

DIABETE NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Dossier Documentaire Mai 2016

Document établi avec le concours méthodologique de la HAS et conforme à la méthode de la HAS de production des listes de critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles

Groupe de travail :

Dr Claude Magnani coordinateur GQ Basse Normandie

Dr Perrocheau Jean-François, Dr Barrière Marc

PROBLEMATIQUE

Aux regards de l'évaluation de l'HAS sur la stratégie thérapeutique du contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2, il ressort un faible niveau de preuve des données concernant :

1. Le manque de validation de l'HbA1c comme critère d'évaluation dans le diabète de type 2
2. L'effet des différents traitements sur la morbi mortalité du diabète de type 2 (micro angiopathies, événements cardiovasculaires, mortalité liée au diabète) en particulier pour la Metformine.
3. La balance bénéfique/risque des différents traitements anti diabétiques en comparaison directe (en particulier les inhibiteurs de la DPP-4 vs Sulfamides)
4. L'évaluation des thérapeutiques dans les sous-groupes : personnes âgées, patients atteints de comorbidités, femmes enceintes.
5. La mesure de la qualité de vie associée aux hypoglycémies, à la prise de poids, et aux traitements par insuline.
6. La modélisation de l'efficacité des différentes thérapeutiques dont les mesures hygiéno diététiques.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf

PETIT RAPPEL

❖ **DIABETE DE TYPE 2**

Définition :

Le diabète est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie chronique) et regroupe plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline). La définition biologique du diabète de type 2 est une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à 2 reprises.

Physiopathologie

Le diabète de type 2 est une affection métabolique caractérisée par une déficience soit de l'action de l'insuline (insulinorésistance), soit de la sécrétion d'insuline par les cellules endocrines, soit des deux.

Histoire de la maladie :

Classiquement on distingue 3 phases dans l'évolution du diabète de type 2 : ● une phase dite de pré diabète qui se caractérise par des anomalies de la glycorégulation avec une glycémie à jeun supérieure à la normale mais < 1,26 g/l [7,0 mmol/l] ; ● une phase infra clinique asymptomatique, relativement longue (≈ 10 ans), phase pendant laquelle, en dehors de l'hyperglycémie, aucun symptôme ne laisse supposer l'existence de la maladie ; ● une phase clinique avec symptômes et complications chroniques (micro vasculaires et macro vasculaires). Parfois des complications aiguës (coma hyperosmolaire, hypoglycémie, acidose lactique, acidocétose à l'occasion d'une pathologie intercurrente).

Données épidémiologiques :

En 2011, la prévalence du diabète traité a été estimée à 4,7 %, soit plus de 3 millions de personnes. Selon les données de l'étude Entred 2007, 92 % des personnes traitées pour un diabète avaient un diabète de type 2. ¼ La prévalence du diabète augmente avec l'âge et, à âge égal, elle est plus élevée chez l'homme que chez la femme en métropole. ¼ Sur les dix dernières années, le nombre de personnes traitées pour un diabète a augmenté en moyenne de 5 %/an. Par comparaison à la population non diabétique, la mortalité, toutes causes confondues et à âge égal, est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les personnes diabétiques pour les décès liés à une cardiopathie ischémique, une pathologie cérébrovasculaire, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique.

Les causes du diabète :

Il y a toujours les facteurs de prédisposition (gènes, antécédents familiaux, etc.). Bien sûr, le vieillissement de la population, le dépistage précoce et l'amélioration de l'espérance de vie des personnes traitées pour diabète augmentent mécaniquement les chiffres. Mais ce sont surtout des facteurs sociaux et environnementaux (liés à nos modes de vie) qui expliquent cet accroissement constant : surpoids, obésité, manque d'activité physique, sédentarité constituent les principales causes du diabète en France.

Les disparités du diabète :

Nous ne sommes pas tous égaux face au diabète et face aux risques de diabète. Les études confirment des disparités liées à l'âge, au sexe (les hommes sont plus touchés que les femmes), aux conditions sociales ainsi que des disparités géographiques : elles persistent et s'accroissent. Les taux de prévalence les plus élevés en France sont toujours dans les départements d'Outre-mer et dans le nord de la France. La région Aquitaine. Tandis que les régions et les départements de l'ouest de la France métropolitaine ont les taux de prévalence les plus faibles : Bretagne, Pays-de-la-Loire et région Aquitaine.

Diabète et précarité :

Cette disparité géographique n'est pas sans traduire des différences sociales. Plus on est pauvre, plus on est touché par le diabète. Sur un périmètre limité, les chiffres sont sans appel : en Seine-Saint Denis, le taux de prévalence en 2009 était de 5.8%, alors qu'à Paris, il était de 3,2%.

Les inégalités territoriales et socio-économiques réduisent l'efficacité des soins.

❖ DIABETE DE TYPE 1

Il est dû à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans. Cette destruction est elle-même causée par une réaction auto-immune, comme en témoigne la présence d'autoanticorps. Chez les patients atteints de diabète de type 1, des lymphocytes T se mettent à reconnaître des molécules du soi présentes dans les cellules bêta du pancréas, comme s'il s'agissait de molécules d'agents infectieux à éliminer. Les symptômes apparaissent plusieurs mois voire plusieurs années après le début de ces événements, quand plus de 80 % des cellules ont été détruites.

Généralement, des épisodes d'hypoglycémies et/ou une perte importante de poids malgré un bon appétit sont annonciateurs de la maladie. D'autres symptômes sont typiques mais plus discrets : mictions fréquentes et abondantes, soif anormale, fatigue générale intense.

Le diagnostic de la maladie passe par la détection des autoanticorps circulants dans le sang, chez les personnes dont la glycémie est élevée. Cet outil diagnostique permet de distinguer cette forme de diabète des autres, et d'adapter le traitement en conséquence.

Le diabète de type 1 représente environ 10 % des cas de diabètes en France et dans le monde. La moitié des cas se déclare avant l'âge de 20 ans. Actuellement en France, la prévalence du diabète de type 1 est d'environ 13,5 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Ce chiffre varie d'un pays à l'autre, avec en Europe un gradient nord-sud marqué par une prévalence plus importante au Nord. La Finlande est le pays le plus touché avec 65 cas pour 100 000 habitants.

La prévalence de la maladie ne cesse d'augmenter, au rythme de 3 à 4 % par an depuis une vingtaine d'années. Et son apparition est de plus en plus précoce, avec une augmentation importante de la prévalence chez les enfants de moins de 5 ans. Les raisons de ces évolutions sont inexplicables à ce jour, mais les modifications de l'environnement et de son interaction avec le génome sont montrées du doigt : taux d'infections virales, accroissement de l'âge maternel, alimentation, exposition à des toxines...

THERAPEUTIQUE ACTUELLE

❖ DIABETE DE TYPE 2 :

Début 2015, un groupe d'experts, à la demande de l'ADA (l'American Diabetes Association) et de l'EASD (l'European Association for the Study of Diabetes) a publié une version actualisée des recommandations, dans Diabetes Care en janvier et dans Diabetologia en mars.

L'objectif d'un traitement par les antidiabétiques est, en règle générale, d'obtenir un taux d'HbA1c inférieur à 7%. Cet objectif est modulé vers des valeurs plus hautes ou plus basses selon les patients. Pour répondre à ces besoins, l'arsenal thérapeutique se compose de plusieurs familles thérapeutiques :

A. Les biguanides (metformine) :

Dans les recommandations HAS et ANSM de janvier 2013, la metformine reste recommandé en première intention (niveau de preuve B) mais des articles de synthèse récents remettent en cause son intérêt thérapeutique (CNGE 08/03/2016). Les effets indésirables comme la diminution de l'absorption de la vitamine B12 ; l'acidose lactique (exceptionnelle) ; les troubles gastro intestinaux et les contre-indications (IRC ; IHC ; l'alcoolisme ; le diabète de type 1 ; l'allaitement et la grossesse) conduisent à n'utiliser la metformine que pour un ratio bénéfice/risque favorable sur la seule réduction de l'HbA1c (critère favorable) avec une tolérance bien évaluée.

La prescription des sulfamides en cas d'intolérance ; la bithérapie ou trithérapie ne reposent que sur des « avis d'experts »

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf

B. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases :

La prescription de l'Acardose[®] uniquement en cas d'intolérance à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémisants.

Dans les recommandations européennes de 2015 ils ne sont plus cités :

<http://www.rmlg.ulg.ac.be/RMLGFI/show.php>

C. Les sulfamides hypoglycémisants :

Les sulfamides sont utilisés dans le traitement des diabètes non insulino dépendants de l'adulte, non acido-cétosiques et non équilibrés par un régime diététique. L'efficacité hypoglycémisante des sulfamides dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline. Le risque d'hypoglycémie est plus important chez les patients âgés, chez les malades dénutris et les insuffisants rénaux.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint en monothérapie par sulfamide hypoglycémisant (metformine non tolérée ou contre indiquée) l'association est possible avec inhibiteur des alphaglucohydrolases ou des DPP4 (accord d'expert) ou insuline ou analogues du GLP-1 (accord d'expert).

Par ailleurs, l'association de deux sulfamides hypoglycémisants ou d'un sulfamide et d'un glinide est contre-indiquée.

Dénomination des produits commerciaux

	Spécialité	DCI	demi-vie plasmatique	Durée action
sulfamides de 2 ^o génération	Daonil faible [®]	glibenclamide	5-10 h	≥24h
	Hémi-Daonil [®]	glibenclamide	5-10 h	≥24h
	Daonil [®]	glibenclamide	5-10 h	≥24h
	Diamicron [®]	gliclazide	6-12 h	≥24h
	Glibénèse [®] , Minidiab [®]	glipizide	2-4h	< 24h
	Ozidia [®]	glipizide	2-4h	≥24h
	Amarel [®]	glimepiride	5-8h	=24h

D. Les glinides :

Nom commercial Novonorm[®] le répaglinide peut être associé à la metformine en cas de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants (avis d'expert).

Indication d'autorisation de mise sur le marché :

« Le répaglinide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 (Diabète Non Insulinodépendant [DNID]), lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids.

Le répaglinide est aussi indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la

metformine seule. Le traitement doit être débuté conjointement à la poursuite du régime et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas ».

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint par le répaglinide en monothérapie (metformine et sulfamides non tolérés ou contre indiqué) il est recommandé d'introduire l'insuline (avis expert).

E. Les gliptines :

Cinq inhibiteurs de la DPP-4 sont disponibles : la sitagliptine (Januvia®), la vildagliptine (Galvus®), la saxagliptine (Onglyza®), la linagliptine (Trajenta®) et l'alogliptine (Vipidia®).

La polémique à propos des inhibiteurs de la DPP-4 concernait surtout un éventuel risque pancréatique (suspicion d'augmentation de l'incidence des pancréatites aiguës et cancer du pancréas) et cardio vasculaire.

A la demande de la FDA, pour démontrer la sécurité des inhibiteurs de la DPP-4, les différents essais contrôlés ont testé la non-infériorité d'une gliptine par rapport à un placebo. Les trois essais déjà publiés (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS) se sont révélés positifs de ce point de vue et ont démontré la bonne sécurité cardio vasculaire des trois gliptines testées, la saxagliptine, l'alogliptine et la sitagliptine, respectivement.

Mais la balance bénéfices-risques des gliptines reste défavorable et dans le diabète de type 2, quand un médicament est nécessaire en plus des mesures hygiéno-diététiques, mieux vaut écarter les gliptines et choisir des médicaments d'efficacité démontrée sur les complications cliniques du diabète et avec un moindre risque d'effets indésirables.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1277891/en/trajenta

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1774095/fr/vipidia-alogliptine

F. Agonistes du récepteur du GLP-1 :

Les analogues ou agonistes du GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) sont de nouveaux médicaments pour le traitement du diabète de type 2, administrés en injection sous-cutanée. Ils régulent la glycémie en stimulant la sécrétion et la biosynthèse gluco-dépendante d'insuline et en arrêtant la sécrétion de glucagon, retardant ainsi la vidange gastrique et augmentant l'impression de satiété. Ils sont administrés en injection quotidienne - exénatide (Byetta®), liraglutide (Victoza®), lixisénatide (Lyxumia®) – ou en injection hebdomadaire – exénatide à longue durée d'action (Bydureon®), dulaglutide (Trulicity®), albiglutide (Eperzan®).

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13955_VICTOZA_PIC_EI_Avis2_CT13955.pdf

Comme pour les inhibiteurs de la DPP-4, il semble que le risque de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas, un moment suspecté, ait été largement surestimé et les dernières données disponibles avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont rassurantes. La sécurité cardiovasculaire est en train d'être vérifiée dans plusieurs grands essais de prévention cardiovasculaire actuellement en cours et dont les premiers résultats seront bientôt disponibles.

<http://www.rmlg.ulg.ac.be/RMLGFIX/show.php>

L'étude ELIXA première étude de morbidité à évaluer un agoniste du GLP-1, lixisénatide (Lyxumia*, Sanofi) et ainsi à confirmer sa sécurité d'emploi a été présentée en juin 2015.

Quatre autres études de grande taille évaluant l'effet cardiovasculaire d'analogues du GLP-1 sont en cours et donneront des résultats selon les cas en 2016, 2017 ou 2019: LEADER avec le liraglutide, REWIND avec le dulaglutide, EXSCEL avec l'exénatide hebdomadaire et SUSTAIN avec le sémaglutide.

<http://www.cardio-online.fr/Actualites/Actualites/APM-International/La-securite-cardiovasculaire-du-lixisenatide-demontree-dans-l-etude-ELIXA>

Selon les recommandations de prise en charge du diabète de type 2, l'instauration d'un analogue du GLP-1, incluant l'exénatide (principe actif de BYDUREON) est recommandée :

- a. En bithérapie (en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant
- b. En trithérapie (en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant)
 - ✓ Dans les situations particulières où :
 - ✓ L'écart à l'objectif est supérieur à 1% d'HbA1c,
 - ✓ L'IMC ≥ 30 kg/m²
 - ✓ Ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont préoccupants.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13955_VICTOZA_PIC_EI_Avis2_CT13955.pdf

G. L'insuline :

L'insuline n'est pas le traitement idéal du diabète non insulino-dépendant car si elle permet de baisser les glycémies en favorisant le transport et le métabolisme du glucose intramusculaire, elle facilite la prise de poids en stimulant la lipogenèse. L'insulinothérapie est donc contre-indiquée si le déséquilibre du diabète non insulino-dépendant s'accompagne d'une prise de poids témoignant d'une mauvaise observance du traitement hygiéno-diététique.

La prescription sera nécessaire si l'association alimentation équilibrée, activité physique, hypoglycémiant oraux à doses maximales, autocontrôle glycémique ne permet pas d'obtenir les objectifs glycémiques fixés (par exemple : moins de 1,60 g/l à jeun).

De façon quelque peu schématique, on peut dire que le diabète non insulino-dépendant est en réalité l'association de deux maladies :

1. L'insulino-résistance prédominant au niveau du tissu musculaire
2. La carence insulinaire.

L'insulinothérapie traite la deuxième maladie mais elle risque d'aggraver la première.

L'insulinothérapie risque donc d'aggraver le cercle vicieux à la base de la physiopathologie du diabète non insulino-dépendant : insulino-résistance musculaire ==> hyperinsulinisme ==> obésité de type androïde ==> insulino-résistance

H. A noter que les **deux membres de la famille des glitazone (rosiglitazone et pioglitazone)** viennent tous les deux d'être retirés du marché français et qu'il n'existe donc plus de médicament appartenant à ce groupe d'insulinosensibilisants.

❖ DIABETE DE TYPE 1

Le traitement du diabète insulino-dépendant repose sur l'insulinothérapie.

Il est maintenant bien démontré qu'un bon équilibre glycémique (HbA1C < 7 % pour une normale de 4 à 5,6, soit une glycémie moyenne inférieure à 1,50 g/l) permet de prévenir l'apparition des complications sévères de **micro angiopathie** (rétinopathie, glomérulopathie et neuropathie). Pour ce faire, les schémas d'insulinothérapie actuellement proposés visent à reproduire l'insulino-sécrétion physiologique. En effet, le sujet normal présente une insulino-sécrétion basale continue, persistant y compris après plusieurs jours de jeûne, à laquelle viennent s'ajouter des pics insulino-sécrétoires adaptés lors des repas. La plupart des diabétologues ont donc adopté un schéma dit « basal bolus » réalisé :

1. Soit par l'association de bolus d'insuline rapide injectés avant chaque repas (au moins 3 par jour) à une insulinothérapie de base réalisée de façon variable selon les malades et selon les équipes : injection d'insuline semi-retard ou d'insuline retard matin et soir ou seulement le soir.
2. Soit par l'utilisation d'une pompe portable perfusant par voie sous cutanée de l'insuline rapide avec un débit de base continu éventuellement modulé pour couvrir les besoins nocturnes et des bolus à la demande avant les repas.

EDUCATION THERAPEUTIQUE

- + L'éducation thérapeutique (ETP) a pour objectif qu'un patient atteint de maladie chronique puisse prendre en charge sa maladie et son traitement, en prévenant les complications évitables, tout en préservant sa qualité de vie.
- + Elle comprend un ensemble de pratiques visant à permettre au patient **l'acquisition de compétences**, afin de pouvoir prendre en charge de manière active la maladie, les soins et la surveillance, en partenariat avec les soignants. Mais l'éducation thérapeutique est également une aide au **changement de comportement** de soin pour atteindre des **objectifs personnalisés**.
- + L'ETP peut contribuer à améliorer l'observance thérapeutique et à limiter l'inertie clinique, deux problèmes fréquemment rencontrés dans la gestion des maladies chroniques.
- + Nous pouvons par exemple demander à ce patient ce qu'il comprend de sa maladie, ce qu'elle signifie pour lui, comment, selon lui, il est devenu diabétique et comment, toujours selon lui, il pourrait en ressortir... Sur un autre registre, il est également possible d'aller rechercher ce qu'il attend de la relation et comment il envisage son propre rôle.
- + Le travail pédagogique peut se faire en individuel ou en groupe de patients, selon des modalités qui peuvent être extrêmement diverses, allant du dialogue au jeu de rôles et mise au défi, d'une activité programmée en salle à la pratique en extérieur (activité physique, visite de marchés, etc.). L'important étant de valoriser les ressources des patients, ainsi que leurs réussites, plutôt que de mettre l'accent sur les difficultés ou les faux pas.

Les patients obèses, par exemple, ont souvent une musculature bien développée, ce qui peut être valorisé, dans le discours, comme un atout pour une perte de poids, au lieu d'inviter uniquement à diminuer la prise d'aliments. Autre exemple, au lieu de leur rappeler que l'alcool est problématique, les patients retraités ont souvent du temps et peuvent être motivés à apprendre et s'engager dans un projet personnel, ou familial, de santé.

- + Actuellement, la majorité des programmes d'ETP autorisés sont des programmes hospitaliers publics ou privés (84%). Néanmoins dans le contexte de la politique des bassins de santé, la tendance va très certainement s'inverser au profit des soins de proximité, ce qui favorisera les programmes d'ETP sur le maillon de premier recours.
- + Dans l'ensemble des textes officiels, le rôle du médecin traitant est présenté comme primordial dans la mise en place de l'éducation thérapeutique alors qu'en réalité son implication effective reste marginale. Thèse de médecine 2013 Toulouse
- + <http://thesesante.ups-tlse.fr/106/1/2013TOU31039.pdf>
- + Créé en 2012, l'Espace Régional d'Education Thérapeutique (ERET) a pour objet de promouvoir et développer la pratique de l'éducation thérapeutique sur le territoire bas-normand. Une de leurs missions est d'aider le médecin traitant à la coordination éducative du parcours du patient.
<http://www.eretbn.org/>

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Stratégies pour le diabète de type 2 selon les objectifs :

1. OBJECTIFS GLYCEMIQUES

Un objectif d'HbA1c inférieur ou proche de 7 % est raisonnable chez la plupart des adultes.

En effet, cette cible est associée à une diminution des complications cardiovasculaires et, si elle est mise en place rapidement après le diagnostic, elle réduit le risque ultérieur de maladies cardiovasculaires.

Chez les sujets diagnostiqués depuis peu, avec une longue espérance de vie et sans maladie cardiovasculaire, une HbA1c inférieure à 6,5 % peut être souhaitée en l'absence d'hypoglycémie significative ou d'autres effets secondaires notables.

À l'inverse, une HbA1c moins stricte, inférieure à 8 % peut être appropriée chez des patients aux antécédents d'hypoglycémies sévères, présentant une espérance de vie limitée, ayant des complications vasculaires évoluées, une comorbidité grave avérée et ceux ayant une longue durée d'évolution du diabète pour lesquels la cible d'HbA1c est difficile à atteindre, malgré une éducation thérapeutique, auto surveillance glycémique appropriée et des doses efficaces d'hypoglycémiant incluant l'insuline.

L'impact de l'ASG (auto surveillance glycémique) sur le contrôle du diabète est positif, mais faible chez les personnes diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux.

L'impact de l'ASG sur le contrôle glycémique est plus marqué s'il est accompagné par un programme d'éducation thérapeutique, permettant aux patients d'adapter leurs règles hygiéno-diététiques, et aux professionnels de santé d'ajuster les traitements.

Concernant les patients traités par insuline, le bénéfice est légèrement supérieur, mais établi sur peu d'études.

L'ASG peut être indiqué chez :

- + Les patients sous insuline
- + Les patients dont les traitements peuvent induire des hypoglycémies
- + Afin d'évaluer l'efficacité de modifications du style de vie ou des traitements
- + Afin d'évaluer les modifications lors d'infections intercurrentes
- + Afin de s'assurer des sécurités avant certaines activités, en particulier la conduite.

2. OBJECTIFS TENSIONNELS

Ce que nous savons :

- + L'hypertension est le facteur de risque le plus important de la mortalité dans le monde entier et les maladies cardiovasculaires
- + Les personnes atteintes de diabète sucré sont à risque accru de maladies cardiovasculaires et l'hypertension ont souvent concomitant.
- + Le traitement antihypertenseur réduit le risque de maladies cardiovasculaires chez les personnes atteintes de diabète sucré, mais le niveau de pression artérielle optimale a été débattu

Ce que l'étude revue systématique et méta-analyses d'essais contrôlés randomisés paru en 2016 dans le BMJ montre :

- + Chez les personnes souffrant de diabète sucré avec une pression artérielle systolique supérieure à 140 mm Hg, un traitement antihypertenseur est associé à une diminution du risque de mortalité et de maladies cardio-vasculaires.
- + Chez les personnes souffrant de diabète sucré avec une pression artérielle systolique inférieure à 140 mm Hg, un traitement antihypertenseur est associé à un risque accru de mortalité cardiovasculaire.

<http://www.bmj.com/content/352/bmj.i717>

L'étude SPRINT (Novembre 2015) montre qu'une intensification du traitement antihypertenseur chez les patients à risque cardiovasculaire augmenté entraîne une réduction des risques cardiovasculaires et de décès significatif.

Rappelons aussi qu'après 80 ans, les bénéfices du traitement antihypertenseur et de l'atteinte d'une PAS inférieure à 150 mm Hg sont à pondérer.

3. OBJECTIFS LIPIDIQUES :

● LDL-cholestérol

- + L'objectif de LDL-cholestérol < 1,9 g/l est réservé au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvus de micro angiopathie (sans signe de rétinopathie et sans micro albuminurie) 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 un facteur de risque additionnel.
- + L'objectif est d'obtenir un 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.
- + L'objectif est d'obtenir un LDL-cholestérol < 1 g/l chez les patients en prévention secondaire ou à risque équivalent.

Afin d'atteindre ces objectifs, il est recommandé d'intensifier le traitement du diabète, de recourir à un régime restreint en graisses d'origine animale et si nécessaire de prescrire un hypolipidémiant (statine).

- **Hypertriglycéridémie exclusive (LDL-cholestérol < 1 g/l et TG > 2 g/l) et HDL cholestérol < 0,4 g/l, ou hypertriglycéridémie importante (TG > 4 g/l)**

Il est recommandé d'intensifier le traitement du diabète, de recourir à un régime restreint en graisses d'origine animale et si nécessaire de prescrire un hypolipidémiant (l'utilisation d'un fibrate apparaît rationnelle).

Stratégies pour le diabète de type 2 ; selon l'âge :

Dans les recommandations émises en 2013 sur la « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 », la HAS consacre un chapitre aux sujets de 75 ans ou plus. Elle distingue elle aussi 3 catégories de patients.

- I. Les personnes dites « vigoureuses » : en bon état de santé, indépendantes et bien intégrées socialement, c'est-à-dire autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel qui sont assimilables aux adultes plus jeunes. Chez ces personnes, les cibles thérapeutiques sont les mêmes que chez les sujets plus jeunes.
- II. Les personnes dites « fragiles » : à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades. Elles sont décrites comme une population vulnérable, avec des limitations fonctionnelles motrices et cognitives et une baisse des capacités d'adaptation. Chez ces personnes, une cible d'HbA1c < 8 % est recommandée.
- III. Enfin, les personnes dites « malades » : dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une poly pathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social. Chez ces personnes, la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire) et les hypoglycémies ; des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/l et/ou un taux d'HbA1c < 9 % sont recommandés.

Diabète de l'enfant

Depuis peu, de plus en plus de cas de diabète de type 2 sont enregistrés chez des enfants et des adolescents. À tel point que dans certaines parties du monde, le diabète de type 2 est devenu le principal type de diabète de l'enfance. Il est largement admis que l'augmentation mondiale de l'obésité et de l'inactivité physique chez les enfants jouent un rôle crucial en la matière. Une alimentation et des modes de vie sains constituent une défense efficace contre cette maladie (rapport OMS 4 avril 2016)

L'inversion du diabète de type 2 chez les enfants est possible par le dépistage précoce des enfants obèses, le diagnostic précoce, un traitement approprié et la modification du mode de vie.

NOUVEAUTES THERAPEUTIQUES

Le vaccin BCG est bien connu des médecins et déjà utilisé avec efficacité pour d'autres maladies : vaccin pour la tuberculose et traitement pour le cancer de la vessie. Ce vaccin a pour effet d'augmenter la production d'une substance dans le corps : la TNF (pour Tumor necrosis factor). Cette substance neutralise l'action des anticorps lymphocytes T qui attaquent les cellules du pancréas produisant l'insuline. Ce sont ces anticorps qui, par leur action destructrice, entraînent l'apparition du diabète de type 1. Avec l'injection de ce vaccin, les scientifiques espèrent limiter la destruction des cellules du pancréas et permettre à terme le retour à une production d'insuline suffisante dans le corps : Source : *Le quotidien du medecin.fr, Le vaccin BCG entame une phase 2 dans le diabète de type 1, 8/06/2015*

La chirurgie bariatrique corrige le diabète avant même la perte de poids.

La chirurgie n'a pas qu'un simple effet sur la prise alimentaire mais modifie également le métabolisme de l'intestin

A la suite du bypass, l'intestin nouvellement remodelé du patient se met à consommer des quantités très importantes de glucose. Il détourne le glucose alimentaire et sanguin pour sa propre consommation contribuant à l'amélioration rapide de la glycémie et la disparition du diabète.

L'opération par gastrectomie, quant à elle, n'influe pas sur la taille de l'intestin mais agit aussi sur son fonctionnement cellulaire. L'absorption du glucose alimentaire par les cellules intestinales devient moins importante. En revanche, le nombre de cellules sécrétant le peptide GLP-1 augmente considérablement et agit sur le pancréas pour augmenter sa production d'insuline.

Les inhibiteurs du transporteur Sodium/Glucose de type 2 (SGL T2)

Ils sont représentés par la Dapagliflozine (Forxiga 10mg[®]), la Canagliflozine (Ivocana 100 et 300 mg[®]) et l'Empagliflozine (Jardiance 10 mg[®]).

Contrairement aux conclusions des auteurs, les méta-analyses n'apportent aucune information pertinente nouvelle pour le clinicien en charge de patients diabétiques de type 2 et n'abordent pas la balance bénéfices-risques. On est en droit de continuer à s'interroger sur la pertinence de la prescription des molécules de type gliflozines :

<http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/435>

Les SMR sont modestes et ils ne sont pris en charge qu'en trithérapie.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13512_INVOKANA_PIC_INS_Avis2PostAudition_CT13512.pdf

L'essai de non infériorité EMPA-REG9 (avec un nouvel antidiabétique inhibiteur de la SGLT2 *versus* placebo) récemment publié montre des résultats encourageants. Il conclut à une réduction absolue de 2,2 % de la mortalité cardiovasculaire et de 2,6 % de la mortalité totale à 3 ans. Dans cet essai, la réduction de la mortalité n'est pas attribuable à la différence modeste d'HbA1c observée entre les groupes (0,4%), ce qui confirme que l'HbA1c n'est pas un objectif thérapeutique pertinent.

CONCLUSION

Nous pouvons faire référence au communiqué de presse du conseil scientifique du collège national des généralistes enseignants.

Le CNGE :

- A. Rappelle qu'aucun antidiabétique (y compris l'insuline), ni aucune stratégie médicamenteuse visant à réduire l'HbA1c, n'a montré un rapport bénéfice/risque favorable sur la diminution des complications cliniques du DT2 (sauf peut-être sur les infarctus du myocarde non fatals, mais aux prix d'hypoglycémies sévères). Les antidiabétiques restent utiles pour éviter les complications métaboliques aiguës et pour améliorer le confort du patient selon les symptômes liés à l'hyperglycémie.
- B. Considère que les essais de non infériorité des nouveaux antidiabétiques versus placebo n'ont pas d'intérêt pour la pratique clinique, même s'ils sont informatifs pour la santé publique en termes de sécurité d'emploi à court terme. Ces médicaments sans bénéfice clinique démontré ont des effets indésirables parfois graves, ce qui leur alloue ipso facto un ratio bénéfice/risque défavorable.
- C. Réaffirme que les statines et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont un haut niveau de preuve en termes de réduction de la morbidité des patients DT2, et sont à privilégier pour traiter les patients DT2 à haut risque cardiovasculaire.

Il est donc important de disposer d'essais thérapeutiques de qualité basés sur des critères cliniques importants pour les patients et non sur la réduction de l'HbA1c. L'intérêt des patients doit être privilégié, même s'il remet en cause le dogme de la diminution de l'HbA1c dont le rapport bénéfice/risque n'est toujours pas évalué sur ces critères.

N'oubliant pas l'importance de l'éducation thérapeutique, je rappelle cette phrase du Pr André Grimaldi : « on ne peut pas proposer à quelqu'un, pour son bien futur, des contraintes thérapeutiques qui menacent de dépression sa vie présente »

BIBLIOGRAPHIE

1. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2 clics_diabete_060215.pdf
2. <http://www.afd.asso.fr/diabete/complications>
3. <http://www.ameli-sante.fr/diabete-de-type-1/definition-causes.html>
4. <http://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/types-de-diabete/le-diabete-de-type-1>
5. <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-1-did>
6. <http://www.afd.asso.fr/actualites/diabete-de-type-1-un-petit-pas-dans-la-recherche-d-un-traitement-006276>
7. http://cngc.fr/media/docs/cngc_site/cngc/CP_CS_CNGE_-_Mars2016-Medicaments_du_diabete_de_type_2.pdf

8. <http://www.bmj.com/content/352/bmj.h6748>
9. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
10. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf
11. http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap18-Antidiabetiques2013v.pdf
12. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabete/POLY.Chp.14.5.html>
13. <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid>
14. <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/vers-une-nouvelle-approche-therapeutique-contre-le-diabete>
15. <http://www.diabete.gc.ca/medias/upload/files/Comprendre%20le%20diab%C3%A8te%20et%20ses%20options%20de%20traitementv2web.pdf>
16. <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item17/site/html/cours.pdf>
17. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/trajeta_20062012_avis_ct11905.pdf
18. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/435>
19. <http://www.rmlg.ulg.ac.be/RMLGFIX/show.php>
20. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13955_VICTOZA_PIC_EI_Avis2_CT13955.pdf
21. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13512_INVOKANA_PIC_INS_Avis2PostAudition_CT13512.pdf
22. <http://www.rmlg.ulg.ac.be/RMLGFIX/show.php>
23. <http://www.revmed.ch/rms/2015/RMS-N-467/Guerison-du-diabete-de-type-2-et-education-therapeutique>
24. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/a_2015_0078_glp1.pdf
25. <http://www.rmlg.ulg.ac.be/RMLGFIX/show.php>
26. <http://www.bmj.com/content/352/bmj.i717>
27. https://www.vidal.fr/actualites/19431/diabete_de_type_2_trop_abaisser_la_tension_arterielle_augmenterait_le_risque_cardiovasculaire/
28. https://www.vidal.fr/actualites/18567/traitement_de_l_hta_chez_les_patients_a_risque_augmente_l_etude_sprint_pourrait_changer_la_donne/
29. http://www.esculape.com/has/dnid_has2006_trt.html

REFERENCES

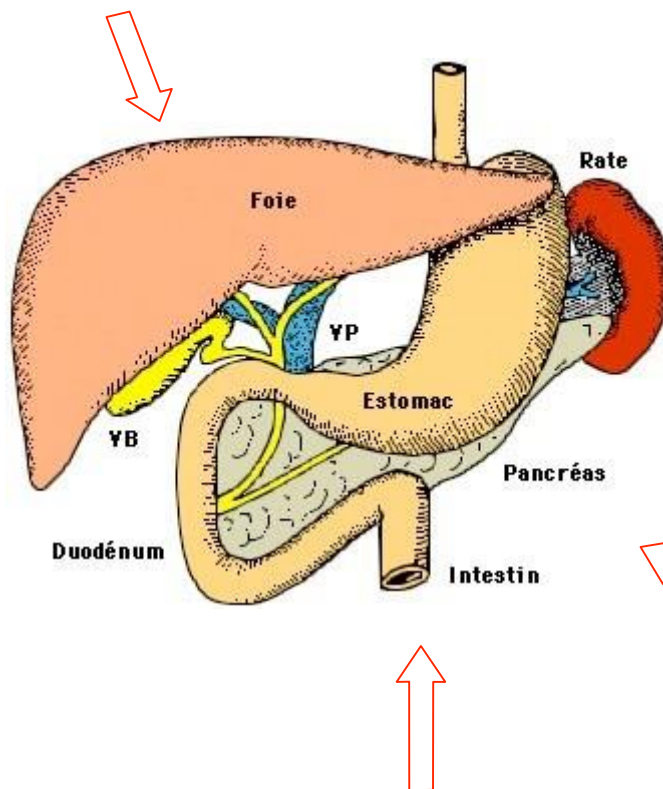
1. Bousageon R, Pouchain D, Renard V. Antidiabetic drugs in type 2 diabetes: reappraising the benefit/risk balance. *exercer* 2014;115:238-43.
2. Bousageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as first line treatment for type 2 diabetes: are we sure? *BMJ* 2016;352:h6748 doi: 10.1136/bmj.h6748.
3. Bousageon R, Gueyffier F, Cornu C. Effects of pharmacological treatments on micro and macrovascular complications of type 2 diabetes: what is the level of evidence? *DiabetesMetab* 2014;40:169-75.

4. COMMUNIQUE DE PRESSE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS : Médicaments du diabète de type 2 : le traitement centré sur l'HBA1c encore remis en cause par les récentes données de la science Montreuil, le 08/03/2016
5. Diabetologia : « un enfant en bas âge avec un diabète de type 2 » ScienceDaily.ScienceDaily, le 16 Septembre 2015.
6. La place de l'éducation thérapeutique dans le traitement des maladies chroniques / André Grimaldi
7. Effet d'un traitement antihypertenseur à différents niveaux de pression artérielle chez les patients atteints de diabète sucré : revue systématique et méta-analyses
 BMJ 2016 ; 352 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i717> (Publication 25 Février 2016)
 Citer ceci comme : BMJ 2016 ; 352 : i717

La cible des ADO utilisés en thérapeutique

Diminution de la production hépatique du glucose : **biguanides**

Augmentation de l'utilisation périphérique du glucose :
Biguanides



Stimulation de la sécrétion de l'insuline par les cellules β du pancréas :
Glinides et sulfamides hypoglycémiantes, gliptines, exémétide, liraglutide

Réduction de l'absorption intestinale du glucose :
Inhibiteurs des alpha-glucosidases