diabétiques de type 2, leur équilibre glycémique afin que le plus grand nombre maintienne un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ alors qu'aujourd'hui moins de la moitié d'entre eux parviennent à ce résultat.

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. (Cette stratégie thérapeutique est schématisée dans les tableaux 3 et 4 infra).

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. (Voir ci dessous § 4.1 et 4.2).

3.1 Traitement initial :

➤ Lorsque le diabète est découvert à un stade précoce

Recommandations :

Il est recommandé de rechercher d'emblée et de maintenir durablement la quasi normalisation glycémique en retenant un objectif d'HbA1c $< 6.5\%$ (Recommandation de grade B).

Recommandations :

Le programme alimentaire et l'activité physique constituent la pierre angulaire du traitement initial du diabète (Recommandation de A).

Ceux-ci doivent être mis en oeuvre dès que le diagnostic de diabète de type 2 est confirmé et constamment poursuivis (Recommandation de grade A).

Une réduction des apports lipidiques et chez les sujets en surpoids ou obèses (IMC* > 25 ou 30 kg/m^2) une perte d'environ 5% du poids corporel dans les 3 à 6 premiers mois doit être recherchée. Le recours à une éducation diététique individuelle par une diététicienne ou, si possible, en groupe doit être envisagé, si ces objectifs ne sont pas atteints grâce aux conseils donnés par le médecin. L'objectif glycémique est une HbA1c $< 6,5\%$. Si l'objectif est atteint, il n'y a pas lieu de prescrire d'hypoglycémiant oral.

* Indice de masse corporelle (IMC) = rapport du poids (kilo) sur la taille au carré (m^2)

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

Recommandations :

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 %.

On choisira la metformine quel que soit le niveau de l'IMC, du fait de son excellent rapport bénéfique / risque qui découle des données suivantes :

- Les résultats de l'étude UKPDS ont montré que, chez des patients diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses, la metformine est capable de réduire le risque des complications micro et macroangiopathiques (Niveau de preuve I).
- Ce médicament n'expose pas au risque d'hypoglycémie (Niveau de preuve I).
- Sa bonne sécurité d'emploi lorsque les précautions d'emploi et contre indications sont respectés.
- Son rapport coût-efficacité très favorable

En cas d'intolérance avérée à la metformine (troubles digestifs) prescrite de façon adéquate ou de contre-indication à cette molécule (exceptionnelle dans un tel contexte), on peut utiliser un inhibiteur des alphaglucosidases (Accord professionnel).

Les autres classes thérapeutiques ne sont pas recommandées à ce stade du diabète (gliitazones, insulinosécréteurs, insuline).

Adaptation des posologies de la monothérapie initiale : le groupe de travail recommande d'utiliser des posologies croissantes guidées par la tolérance de la molécule utilisée ; les paliers seront de 15 jours à 1 mois. (Accord professionnel).

3.2 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 différences classes d'hypoglycémifiants :

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

- la metformine⁶,
- en cas d'intolérance ou de contre-indication, les inhibiteurs de l'alphaglucosidase (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.

Adaptation des posologies de la monothérapie initiale : le groupe de travail recommande d'utiliser des posologies croissantes guidées par la tolérance et l'efficacité de la molécule utilisée (Accord professionnel).

⁶ En 2001, parmi les diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses, et traités par un seul antidiabétique oral, un sur trois seulement (35 %) était traité par metformine [source Entred]

3.3 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 suivantes⁷:

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

Pour certains patients le souci de simplifier la thérapeutique pourra faire recourir à des formes de bithérapie en un seul comprimé : metformine + sulfamide hypoglycémiant ou metformine + glitazone (Accord professionnel).

Le choix de l'association devra prendre en compte la tolérance et les contre-indications de chaque classe de médicaments, l'âge du sujet, le risque hypoglycémique l'importance de l'hyperglycémie, le profil clinique et biologique propre à chaque patient (Accord professionnel) Les deux principaux éléments de décision sont :

- **Une insulinopénie prédominante et l'élévation progressive de l'HbA1c en particulier associée à un IMC ≤ 27 kg/m²** orientent vers une association metformine + insulinosécréteur : sulfamide (recommandation de grade B) ou glinide (recommandation de grade C), après s'être assuré de l'absence de cétonurie pouvant témoigner d'un passage à l'insulinorequérance dans le cadre d'un diabète de type 2.
- **Une surcharge pondérale marquée**, en faveur d'une insulinorésistance prédominante associée à un IMC >27 kg/m² orientent vers une association metformine + glitazone (Accord professionnel). Il convient de garder à l'esprit que le délai d'obtention d'un effet hypoglycémiant est plus long à obtenir avec une glitazone qu'avec les autres ADO.
La faible tolérance digestive de l'association metformine + inhibiteur des alphaglucosidases peut constituer un facteur limitant son utilisation.

Recommandations :

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 hypoglycémiantes comme les glitazones, comparativement aux anciennes classes médicamenteuses qui bénéficient du recul de l'expérience clinique et d'une pharmacovigilance ancienne.

⁷ En 2001, parmi les diabétiques de type 2 traités par un seul antidiabétique oral, seulement 40% avaient un taux d'HbA1c bien contrôlé, $\leq 6,5\%$ [source Entred].

3.4 Echec de la bithérapie : l'HbA1c dépasse 7 % après 6 mois ou plus de bithérapie

Il est alors recommandé⁸ :

- soit un essai d'une trithérapie orale : metformine + insulinosécréteur + glitazone bien que cette association demande à être évaluée dans la durée (Accord professionnel). L'objectif est d'obtenir une HbA1c inférieure à 7 %⁹.
- 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 (Recommandation de grade C). L'autosurveillance glycémique devra alors être introduite pour les patients qui ne la pratiquaient pas jusqu'alors.

3.5 Echec de la trithérapie : HbA1c ≥ 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 assurer le passage à l'insuline (Accord professionnel).

3.6 Insulinothérapie du diabète de type 2

Recommandations :

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

L'insulinothérapie de première intention, consistant en une seule injection d'une insuline intermédiaire¹⁰ ou d'un analogue lent¹¹, répond aux règles pratiques suivantes :

- dose initiale faible, habituellement de l'ordre de 10 à 12 unités
- autosurveillance glycémique comprenant dans tous les cas une glycémie au réveil plus une glycémie en fin d'après-midi en cas d'association d'un sulfamide hypoglycémiant
- définition d'un objectif glycémique pour la glycémie au réveil, habituellement 0.80 g/l à 1.20 g/l
- information du patient sur la nécessité d'augmenter régulièrement la dose d'insuline et sur le fait que la dose permettant d'atteindre l'objectif dépasse souvent 40 unités - augmentation de la dose tous les 2 ou 3 jours suivant l'insuline (habituellement 2 jours avec la NPH et la détémir et 3 jours avec la glargine)
- accompagnement par une infirmière pour l'augmentation de la dose chaque fois que nécessaire

⁸ En 2001, parmi les diabétiques de type 2 traités par deux antidiabétiques oraux, seulement 40% avaient un taux d'HbA1c ≤7% [source Entred].

⁹ En 2001, parmi les diabétiques de type 2 traités par trois antidiabétiques oraux, un sur quatre (27%) avait un taux d'HbA1c ≤7%, et un sur trois (32%) entre 7 et 8% [source Entred].

¹⁰ insuline INSULATARD®, insuline INSUMAN BASAL ® , insuline UMULINE NPH®

¹¹ insuline détémir : insuline LEVEMIR® insuline glargine : insuline LANTUS®

En cas d'échec, une insulinothérapie intensifiée (2 à 4 injections par jour) doit être mise en œuvre : par exemple soit :

- 2 à 3 mélanges : Intermédiaire + Rapide ou + Analogue rapide en pré-prandial ou
- une basale lente + 1 à 3 rapides ou analogues rapides en pré-prandial (Accord professionnel). A ce stade, les insulinosécréteurs seront arrêtés. Par contre la metformine peut être poursuivie, en l'absence d'intolérance et de contre-indication, dans l'objectif de limiter la prise de poids (grade B).

Recommandations :

A l'étape de l'insulinothérapie du diabétique de type 2¹², 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 (Accord professionnel).

¹² En 2001, parmi les diabétiques de type 2 traités par insuline, seulement 22% avaient un taux d'HbA1c $\leq 7\%$, et 29% entre 7 et 8% [source Entred].

TABLEAU 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 ou IAG	maintenir l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 2,</i> HbA1c > 6.5 %	Etape 3 BITHERAPIE + MHD	ramener l'HbA1c < 6.5 %
<i>Si malgré étape 3,</i> HbA1c > 7 %	Etape 4 TRITHERAPIE + MHD MHD ou INSULINE ± ADO + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %
<i>Si malgré étape 4,</i> HbA1c > 8 %	Etape 5 INSULINE ± ADO + MHD INSULINE FRACTIONNEE + MHD	ramener l'HbA1c < 7 %

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

TABLEAU 4 : ETAPES THERAPEUTIQUES

Etapes thérapeutiques	Traitements
Etape 1 Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction des graisses alimentaires, des sucres raffinés et de l'alcool - Intervention d'un diététicien et éducation si nécessaire - Activité physique : 3 h par semaine au moins
Etape 2 Monothérapie initiale + MHD hiérarchisé selon le rapport bénéfice/risque :	<ul style="list-style-type: none"> - Metformine en 1^{ère} intention : seuil de prescription 6% - IAG* : si metformine mal tolérée ou contre-indiquée et hyperglycémie post-prandiale - seuil de prescription 6% - Insulinosécréteurs : si hyperglycémie plus marquée et patient à risque d'hypoglycémie plus faible - seuil de prescription 6,5%
Etape 3 Bithérapie + MHD hiérarchisé selon le rapport bénéfice/risque	<ul style="list-style-type: none"> - Metformine + insulinosécréteurs en 1^{ère} intention: hyperglycémie plus marquée et patient à risque hypoglycémique plus faible - Metformine + glitazone : si obésité androïde mais moindre recul pour évaluer le rapport bénéfice/risque - Insulinosécréteurs + glitazone si intolérance ou Contre-Indication de la metformine - Metformine + IAG - Insulinosécréteurs + IAG : si glycémie post-prandiale élevée mais moindre efficacité
Etape 4 HbA1c >7% malgré bithérapie et MHD	<p style="text-align: center;">Trithérapie : metformine + insulinosécréteurs + glitazone</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p style="text-align: center;">Insuline + metformine +/- autres ADO* sauf glitazone</p>
Etape 5 HbA1c > 8 % malgré trithérapie et MHD	<p style="text-align: center;">Insulinothérapie + metformine +/- autres ADO</p> <p style="text-align: center;">sauf glitazone</p>

IAG : inhibiteurs des alphaglucosidases
 ADO : antidiabétiques oraux

4 LES SITUATIONS PARTICULIERES

4.1 Sujet âgé (âge > 75 ans et selon âge physiologique)

L'objectif glycémique doit être adapté à l'âge¹³, 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 être révisé à la hausse si le diabète est d'apparition tardive et/ou si l'espérance de vie est réduite.

Recommandations :

Il est recommandé d'utiliser avec prudence la metformine, les insulinosécréteurs (sulfamides et glinides), chez le sujet très âgé et de respecter scrupuleusement leurs contre-indications avec notamment la surveillance rapprochée de la fonction rénale (créatininémie + formule de Cockcroft) (Recommandation de grade B).

Il est recommandé de prendre des mesures appropriées en cas de situations aiguës, au cours desquelles l'insulinothérapie est nécessaire ou lors d'examen radiologique avec produit de contraste (arrêt de la metformine).

Les inhibiteurs des alphasglucosidases ont fait l'objet d'études contrôlées chez le sujet âgé confirmant les résultats obtenus chez les diabétiques plus jeunes.

Actuellement, les glinides ne sont pas recommandées après 75 ans en raison de l'absence d'étude spécifique (mention légale). Toutefois, les caractéristiques intéressantes de ces médicaments dans cette population sont à souligner : risque hypoglycémique moindre, moindre durée de l'effet hypoglycémiant, possibilité d'utilisation jusqu'à 25 ml/min de clairance de la créatinine calculée.

Bien que les glitazones n'aient pas fait l'objet d'études spécifiques validées (en dehors d'études *post-hoc*), leur utilisation n'est pas contre-indiquée après 75 ans. Elle est toutefois limitée par les contre-indications (insuffisance cardiaque surtout) et les précautions d'emploi inhérentes à ces molécules. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Il est rappelé la nécessité, quelle que soit la classe thérapeutique choisie, de débiter chez les sujets âgés par des posologies réduites, puis de les augmenter progressivement et prudemment. La durée des paliers posologiques sera plus longue et au minimum d'un mois (Accord professionnel).

Le risque d'hypoglycémie sous insulinosécréteur nécessite une éducation des patients et de leur entourage, portant notamment sur la régularité de la prise alimentaire, la connaissance des signes d'hypoglycémie, les risques de certaines associations médicamenteuses ainsi que sur les horaires auxquels ces hypoglycémies sont le plus susceptibles de se produire sous sulfamides hypoglycémiant (entre 11h et 18h) (Accord professionnel).

Le patient et l'entourage doivent être informés que tout malaise pouvant être une hypoglycémie déclenchée par l'insulinosécréteur, ils doivent consulter un médecin sans délai. Les patients doivent aussi informer tout médecin consulté de leur

¹³ En 2001, un diabétique sur cinq (19%) était âgé de 75 ans ou plus [source Entred].

traitement en raison du risque d'interaction médicamenteuse. L'accès à un lecteur de glycémies capillaires est de ce fait recommandée.

On peut distinguer trois types de sujets âgés avec des objectifs thérapeutiques différents :

- patient très âgé ou en fin de vie, relevant d'une insulinothérapie de confort.
- patient âgé poly pathologique : il s'agit souvent d'un patient plus ou moins dénutri, peu ou pas autonome, à risque iatrogène élevé. L'objectif glycémique sera revu à la hausse ($HbA_{1c} < 8\%$). On choisira souvent de s'abstenir de tout traitement antidiabétique oral et en cas de nécessité, l'insulinothérapie sera préférée.
- patient âgé ayant « bien vieilli », sans pathologie sévère ou invalidante associée, pour lequel il paraît logique d'extrapoler les résultats des études d'intervention menées chez des sujets plus jeunes.

Ainsi l'insulinothérapie constitue-t-elle fréquemment chez le sujet âgé le meilleur choix avec des objectifs adaptés et de ce fait un risque iatrogène réduit.

4.2 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 (3.1 et 3.2) : 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.

4.3 Place de l'autosurveillance glycémique

La prescription de l'autosurveillance glycémique ne doit pas être systématique chez les diabétiques de type 2.

Recommandations :

Le groupe de travail recommande l'autosurveillance glycémique chez tous les patients insulinotraités et :

- 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 chez qui l'insuline est envisagée à court ou moyen terme et cela avant même sa mise en route.

En outre, à tous les stades de la maladie l'autosurveillance glycémique peut s'avérer utile comme instrument de sensibilisation et d'éducation permettant d'apprécier notamment l'effet de l'activité physique et de l'alimentation ; elle est alors de nature à améliorer chez certains patients l'équilibre glycémique et l'observance. Elle peut dépister une dérive glycémique transitoire ou durable et aider aux choix thérapeutiques de concert avec le patient et son entourage. Elle doit donc être prescrite au cas par cas et s'inscrire dans une stratégie bien réfléchie. Une autosurveillance glycémique

plusieurs fois par semaine, à heure variable, en alternance à jeun ou loin des repas et en post-prandiale est alors recommandée.

L'autosurveillance passive ne débouchant pas sur des décisions thérapeutiques (meilleure observance, adaptation des doses) n'est pas justifiée.

4.4 Observance médicamenteuse

Dans le diabète de type 2, comme dans les autres maladies chroniques, l'observance médicamenteuse est souvent médiocre. Cette mauvaise observance contribue à la dégradation de l'équilibre métabolique (glycémique et lipidique) avec pour corollaire l'accroissement de la fréquence des hospitalisations et des coûts de santé.

Les déterminants de l'observance médicamenteuse sont multiples et sur lesquels il peut s'avérer difficile d'agir. Il est ainsi nécessaire d'aborder systématiquement avec le patient ses difficultés à suivre le traitement et d'en analyser les déterminants.

Diverses approches de ce problème doivent être mises en œuvre afin d'améliorer l'observance : simplification du traitement chaque fois que cela est possible, adaptation au rythme de vie, renforcement des informations, des conseils et de l'éducation du patient. Cette observance doit être évaluée par les soignants aussi souvent que possible.

5 TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES FACTEURS DE RISQUES VASCULAIRES ASSOCIES : DYSLIPIDEMIE DIABETIQUE.

5.1 Généralités

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

La prescription d'un hypolipémiant chez le diabétique ne doit pas être systématique mais est conditionnée par son niveau de risque cardiovasculaire.

Recommandations :

Il convient de prendre en compte le niveau de risque cardiovasculaire global du diabétique.

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. Le lecteur se reportera à la Recommandation de Pratique Clinique de l'ANAES : « Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global » (Anaes 2004 : www.has-sante.fr)

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

5.2.1 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).

5.2.2 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

5.2.3 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.¹⁴

* Formule de Cockcroft-Gault :
 clairance de la créatinine = $\frac{(140 - \text{âge ans}) \times \text{poids (kg)} \times K}{\text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}}$

(K = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme)

** HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/l ; facteur protecteur ; soustraire alors un risque au score de niveau de risque

*** cf. ANAES : Recommandations sur les méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global

¹⁴ En 2001, selon ces définitions du risque vasculaire, plus du quart (29%) des diabétiques de type 2 avaient un risque vasculaire élevé, équivalent à une prévention secondaire. Ce pourcentage était toutefois

Recommandations :

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) (Recommandations de grade A).

La statine pourra être introduite au décours de la complication aiguë vasculaire (Accord professionnel). Les posologies respectives de ces deux statines dans les études HPS et CARD sont de 40 mg pour la simvastatine et de 10 mg pour l'atorvastatine. Les RCP indiquent les posologies suivantes : 20 à 40 mg pour la simvastatine et 10 mg pour l'atorvastatine.

Chez les patients diabétiques coronariens ou à risque cardiovasculaire majeur présentant une intolérance aux statines ou une hypertriglycéridémie exclusive (LDL-cholestérol < 1 g/l et TG > 2 g/l) et un HDL-cholestérol < 0,40 g/l ou bien encore une hypertriglycéridémie importante (TG > 4 g/l), l'utilisation du gemfibrozil est possible (Accord professionnel).

Recommandations :

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

5.3 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.

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

largement sous estimé par les fréquences insuffisantes des dosages de microalbuminurie et cholestérol HDL.

Seulement un quart (26%) des personnes à haut risque atteignaient en 2001 le nouvel objectif de LDL <= 1 g/l, un traitement par statine n'étant mis en place que chez un tiers (36%) [source Entred].

6 TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES FACTEURS DE RISQUES VASCULAIRES ASSOCIES : L'HYPERTENSION ARTERIELLE

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.

6.1 Les objectifs tensionnels à atteindre chez l'hypertendu

Recommandations :

Chez le diabétique, les chiffres tensionnels devront être abaissés en dessous de 130/80 mmHg (Recommandation de grade B).

Il convient toutefois de garder à l'esprit qu'un abaissement de la pression artérielle systolique en dessous de 140 mmHg peut être difficile à obtenir, notamment chez le sujet âgé avec une atteinte vasculaire évoluée (médiocalcose, athérome diffus, sujet âgé) et en cas d'hypotension orthostatique secondaire à une dysautonomie neurovégétative.

6.2 Moyens thérapeutiques pour atteindre les objectifs tensionnels chez l'hypertendu diabétique

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. Ces mesures peuvent suffire à normaliser les chiffres tensionnels chez les patients présentant une pression artérielle normale haute (PAS entre 130 et 139 ou PAD entre 85 et 89) ou une hypertension de grade 1 (PAS entre 140 et 159 ou PAD entre 90 et 99); elles sont, en outre, susceptibles de renforcer l'efficacité du traitement antihypertenseur (Recommandation de grade B). Si ces mesures ne sont pas suffisantes, un traitement médicamenteux doit être mis en route.¹⁵

L'objectif tensionnel chez le patient diabétique est une PA < 130/80 mm Hg.

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

Recommandations :

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

¹⁵ En 2001, l'objectif actuel de pression artérielle $\leq 130/80$ mmHg était atteint par un peu plus du tiers (38%) des diabétiques de type 2 [source Entred].

Les IEC et les ARA2 ont montré un effet néphroprotecteur chez les patients diabétiques, dès le stade de la microalbuminurie (grade B). Pour cette raison, il est recommandé, de choisir en première intention, parmi les antihypertenseurs, un IEC ou un ARA2, chez les diabétiques hypertendus dès lors qu'ils sont porteurs d'une microalbuminurie.

Recommandations :

Le groupe de travail rappelle la nécessité de rechercher une hypotension orthostatique chez ces patients.

7 TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES FACTEURS DE RISQUES VASCULAIRES ASSOCIES : LE TABAGISME DU DIABETIQUE

Le tabac est un facteur amendable de survenue et d'aggravation de la macroangiopathie diabétique. Il joue aussi un rôle dans la survenue et l'aggravation de la microangiopathie rénale du diabète de type 2. Le tabac induit une insulino-résistance, augmente le taux plasmatique des VLDL, des triglycérides, diminue le HDL-cholestérol et influence le type de lipides ingérés.

Le tabagisme est un comportement entretenu et renforcé par une dépendance dont la nicotine est responsable.

Recommandations :

Une aide à l'arrêt du tabac doit être proposée à tout diabétique de type 2 fumeur (Accord professionnel).¹⁶

L'aide à l'arrêt du tabac, proprement dite, reposera en première intention, après l'évaluation de la dépendance envers la nicotine par le test de Fagerström, sur la prescription de substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, inhalateur) aux patients dépendants. La prescription de substituts nicotiques est destinée à prévenir les symptômes du sevrage tabagique.

Le bupropion LP, du fait de ses interactions avec les hypoglycémisants oraux et l'insuline (risque majoré de convulsions) et de l'absence d'étude chez le diabétique, doit rester un médicament de deuxième intention pour prévenir les symptômes du sevrage tabagique (Accord professionnel). La dose maximale prescrite autorisée de bupropion LP chez le diabétique est de 150 mg/jour.

Le recours à une prise en charge spécialisée en centre de tabacologie ou dans un centre traitant les addictions doit être proposé aux patients fortement dépendants et/ou souffrant de coaddictions multiples et/ou présentant un terrain anxio-dépressif (Recommandations de grade B).

¹⁶ En 2001, 14% des diabétiques de type 2 fumaient, et les trois quart d'entre eux (73%) avaient déjà essayé d'arrêter de fumer [source Entred].

Lors de l'arrêt du tabac, il existe un risque important de déséquilibre du diabète lié à la polyphagie réactionnelle et à la modification transitoire de la sensibilité à l'insuline. Le déséquilibre du diabète devra être anticipé et traité (Accord professionnel).
La seule réduction de la consommation de tabac par les substituts nicotiques peut être une alternative chez les patients très dépendants ne pouvant être sevrés (Accord professionnel).

8 TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES COMPLICATIONS DU DIABETE DE TYPE 2

Le patient diabétique « multi-complicqué » est un patient fragile, polymédicamenté et exposé à de nombreux risques :

- risque de complications cardiovasculaires parfois fatales
- risque d'aggravation de la rétinopathie avec mise en jeu du pronostic visuel
- risque d'aggravation de la néphropathie avec nécessité du recours à la dialyse
- risque podologique : les patients porteurs d'une neuropathie sensitive sont exposés au risque de lésions du pied, surtout s'ils présentent aussi des déformations ou une artériopathie.

C'est pourquoi, la prise en charge du diabète « multi-complicqué » nécessite une approche multidisciplinaire impliquant l'ensemble des spécialistes concernés (Accord professionnel).

Les données épidémiologiques montrent en outre :

- qu'un nombre encore trop faible de diabétiques coronariens bénéficient de revascularisation coronaire dont la supériorité a été démontrée ; nombre d'entre eux ne reçoivent pas les médicaments ayant démontré une capacité de prévention secondaire (statine, antiagrégants plaquettaires) et continuent de fumer.
- qu'environ 30% des diabétiques arrivés au stade de l'insuffisance rénale terminale n'ont vu le néphrologue que moins de trois mois avant la mise en dialyse, rendant illusoire le choix éclairé d'une technique d'épuration extrarénale chronique (dialyse péritonéale ou hémodialyse) et la préparation de celle-ci ; ce recours tardif au néphrologue s'associe à une surmortalité dans les premiers mois de la dialyse. Cela suggère aussi que de nombreux diabétiques n'ont pu bénéficier de mesures de néphroprotection destinées à ralentir l'évolutivité de l'IRC et de la prévention de ses complications (anémie par carence en érythropoïétine, hyperparathyroïisme secondaire) et d'une vaccination contre l'hépatite B.
- trop peu de diabétiques multicompliqués sont suivis régulièrement par des ophtalmologistes et bénéficient de soins podologiques réguliers.

L'ensemble de ces données cliniques, épidémiologiques (qui relèvent de causes multiples) et les données d'essais d'intervention dans cette population de malades montrent l'intérêt d'une politique de santé volontariste faisant appel à l'ensemble des professionnels de santé (médecins de soins primaires et secondaires, pharmaciens, infirmières, podologues etc.....) en ville et dans les établissements de santé afin d'améliorer la prise en charge de ces patients. La participation active et l'observance des patients dans ce parcours de soins complexe apparaît aussi essentielle. Le groupe de travail, conscient des limites du document (restreint par le sujet de sa saisine) suggère donc que parmi les actions futures soit établi un document spécifique sur la prise en charge multidisciplinaire du diabétique multicompliqué, couvrant le champ du diagnostic, du suivi, de l'éducation spécifique et des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

8.1 La néphropathie diabétique

Recommandations

Une coordination de la prise en charge entre médecin généraliste, diabétologue et néphrologue est recommandée chez les patients atteints de néphropathie sévère ou évolutive en dépit du traitement (Accord professionnel).

Recommandations :

La surveillance rénale du diabète de type 2 repose sur la recherche d'une microalbuminurie et le dosage de la créatinine (Accord professionnel).¹⁷
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)(Accord professionnel).¹⁸

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

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

Dès le stade de la microalbuminurie, (de 30 à 300 mg/24 h), la normalisation tensionnelle et la réduction du débit urinaire d'albumine reposent sur l'utilisation d'un médicament bloquant le système rénine-angiotensine (soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) soit un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)), si nécessaire associés à d'autres antihypertenseurs dont des diurétiques thiazidiques en premier lieu (Recommandation de grade B).¹⁹

Au stade de la protéinurie²⁰ (définie par une albuminurie > 300 mg/24 h), la normalisation tensionnelle, TA ≤ 125/75 (Grade C) et la réduction de la protéinurie reposent sur une polythérapie comprenant un médicament bloquant le système rénine-angiotensine, (soit un IEC soit un ARA II) et un diurétique (Recommandation de grade A).

- Un arrêt du tabac, qui est un néphrotoxique puissant (Recommandation de grade C).

¹⁷ En 2001, un chiffre de microalbuminurie n'était pourtant disponible que pour un peu plus de la moitié des diabétiques de type 2 (57%) [source Entred].

¹⁸ En 2001, selon la formule de Cockcroft et Gault, le débit de filtration glomérulaire était inférieur à 60 ml/min/1,73m² chez un diabétique de type 2 sur cinq (19%, insuffisance rénale de stades 2, 3 ou 4) et entre 60 et 90 ml/min chez un tiers (35%, stade 1) [source Entred].

¹⁹ En 2001, seulement 58% des diabétiques de type 2 diagnostiqués au stade de microalbuminurie, étaient traités par un IEC ou ARA II [source Entred].

²⁰ En 2001, seulement 63% des diabétiques de type 2 diagnostiqués au stade de macroalbuminurie, étaient traités par un IEC ou ARA II [source Entred].

Recommandations :

Il est rappelé la nécessité d'une surveillance régulière de la créatininémie et de la kaliémie en particulier chez les personnes âgées et lors de l'utilisation d'IEC, d'ARA II et d'antialdostérone (Accord professionnel).

L'éventuel effet néphro-protecteur supplémentaire de l'association IEC-ARAII est en cours d'évaluation ; l'ajout à cette association d'un antialdostérone est à éviter.

8.2 La rétinopathie diabétique

Recommandations :

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

La survenue d'une rétinopathie au cours du diabète de type 2 apparaît associée à un mauvais contrôle glycémique et à l'existence d'une hypertension artérielle.

La prévention de la rétinopathie dans le diabète de type 2 repose sur :

- . Un équilibre glycémique strict (Recommandation de grade A)
- . Un contrôle tensionnel strict (Recommandations de grade A)

Recommandations :

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

En présence d'une rétinopathie constituée, l'obtention progressive d'un bon contrôle glycémique (afin d'éviter l'aggravation de la rétinopathie notamment l'ischémie rétinienne) et d'un contrôle tensionnel strict sont nécessaires afin d'interrompre l'évolution de la rétinopathie, parallèlement à la mise en place de traitements ophtalmologiques spécifiques (Recommandation de grade A). Un contrôle des paramètres lipidiques est recommandé du fait du risque accru de baisse visuelle associé à des taux sériques élevés de cholestérol et de triglycérides (Accord professionnel).

Il n'y a pas d'efficacité démontrée des "protecteurs vasculaires" dans la prévention et le traitement de la rétinopathie diabétique.

Les anti-agrégants plaquettaires et les thrombolytiques n'exercent pas d'effet délétère sur la rétinopathie diabétique y compris proliférative.

8.3 Le patient diabétique vasculaire

Recommandations :

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.

Chez les patients coronariens 4 classes thérapeutiques ont fait la preuve de leur efficacité en prévention secondaire : les bêta-bloquants, les anti-agrégants plaquettaires, les statines et les inhibiteurs des enzymes de conversion. L'arrêt du tabac sera proposé aux patients tabagiques (Accord professionnel).

8.4 Pathologie coronaire

Recommandations :

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 (Recommandation de grade A).

En cas de contre-indication des bêta-bloquants l'alternative est l'utilisation de verapamil ou de diltiazem (Recommandation de grade C).

Par analogie avec la population générale où cette classe médicamenteuse réduit la mortalité et les événements majeurs cardiovasculaires, la prescription d'IEC chez le diabétique de type 2 coronarien est recommandée, en particulier après infarctus du myocarde (Accord professionnel).

Recommandations :

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 (Recommandation de grade A).

Recommandations :

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

En cas d'intolérance et/ou contre indication de l'aspirine ou de nouvel événement cardiovasculaire sous aspirine on utilisera le clopidogrel (Recommandation de grade C) L'association aspirine 75 mg + clopidogrel 75 mg est recommandée chez les patients diabétiques ayant présenté un syndrome coronarien aigu et doit être maintenue au moins 9 mois (Recommandation de grade B)²¹.

Recommandations :

L'administration d'insuline de façon intensive est recommandée durant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde (Recommandation de grade B).

Au décours, un contrôle glycémique strict est recommandé (Recommandation de grade C). Une collaboration cardiologue-diabétologue est recommandée à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde et dans les mois qui suivent cet événement (Accord professionnel).

8.5 Pathologie vasculaire périphérique (membres inférieurs, carotides)

Les bénéfices d'un traitement par antiagrégants plaquettaires observés dans la population générale apparaissent applicables aux diabétiques de type 2.

Recommandations :

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

Au vu de l'étude CAPRIE, l'utilisation du clopidogrel 75 mg/j (dont le coût est très supérieur à celui de l'aspirine) peut être préférée en première intention chez le diabétique de type 2, en cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique (Recommandation de grade B). (cf recommandation d'avril 2006 sur l'AOMI : www.has-sante.fr).

Il n'y a pas d'effet démontré des vasodilatateurs et protecteurs vasculaires. Une aide à l'arrêt du tabac sera proposée aux patients tabagiques (Accord professionnel).

²¹ En 2001, un diabétique de type 2 sur cinq (18%) avait une maladie coronaire avérée. Parmi ces personnes, près de la moitié seulement (48%) avaient bénéficié en 2001 de 3 ou 4 des thérapies aujourd'hui recommandées [bêta-bloquant (ou vérapamil ou diltiazem) et antiagrégant plaquettaire et statine et IEC (ou ARAII)]. En 2003, cette proportion avait déjà augmenté à 54 % [source Entred].

8.6 Dysfonction érectile

Recommandations :

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. (Recommandation de grade A).

Ils n'ont pas fait l'objet d'études comparatives entre eux. En cas d'échec, lorsqu'ils ont été prescrits durablement et selon une démarche bien conduite, ou de contre-indication des inhibiteurs des 5 phosphodiésterases, les médicaments de la dysfonction érectile administrés par voie intra-urétrale ou par voie intra-caverneuse seront proposés après avis urologique (Recommandation de grade B). Le choix de la thérapeutique devra être laissé au patient après information complète sur les avantages et inconvénients des différentes alternatives thérapeutiques (Accord professionnel).

En parallèle seront entrepris, lorsque que nécessaire, la correction d'un hypogonadisme, une psychothérapie de soutien, une rééducation des muscles bulbocaverneux (érections instables et éjaculation prématurée associée) (Accord professionnel).

8.7 La neuropathie périphérique

Celle-ci est traitée dans un référentiel spécifique en préparation à la Haute Autorité de santé (HAS).

8.8 La neuropathie autonome

Elle n'est pas abordée en dehors de la prise en charge de la dysfonction érectile ; certaines complications peuvent nécessiter un traitement médicamenteux spécifique, notamment la gastroparésie diabétique et l'hypotension orthostatique.

9 TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES COMPLICATIONS DU DIABETE DE TYPE 2 : LES PRECAUTIONS POUR L'ANESTHESIE

1 - L'anesthésie locale ne justifie aucune précaution particulière concernant les traitements par anti-diabétiques oraux (Accord professionnel)

.2 - Les facteurs de risques de survenue d'accidents périopératoires chez les diabétiques sont:

- l'existence d'une insuffisance coronaire (risque d'infarctus périopératoire),
- l'existence d'une hypertension artérielle (risque d'instabilité hémodynamique périopératoire)
- l'existence d'une dysautonomie (risque d'hypotension ou de troubles du rythme cardiaque non contrôlés)

- l'existence d'une insuffisance rénale chronique (susceptible de s'aggraver surtout en cas d'hypovolémie périopératoire)
- l'existence d'une gastroparésie (risque de stase gastrique et d'inhalation à l'induction anesthésique)

3 - Chirurgie mineure et actes non chirurgicaux à visée diagnostique ou thérapeutique (endoscopie et radiologie interventionnelles). Il peut s'agir d'anesthésies loco-régionale ou générale.

Recommandations :

Pour les patients sous metformine : le médicament sera arrêté 48 h avant l'intervention et sera réintroduit en l'absence de complications 48 heures après la reprise de l'alimentation.

Ces mesures sont destinées à prévenir la survenue d'une acidose lactique favorisée par une insuffisance rénale aiguë ou une hypoxie aiguë per ou post-opératoires (Accord professionnel). L'équilibre glycémique sera assuré en période opératoire et post-opératoire si nécessaire par de l'insuline ordinaire.

Pour les patients sous sulfamide hypoglycémiant ou sous glinide : deux protocoles sont habituellement réalisés :

- Poursuite du schéma thérapeutique habituel du sulfamide hypoglycémiant ou du glinide associé à une perfusion de sérum glucosé pendant et après l'intervention avec surveillance glycémique rapprochée (Accord professionnel).
- Arrêt de la prise du sulfamide hypoglycémiant ou du glinide et mise en place d'une voie d'abord vasculaire durant et après l'intervention avec surveillance glycémique (risque d'hypoglycémie lié au comprimé de la veille pour les sulfamides hypoglycémiants) (Accord professionnel).

Pour les patients sous inhibiteurs des alphaglucosidases : pas de prise du médicament le matin de l'intervention (Accord professionnel).

Pour les patients sous glitazone : le traitement sera poursuivi (Accord professionnel).

4 - Chirurgie modérée ou majeure

Recommandations :

Le recours à l'insuline ordinaire par voie intraveineuse en perfusion continue ou en bolus et à une substitution glucosée est souvent nécessaire justifiant une hospitalisation au moins la veille de l'intervention.

* Pour les patients sous metformine : le médicament sera arrêté avant l'intervention. La metformine sera réintroduite au minimum 48 heures après l'intervention chirurgicale en l'absence de complications, après la phase aiguë, la

reprise de l'alimentation et la vérification de la créatininémie (Recommandation de grade B).

* Pour les patients sous sulfamide hypoglycémiant ou sous glinide : il convient d'arrêter le sulfamide hypoglycémiant ou le glinide la veille de l'intervention. Leur réintroduction pourra être effectuée lors de la reprise alimentaire (Accord professionnel).

* Pour les patients sous inhibiteurs des alphasglucosidase et sous glitazone : cette médication ne sera réintroduite qu'après retour d'un transit intestinal normal (Accord professionnel).

5 – Choix du type d'anesthésie

Le choix du type d'anesthésie, loco-régionale ou générale, est encore largement débattu. Les données actuelles sont en faveur de l'anesthésie loco-régionale. Les raisons sont un risque accru avec l'anesthésie générale et l'obtention d'un meilleur équilibre métabolique périopératoire chez les patients diabétiques ayant bénéficiés d'une anesthésie loco-régionale.

* Une attention particulière doit être portée à l'installation des malades (points d'appui en particulier talonnier) au cours des interventions chirurgicales (Accord professionnel).

10 PREVENTION DES ACCIDENTS LIES AUX PRODUITS DE CONTRASTES IODES

Afin d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à l'administration de produit de contraste radiologique iodé, il convient :

- de limiter l'indication aux seules explorations où il n'y a pas d'alternative d'imagerie possible (échographie, IRM, scintigraphie)(Accord professionnel).

- d'avoir vérifié l'absence d'insuffisance rénale (dosage de la créatininémie), de déshydratation, de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de myélome (facteurs de risque de survenue d'IRA) (Accord professionnel).

- d'utiliser des produits de contraste radiologiques iodés non ioniques, et iso-osmolaires en cas d'altération de la fonction rénale (créatininémie > 130 µmol et/ou Cockcroft < 60 ml/ min) (Recommandation de grade B).

- d'hydrater et d'alcaliniser correctement les malades avant l'examen et après l'examen (prise d'eau bicarbonatée en ambulatoire ou perfusion de bicarbonate à 14 ‰ chez les malades hospitalisés, sous surveillance de la tolérance en cas d'insuffisance cardiaque).

Un contrôle de la créatininémie à la recherche d'une altération de la fonction rénale est recommandé 24 heures et 48 heures après la réalisation de l'examen.

Recommandations :

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë, déclenchée par les produits de contraste, risque d'entraîner une acidose lactique chez les patients traités par metformine.

En conséquence, il est rappelé la nécessité d'un respect strict du résumé des caractéristiques du produit de l'AMM de la metformine : arrêt du médicament avant ou au moment de l'examen radiologique en cas d'administration de produits de contraste radiologiques iodés. La réintroduction de la metformine sera réalisée en cas de normalité de la fonction rénale (appréciée par la formule de Cockcroft), le troisième jour suivant l'exploration radiologique (Recommandation de grade B).

- Il est rappelé le risque de survenue d'hypoglycémie sévère en cas d'insuffisance rénale aiguë chez les patients traités par hypoglycémifiants oraux, insulinosécréteurs ou insuline.

11 LES PRECAUTIONS A PRENDRE LORS D'UNE CORTICOTHERAPIE

Les corticoïdes ont un effet hyperglycémiant dose-dépendant, réversible et transitoire, qu'ils soient administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou intra-articulaire ; la conduite à tenir dépend du risque de déséquilibre glycémique apprécié par la dose, la durée, le type de corticoïde et la voie d'administration.

Recommandations :

Dans tous les cas, l'instauration d'une autosurveillance glycémique chez les patients qui n'en pratiquent pas et son renforcement chez les autres constituent un préalable indispensable à la mise en route de la corticothérapie.

Lorsque celle-ci n'est pas urgente et est mise en route en ambulatoire, il faut prévoir le temps nécessaire pour l'éducation du patient à l'autosurveillance glycémique.

Dans tous les cas, il faut informer le patient du risque de déséquilibre glycémique induit par la corticothérapie.

11.1 Corticothérapie par voie orale

Chez les patients traités par antidiabétiques oraux, une insulinothérapie temporaire devra être mise en route dans un certain nombre de cas, en tenant compte de l'évolution des glycémies capillaires ; l'insuline est habituellement nécessaire en cas de posologies élevées (≥ 1 mg/kg de prednisone ou prednisolone).

Chez les patients déjà sous insuline, les doses devront être adaptées et habituellement majorées.

Dans tous les cas, il faudra tenir compte du fait que ce sont les glycémies de fin d'après-midi et de début de soirée qui s'élèvent le plus (pour une prise matinale unique de corticoïdes) alors que la glycémie au réveil est peu modifiée.

11.2 Corticothérapie par voie intraveineuse

Elle induit un déséquilibre glycémique rapide et important ; aussi une insulinothérapie fractionnée et souvent par voie intraveineuse doit être mise en route.

11.3 Corticothérapie par voie intramusculaire ou intra articulaire.

Le déséquilibre glycémique est prolongé jusqu'à 6 à 9 semaines.

TABLEAU 5 : LES ANTIDIABETIQUES ORAUX (se reporter au tableau 6 pour les insulinosécréteurs)

	Principe actif	Spécialités	Dosage	Dose/j mini maxi	Nbre prises/jour
Biguanide	metformine*	Glucophage ® Stagid ®	Cp à 500 mg Cp à 850 mg Cp à 1000 mg Cp sécable à 700 mg	500mg-3 000mg	1 à 3
Glitazones	pioglitazone	Actos ®	Cp à 15 mg Cp à 30 mg	15mg-45 mg	1
	rosiglitazone	Avandia ®	Cp à 2mg Cp à 4 mg Cp à 8 mg	2mg-8mg	1-2
Inhibiteurs des alphaglucohydrolases (IAG)	acarbose	Glucor ®	Cp à 50 mg Cp à 100 mg	150-600 mg	3 (avant chaque repas)
	miglitol	Diastabol ®	Cp à 50 Cp à 100 mg	150-300 mg	3 (avant chaque repas)

* Glucophage ® et Stagid ® correspondent à des sels de metformine différents : chlorhydrate pour le premier et embonate pour le second

TABLEAU 6 : INSULINOSECRETEURS : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

Principe actif	Spécialités (hors génériques)	Dosage	Dose/ jour mini/maxi	Nombre prises / jour	Demi-Vie (Heures)	Durée d'action (Heures)	Elimination		Métabolites hépatiques
							Urine	Bile	
Sulfamides de 1ère génération									
Carbutamide	Glucidoral®	cp à 500 mg	250 mg - 1000 mg	2 à 3	45	(50 - 70)	(+)	(-)	inactifs
Sulfamides de 2nde génération									
Glibenclamide (glyburide)	Daonil® Hemi-Daonil® Daonil faible® Miglucan® Euglucan®	cp à 5 mg cp à 2,5 mg cp à 1,25 mg cp à 2,5 mg cp à 5 mg	1,25 - 15 mg	2 à 3	(5 - 10)	> 24 heures	(+)	(+)	modérément actifs
Gliclazide	Diamicron 80® Diamicron LM (LM30) 30®	cp à 80 mg cp à 30 mg	80 mg - 240 mg 30 mg - 120 mg	2 à 3	(8 - 20)	> 24 heures	(+)	(mineure)	inactifs
Glibornuride	Glutril®	cp à 25 mg sécable	12,5 - 75	2 à 3	8?	(probablement > 40 h)	(+)	(-)	?
Glimepiride	Amarel®	cp à 1 mg cp à 2 mg cp à 3 mg cp à 4mg	1 mg - 6 mg	1	(5 - 8)	(probablement > 40 h)	(+)	(+)	modérément actifs (M1)
Glipizide	Glibénèse® Minidiab® Ozidia®	cp à 5 mg sécable cp à 5 mg sécable cp osmotique non sécable à 5 mg et 10 mg	2,5 - 20 mg 2,5 - 20 mg 5 - 20 mg	2 à 3	(2,5 - 4) (2,5 - 4) ?	(12 - 24) (12 - 24) (probablement > 40 h)	(+) (+) (+)	(-) (-) (-)	inactifs inactifs inactifs
Glinides									
Répaglinide	Novonorm ®	cp 0,5 mg cp 1 et 2 mg	0,5 mg - 16 mg	2 à 3 (avant chaque repas)	1h	?	(+)	(-)	inactifs

TABLEAU 7 : ASSOCIATIONS A DOSES FIXES

Avandamet ® (rosiglitazone et metformine)	Cp à 1 mg / 500 mg Cp à 2 mg / 500 mg Cp à 2 mg / 1000 mg Cp à 4 mg / 1000 mg
Glucovance ® (metformine et glibenclamide)	Cp à 500 mg / 2,5 mg Cp à 500 mg / 5 mg