Une démarche au service de la santé

GROUPES QUALITÉ

DNID : nouvelles recommandations, nouvelles pratiques ?

DOSSIER DOCUMENTAIRE

Mars 2015

Groupe de travail : document provisoire réalisé par le Dr LEQUEUX

Groupe de lecture : Animateurs « Groupe Qualité » Pays de la Loire

PROBLEMATIQUE :

En 2009, 2,7 millions de personnes étaient traitées pour un diabète de type 2, soit une prévalence de 4,6% de la population française. L'âge moyen était de 65,1 ans *(Synthèse épidémiologique sur le diabète, InVS novembre 2010).*

Le coût du traitement : 6,7 milliards d'euros en 2010 dont les deux tiers sont liés au traitement des complications *(Rapport charges et produits de l'assurance maladie 2013).* 81% des diabétiques sont sous traitement médicamenteux (antidiabétiques oraux et insuline). Montant remboursé en 2009 : 717 millions d'euros *(Points de repères assurance maladie 2010).*

Le diabète de type 2 multiplie par 2 à 3 la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Plus de 35 % des malades souffrent d'une rétinopathie après 20 ans d'évolution. L'insuffisance rénale est fréquente : le diabète est la première cause de mise en dialyse en France.

Depuis quelques années, l'arsenal thérapeutique s'est élargi avec l'avènement de nouvelles classes thérapeutiques comme les inhibiteurs des DPP4 et les analogues du GLP-1 tandis que d'autres classes sont à venir comme celle des gliflozines.

Avant d'envisager leur utilisation, il est nécessaire de s'appuyer sur des recommandations qui assurent à chaque patient de bénéficier de la stratégie médicamenteuse la moins iatrogène possible

Des nouvelles recommandations ont été publiées par la HAS en mars 2013. Elles succèdent aux recommandations européennes (EASD) et américaines (ADA) sur la « prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient », traduites et diffusées par la Société Francophone du Diabète (SFD).

Faut-il repenser nos stratégies thérapeutiques à la lumière celles-ci ?

- Quelle cible d'HbA1C atteindre pour conserver un rapport bénéfice/risque favorable pour ce patient ?

- Avec quelles molécules ? Quel est le niveau de preuve ?

- Quels sont les autres facteurs de risque à prendre en compte (TA, LDL…) dans la prise en charge de ces patients ?

LES SOURCES DOCUMENTAIRES

1. Faut-il encore doser l'hémoglobine glyquée? Bibliomed 772.2015 ;
2. JP.Vallée. Insuline et diabète de type 2 : preuves indigentes, risques certains. Médecine ;10,2, Février 2014 ;
3. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. ACCORD Blood Sugar Treatment Strategy Announcement. 2010 ;
4. Boussageon R. Traitement pharmacologique du diabète de type 2. Aux sociétés scientifiques de médecine générale d'exiger des études de bonne qualité méthodologique. Médecine. 2012;8(7):292-4.
5. Nicolas Pogorzalek et col. Diabète et FO. Médecine 2006
6. Boussageon R,Gueyffier F.Diabète de type 2.Est-il factuel de viser des « cibles thérapeutiques » ? Médecine 2014;10(1);13-5.
7. Institut de veille sanitaire. Prévalence et incidence du diabète. Données épidémiologiques. 2012. http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/ Prevalence-et-incidence-du-diabete
8. Traiter les patients âgés diabétiques de type 2 : les bénéfices en valent-ils les risques ? Exercer. décembre 2014.
9. Patients diabétiques de type 2, recommandation et données actuelles de la science. Que faire en pratique ? Communiqué de presse CNGE.nov.2013.
10. JP.Vallée. Prévenir le risque cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 : prescrire des IEC, pas des sartan. Médecine;10, 5, Mai 2014.
11. Boussageon R, Gueyffier F. Traitements pharmacologiques des patients atteints de diabète de type 2.Pour quels bénéfices cliniques ? Médecine fev.2014.
12. Boussageon R. Efficacité clinique des antidiabétiques chez les patients diabétiques de type 2. Où est l'« Evidence Based Medicine » ? Médecine 2013
13. Vallée JP. Insuline et diabète de type 2 : preuves indigentes, risques certains. Médecine.10 ;2, Février 2014.
14. D. Pouchain, JP. Lebeau, C. Berkhout, JY. Le Reste, A. Moreau, F. Wilmart. Les objectifs préconisés dans la recommandation française sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 sont-ils encore d'actualité ? Exercer 2010;94:147-56.
15. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, Recommandation de bonne pratique, HAS-ANSM, janvier 2013.
16. HAS. Guide ALD 8 Diabète de type 1 et 2. Juin 2012.
17. HAS. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète.Octobre 2014
18. « Prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 : une stratégie centrée sur le patient », American Diabetes Association (ADA) et European Association for the Study of Diabetes (EASD), traduction de la Société francophone du diabète (SFD), 2012.
19. S. Ardigo, L. Perrenoud, J. Philippe. Diabète de la personne âgée: une prise en charge sur mesure. Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 1192-9.
20. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. Diabetes Care. 2013;36 Supp 1:S11-S66.
21. NICE. Type 2 Diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care. 2008.

SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS
Les principaux messages

Quelle cible d'HbA1C atteindre pour conserver un rapport bénéfice/risque favorable ?

Elle est toujours centrée sur le contrôle de la glycémie (mesurée par l'HbA1c), qui est le marqueur le plus accessible, mais elle rappelle que **la baisse de la glycémie n'est pas le seul objectif thérapeutique.**

Les valeurs cibles pour l'HBA1c proposées dans ces recommandations, sont plus réalistes que dans les précédentes recommandations et intègrent les résultats des publications récentes.

Des cibles d'HbA1c plus strictes (6,0 à 6,5 %) peuvent être envisagées chez certains patients (diabète récent, longue espérance de vie, pas de maladie cardiovasculaire significative) si cette cible peut être atteinte sans hypoglycémie significative ou tout autre effet indésirable du traitement.

A l'inverse, des objectifs d'HbA1c moins stricts (7,5 à 8 %) ou même plus élevés sont appropriés pour des patients avec des antécédents d'hypoglycémie sévère, une espérance de vie limitée, d'importantes comorbidités et chez ceux dont la cible est difficile à obtenir malgré une éducation intensive, des conseils répétés et des doses efficaces de plusieurs agents anti-hyperglycémiants, y compris l'insuline.

Il est important **d'individualiser les cibles thérapeutiques en fonction du rapport bénéfices/risques** de chaque patient. Les éléments qui peuvent guider le clinicien dans le choix d'une cible d'HbA1c pour un patient particulier sont résumés dans le tableau 1.

Les souhaits et les capacités du patient doivent aussi être pris en compte, puisque l'obtention de n'importe quel niveau de glycémie nécessite participation active et implication. Tout objectif devrait être le reflet d'un accord entre patient et clinicien.

En revanche, il n'est pas démontré que la surveillance uniforme de l'HBA1c 4 fois/an pour tous les patients soit utile.

De même, utiliser le pourcentage de patients diabétiques qui atteignent une HbA1c < 7 % comme indicateur qualité, n'est pas cohérent avec l'accent porté sur l'individualisation des objectifs thérapeutiques.

Les études d'intervention (ADVANCE, ACCORD, VADT) ont montré qu'un abaissement inférieur à 7% est source d'une augmentation de la mortalité toutes causes confondues.

Les données d'une étude de cohorte de 5 000 patients diabétiques de type 2 traités au Royaume Uni suivis pendant 20 ans ont été analysées pour estimer le bénéfice/risque des traitements antidiabétiques sur la prévention des complications rénales, ophtalmologiques et cardiaques ainsi que sur la qualité de vie. Selon les auteurs, un patient diabétique de type 2 commençant un traitement à 45 ans, la réduction de son HbA1c de 1 % pourrait lui faire

gagner 10 mois de vie en bonne santé. Un patient diagnostiqué à 75 ans pourrait gagner 3 semaines de vie en bonne santé

Tableau 1 (recommandation HAS 2013)

Profil du patient	HbA1c cible	
Cas général	La plupart des DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué avec espérance de vie > 15 ans et sans ATCD CV	≤ 6,5 %
	DT2 Avec comorbidités grave ou espérance de vie < 5 ans Ou avec complications macrovasculaires évoluées Ou avec longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) avec une cible d'HbA1c < 7 % non atteignable ou hypoglycémies sévères	≤ 8 %
DT2 personne âgée	« vigoureuse » avec bonne espérance de vie	≤ 7 %
	« fragile » à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	« malade » dépendante, polypathologique avec handicap et isolement social	< 9 % Et/ou glycémie capillaire préprandiale entre 1-2 g/L
DT2 et ATCD CV	ATCD de complications macrovasculaires considérées comme non évoluées	≤ 7 %
	ATCD de complications macrovasculaires considérées comme évoluées : – IDM et IC (tronc commun, tritronculaire ou IVA proximale, ou polyartérielle > 2 territoires symptomatiques), – AOMI symptomatique, – AVC < 6 mois	≤ 8 %
	DT2 et Insuffisance rénale	IRC modérée stade 3 ≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale stade 4 et 5	≤ 8 %
Patiente enceinte ou voulant l'être	Avant d'envisager une grossesse	< 6,5 %
	Pendant la grossesse	< 6,5 %

Quelle stratégie thérapeutique proposer à nos patients ?

Les objectifs du contrôle de la glycémie sont d'éviter les symptômes aigus de l'hyperglycémie, d'éviter l'instabilité de la glycémie dans le temps, et de prévenir ou retarder le développement des complications diabétiques sans modifier la qualité de la vie. Les données sont incomplètes pour savoir si tel ou tel médicament a cette capacité ; une réponse à ces questions nécessite des essais cliniques à grande échelle, à long terme qui ne sont pas disponibles pour la majorité de ces médicaments.

Les effets sur des critères intermédiaires de contrôle de la glycémie (par exemple l'HbA1c) reflètent généralement des changements dans la probabilité de développer des complications micro vasculaires, mais pas forcément cardiovasculaires.

La stratégie optimale de traitement du diabète de type 2 reste en débat. En 2014, il n'existe toujours aucune preuve issue des essais randomisés en double-aveugle de l'efficacité des traitements pharmacologique des patients diabétiques de type 2 sur des critères cliniques, tels que la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

Les résultats des dernières méta-analyses publiées remettent en cause l'efficacité des traitements médicamenteux hypoglycémiants à diminuer les complications vasculaires du diabète ainsi que leur innocuité. :

Il n'y a pas d'essais cliniques comparant diverses stratégies de prise en charge des patients ;
La grande majorité (54 des 58) recommandations émises sont exclusivement basées sur des opinions d'expert.
La plupart des schémas thérapeutiques hypoglycémiants recommandés ont une balance bénéfice/risque dénuée de preuves scientifiques en termes de réduction de la morbimortalité cardiovasculaire.

Vers une nouvelle prise en charge moins normative !

Les mesures hygiéno-diététiques restent la pierre angulaire du traitement. C'est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique et leur application doit être poursuivie et réévaluée tout au long de la prise en charge.

L'éducation thérapeutique est indispensable à la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Au moment du diagnostic, pour un patient dont l'HbA1c est proche de l'objectif recommandé, le médecin doit laisser sa chance a une modification du style de vie pendant une période de trois à six mois avant de se lancer dans une thérapeutique médicamenteuse.

Traitement médicamenteux initial

La metformine reste préconisée en première intention, dans toutes les recommandations (HAS/ADA/EASD/SFD) sauf contre-indication (DFG < 30 mL/min) ou intolérance. C'est le seul médicament à avoir fait la preuve, en monothérapie, d'une réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le diabète de type 2 (essai UKPDS. Lancet,1998).

Les patients avec une HbA1c élevée (> 9 %) ont peu de chances d'atteindre un résultat proche de la normale avec une monothérapie. Aussi, il peut être justifié de commencer directement par une combinaison de deux agents autres que l'insuline ou avec l'insuline en cas de symptômes d'hyperglycémie significatifs et/ou avec des glycémies > 3,00-3,50 g/L ou des taux d'HbA1c > 10-12 %.

Si on ne peut pas utiliser la metformine, on peut choisir :

- un sulfamide hypoglycémiant
- ou un glinide
- ou un inhibiteur du DPP-4 (si aucun autre traitement oral ne peut être proposé et après avis d'un diabétologue).

Passage à la bithérapie

Lorsque la monothérapie seule ne permet pas d'obtenir ou de maintenir une HbA1c dans les cibles au-delà de trois mois.
En raison du peu d'essais disponibles ayant comparé leur efficacité sur le long terme, on ne peut pas formuler de recommandations uniformes sur le meilleur médicament à ajouter à la metformine. Aussi, avantages et désavantages de chaque médicament particulier devraient être considérés pour chaque patient (voir tableau HAS 2013 – annexe 1 et le tableau ADA/EASD/SFD – annexe 2).

Pour la recommandation HAS :

- la bithérapie de référence associe metformine et sulfamides hypoglycémiants. ;

- le repaglinide (Novonorm®) apparaît dans l'algorithme et il est souligné sa demi-vie courte, son intérêt en association à la metformine ou dans l'insuffisance rénale.
- les inhibiteurs des alpha-glucosidases Acarbose (Glucor®), Miglitol (Diastabol®) sont à nouveau positionnés en bithérapie avec la metformine, surtout chez les patients ou le risque d'hypoglycémie est important.
- les analogues du GLP-1 Exenatide (Byetta®) et liraglutide (Victoza®) sont préconisés avec metformine ou sulfamides hypoglycémiants, en cas de déséquilibre glycémique important et d'obésité
- les inhibiteurs des DPP4 Sitagliptine (Januvia® ou Xelevia®), vildagliptine (Galvus®), saxagliptine (Onglyza®) sont utilisables avec la metformine et/ou les sulfamides hypoglycémiants. Leur association avec l'insuline n'est pas recommandée.

Les recommandations de l'ADA/EASD/SFD :
- il n'y a pas de choix préférentiel entre les différentes classes thérapeutiques. Toutes les associations avec la Metformine sont sur le même plan en nuançant un peu en fonction du poids et du risque d'hypoglycémie.
- le répaglinide et les inhibiteurs des alpha-glucosidases ne figurent pas dans leur arbre décisionnel.

Passage à la trithérapie

Augmenter le nombre de médicaments augmente le risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses et impacte négativement l'observance du patient. Le rationnel, les avantages et les effets secondaires de chaque nouveau médicament doivent être discutés avec le patient.

En matière de trithérapie, un élément de décision essentiel est bien sûr l'utilisation d'agents aux mécanismes d'action complémentaires.

Les inhibiteurs des DPP4 peuvent être associés avec tous les ADO et l'insuline

Les analogues du GLP-1 peuvent être utilisés en trithérapie avec metformine, sulfamides hypoglycémiants, inhibiteurs des DPP4 alors qu'ils ne sont pas positionnés en association à l'insuline en dépit d'une AMM obtenue.

La réponse la plus efficace à ce stade est le **passage à l'insuline**, en particulier lorsque le degré d'hyperglycémie (HbA1c > 8,5 %) rend improbable l'efficacité d'une autre thérapeutique.

La metformine est souvent maintenue quand on introduit de l'insuline basale.
On peut poursuivre un insulino-sécréteur avec l'insuline basale. En revanche, ils ne sont plus indiqués une fois les insulines rapides introduites.

La stratégie la plus pratique comporte une seule injection d'insuline basale (titration sur la glycémie à jeun, en fonction des objectifs fixés), débutée à des doses faibles (0,1 à 0,2 u/kg/j), mais des doses plus importantes (de 0,3 à 0,4 u/kg/j) sont raisonnables d'emblée chez les patients présentant des hyperglycémies marquées.

La HAS propose de commencer par une injection d'insuline NPH le soir ou d'analogues lents (en cas d'hypoglycémies nocturnes) ; L'ADA/EASD recommande les analogues lents (Lantus® ; Levemir®)

L'option de l'introduction d'une insuline rapide avant un ou plusieurs repas peut être envisagée quand :

- la glycémie post-prandiale devient > 1,80 g/L. Cette option est suggérée en particulier lorsque la glycémie à jeun est à l'objectif, mais que l'HbA1c reste très élevée après trois à six mois de titration d'insuline basale.
- en cas d'hypoglycémies nocturnes ou à distance des repas lorsqu'on augmente l'insuline basale. Dans ce cas, la dose d'insuline doit être diminuée en même temps que l'introduction d'une insuline prandiale.

Une seconde méthode, repose sur les insulines pré-mélangées, administrées deux fois par jour, avant les repas, mais au prix d'un risque d'hypoglycémie supérieur. Autre inconvénient, l'impossibilité de titrer séparément insuline d'action rapide et insuline d'action lente dans ces associations.

Autre solution, une dose fixe d'insuline de durée d'action intermédiaire (NPH) et une dose variable d'insuline d'action rapide, ce qui autorise plus de souplesse.

Les messages à retenir des essais comparant les différents schémas d'insulinothérapie :

- N'importe quelle insuline permet d'abaisser la glycémie et l'HbA1c.
- Cela nécessite une éducation thérapeutique, une autosurveillance glycémique ;
- Toutes les insulines sont associées à un risque de prise de poids ;
- Plus les doses d'insuline sont fortes et plus la titration est agressive, plus le risque d'hypoglycémie est important.
- Les bénéfices réels en termes de glycémie des associations « basale-bolus » d'insulinothérapie, sont généralement modestes.

Le Conseil Scientifique du CNGE recommande dans un communiqué de presse (nov.2013) :

- « d'utiliser les médicaments antidiabétiques dont les risques sont connus et maîtrisables : metformine en 1ère intention, sulfamides/glinides/acarbose en 2e ou 3e ligne même si leur efficacité n'est pas démontrée en termes de morbimortalité ; l'insulinothérapie peut parfois être utilisée au cas par cas avec des patients ayant compris l'utilité d'une diététique adaptée.

- de ne pas prescrire les médicaments de la voie des incrétines (inhibiteurs de la DPP-4 et analogues du GLP-1) tant que leur efficacité et leur sécurité d'emploi ne sont pas connues. Les patients ne doivent pas être exposés aux effets indésirables potentiellement graves de principes actifs insuffisamment évalués, alors que des signaux de pharmacovigilance incitent à la prudence. »

DNID et sujet âgé : ATTENTION !

Chez les sujets âgés, les antidiabétiques doivent être utilisés avec prudence. Les contre-indications, les interactions médicamenteuses, seront recherchées. La surveillance rénale est constante. Les patients âgés sont aussi plus à risque d'hypoglycémies responsables de chutes et fractures mais aussi des décompensations catastrophiques d'un état cardiovasculaire et rénal précaire, du risque d'interactions médicamenteuses.

L'intensification du traitement hypoglycémiant n'a dans la plupart des cas qu'un avantage modeste, dont l'ampleur est à mettre en balance avec le fardeau ressenti du traitement par les patients ; chez les plus âgés (après 75 ans), les effets adverses d'un traitement même minime excèdent ses bénéfices.
Viser un taux d'HbA1c inférieur à 9 % devrait être individualisé sur la base d'une estimation réelle de la balance bénéfice/ risque pour le patient, en prenant en compte le fardeau qu'il ressent du fait du traitement.

Les stratégies qui minimisent le risque d'hypoglycémie sont à envisager en priorité (les sulfamides hypoglycémiants ne sont pas recommandés).

Les régimes restrictifs sont à éviter à cause des risques d'aggravation de l'état de dénutrition fréquent dans cette population.

Le traitement des facteurs de risque cardiovasculaires associés

Une autre étude emblématique, STENO 2, a comparé chez des patients à haut risque cardiovasculaire, un traitement conventionnel par ADO, à un protocole associant aux ADO un traitement des autres facteurs de risque (HTA, prescription systématique de statine, diététique et activité physique accompagné par un « coach »). Le groupe « ADO + traitement des autres facteurs de risque » avait une mortalité globale moitié moindre après 13 ans de suivi.

La réduction du risque cardiovasculaire par le traitement des facteurs de risque associés est aujourd'hui l'objectif majeur de la prise en charge thérapeutique. Cette approche globale et factuelle a le rapport bénéfice/risque optimal.

Mieux encore, ces traitements « non spécifiques » ont démontré leur efficacité sur la réduction de la morbidité cardiovasculaire avec un meilleur niveau de preuve d'efficacité que les traitements hypoglycémiants.

Les interventions qui visent le niveau d'activité physique et son alimentation sont des éléments primordiaux de la prise en charge.
Une réduction des apports énergétiques est primordiale en cas de surpoids ou d'obésité (niveau de preuve A) alors qu'à l'inverse et contrairement à ce que nous faisions, il n'y a pas de répartition idéale des apports glucidiques, lipidiques et protéiques à préconiser.
La perte de poids améliore le contrôle de la glycémie et les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Une perte de poids modeste (5-10 %) contribue, de façon significative, à améliorer le contrôle de la glycémie.

Au vu des données factuelles disponibles, il semble justifié d'envisager une bithérapie par **IEC et statines** à doses fixes (même s'ils n'ont pas d'HTA ou d'hypercholestérolémie) chez les diabétiques ayant un **RCV global au minimum modéré (> 10 % à 10 ans), a fortiori en cas de microalbuminurie et en prévention secondaire),** et indépendamment de l'atteinte d'une quelconque cible.

Les IEC (mais non les sartans) sont les antihypertenseurs les plus efficaces en termes de réduction de mortalité, de complications macrovasculaires et même de complications microvasculaires. Le niveau de preuve est élevé pour les patients à haut risque cardiovasculaire même sans HTA.

L'adjonction **d'aspirine** à faible dose peut s'envisager pour les patients à très haut RCV (> 20% à 10 ans). Son bénéfice/risque apparaît favorable pour la réduction du risque d'IDM. En revanche, il semble consensuel que l'aspirine n'a pas sa place dans la prévention cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire modéré et chez les sujets âgés de plus de 70 ans, chez qui le risque hémorragique contrebalance les bénéfices.

Dépistage des complications vasculaires du DNID

Dépistage de l'insuffisance rénale chronique :
Elle est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie, albuminurie) ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min.
L'insuffisance rénale doit être recherchée 1 fois/an chez le sujet diabétique par les dosages couplés suivants :

- Créatininémie + clairance de la créatinine
- microalbuminurie. La recherche d'une microalbuminurie s'effectue sur échantillon urinaire avec résultat exprimé par un ratio A/C = albuminurie / créatininurie.

➔ 1 fois / an si créatinine A/C normale
➔ 2 fois / an si créatinine A/C pathologique + traitement IEC recommandé

Le recours au néphrologue est conseillé :

- en cas de doute diagnostique sur l'origine diabétique de l'atteinte rénale,
- dès que le DFG est inférieur à 45 ml/mn (stade 3B d'insuffisance rénale chronique) ;
- indispensable en cas d'apparition brutale d'une protéinurie chez un patient qui en était indemne jusque-là.

En cas de Cockroft < 30 ml/min, la metformine et les sulfamides ne sont plus indiqués et les seules classes thérapeutiques autorisées sont :

- l'insuline (dont les besoins diminuent souvent),
- le répaglinide,
- les inhibiteurs des alphaglucosidases pour un DFG ≥ 25 ml/min
- les inhibiteurs des DPP-4 à posologie adaptée pour un DFG < 25 ml/min.

Les objectifs d'HbA1c sont :

- Jusqu'au stade 3B (DFG > 30 ml/min) : HbA1c < 7 %,
- À partir du stade 4 (DFG < 30 ml/min) : HbA1c ≤ 8 %.

Dépistage de la rétinopathie diabétique (RD)

Après 10 ans d'évolution, son incidence est de 67 % chez le diabétique de type 2 (89% diabète type 1).

Dépistage dès la découverte de la maladie : 1er examen ophtalmologique (FO).

Le rythme de surveillance ophtalmologique et le traitement dépendent de la sévérité des signes observés et du terrain :

- Tous les ans : lorsque les objectifs glycémique et/ou de contrôle de la TA ne sont pas atteints et chez les patients traités par insuline ;
- Tous les 2 ans : chez les patients non insulino-traités et dont les objectifs de contrôle de la glycémie et de pression artérielle sont atteints ;
- Une surveillance plus rapprochée est nécessaire en cas de déséquilibre rapide du diabète, de chirurgie, de pathologies hypertensive ou rénale aiguës.
- Dans le cas particulier de la femme enceinte diabétique, un FO est effectué en début de grossesse.

Dans tous les cas, le contrôle de l'équilibre glycémique est le traitement essentiel.

Dépistage de la neuropathie périphérique :

La neuropathie périphérique peut être infraclinique ou symptomatique (troubles sensitifs, troubles moteurs, altération des réflexes ostéotendineux, atteintes des nerfs crâniens). Ces

manifestations sont le plus souvent distales et périphériques et prédominent aux membres inférieurs.
Les symptômes témoignant de complications neurologiques à rechercher sont les suivants : des troubles sensitifs prédominant aux membres inférieurs (fourmillements, impatience des membres inférieurs, engourdissements, paresthésies, sensation de brûlure, élancements, picotements s'exacerbant la nuit et atténués par l'exercice musculaire).

L'examen clinique comprend :

- la recherche d'une abolition des réflexes ostéotendineux aux membres inférieurs,
- le recherche d'une neuropathie sensitive par le test au monofilament,
- la présence de pouls tibial postérieur
- la recherche de malformations au niveau des pieds (hallux valgus, saillie de la tête du 5e métatarsien, orteils en griffe ou en marteau, chevauchement d'orteils…) qui augmentent le risque de survenue de lésions plantaires.

Les plaies du pied ont une origine à la fois neuropathique (perte de sensibilité) et ischémique. L'enjeu principal est la précocité du diagnostic.

Une classification est proposée pour évaluer le risque d'ulcération

- Grade 0 : absence de neuropathie sensitive ;
- Grade 1 : neuropathie sensitive isolée ;
- Grade 2 : neuropathie sensitive et déformation du pied et/ou artériopathie des membres inférieurs ;
- Grade 3 : antécédent d'ulcération du pied pendant plus de 4 semaines et/ou amputation au niveau du membre inférieur.

Le statut vaccinal antitétanique doit être systématiquement vérifié. Dans tous les cas, le maintien d'un équilibre glycémique optimal, au besoin par insulinothérapie, est recommandé.

L'assurance maladie rembourse des séances de soins et de prévention chez le podologue pour les patients diabétiques dont les pieds présentent des risques élevés de lésions :

- suivi grade 2 (max 4 séances remboursées/an) ;
- suivi grade 3 (max 6 séances remboursées/an) ;

<u>Dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse (IMS)</u>

L'examen clinique cardiologique habituel : NE PAS OUBLIER

- l'auscultation vasculaire à la recherche de souffles carotidiens, fémoraux ou abdominaux ;
- la prise deTA + recherche d'une hypotension orthostatique (neuropathie autonome);

Faut-il faire un ECG de repos annuel (reco.HAS.2013) à la recherche d'uneIMS) à tous les patients DNID asymptomatiques ?

Une anomalie (trouble de la repolarisation) possède une valeur pronostique incontestable et doit conduire à approfondir les investigations cardiologiques. Un ECG normal ne veut pas dire absence de lésions coronaires.

L'évaluation classique du risque cardiovasculaire à partir des différents facteurs de risque ne permet pas de déterminer parmi les diabétiques asymptomatiques lesquels sont à risque élevé.
Le guideline du NICE, compare différentes méthodes de calcul de risque et conclut au final que tous les patients diabétiques doivent être considérés comme à risque cardiovasculaire

élevé **sauf s'ils sont « normotendus, de poids normal, non fumeurs, sans microalbuminurie, à profil lipidique normal, et sans antécédents cardiovasculaires personnels ou familiaux ».**

Que conclure pour notre pratique ? Examen clinique et anamnèse restent les deux clés de la décision.

Evaluer ou réévaluer au moins une fois par an :

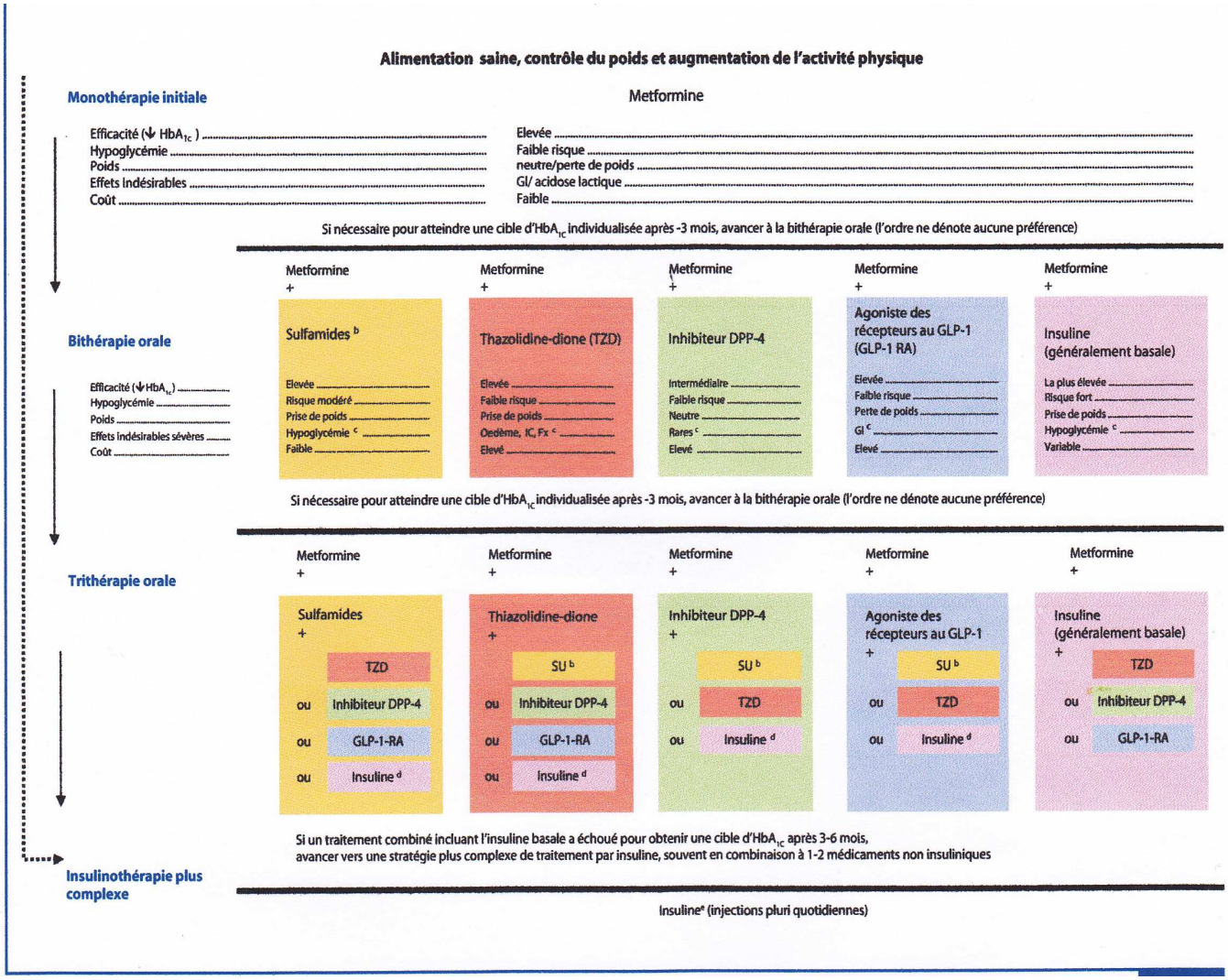
- les antécédents de pathologie coronarienne familiale prématurée
- les facteurs de RCV cliniques et biologiques : hypertension, surpoids, tabagisme, dyslipidémie, micro ou macro-albuminurie, à traiter selon les besoins, conformément aux recommandations. L'ECG (de repos ou d'effort) n'a pas sa place dans cette évaluation annuelle systématique **si le risque cardiovasculaire est faible.**

Chez les patients à RCV élevé, chez qui l'ECG de repos annuel est à l'évidence insuffisant, la recherche d'une IMS doit être réalisée par le cardiologue et renouvelée / 3 ans. L'épreuve d'effort est l'examen de dépistage de première intention. Si elle n'est pas contributive ou non réalisable on s'orientera vers une scintigraphie myocardique de perfusion (SMP) d'effort.

L'écho doppler des troncs supra aortiques et/ou des MI est recommandé uniquement en présence d'un souffle ou en cas de disparition d'au moins deux pouls au niveau des MI ou s'il existe des symptômes évocateurs.

ANNEXE 1

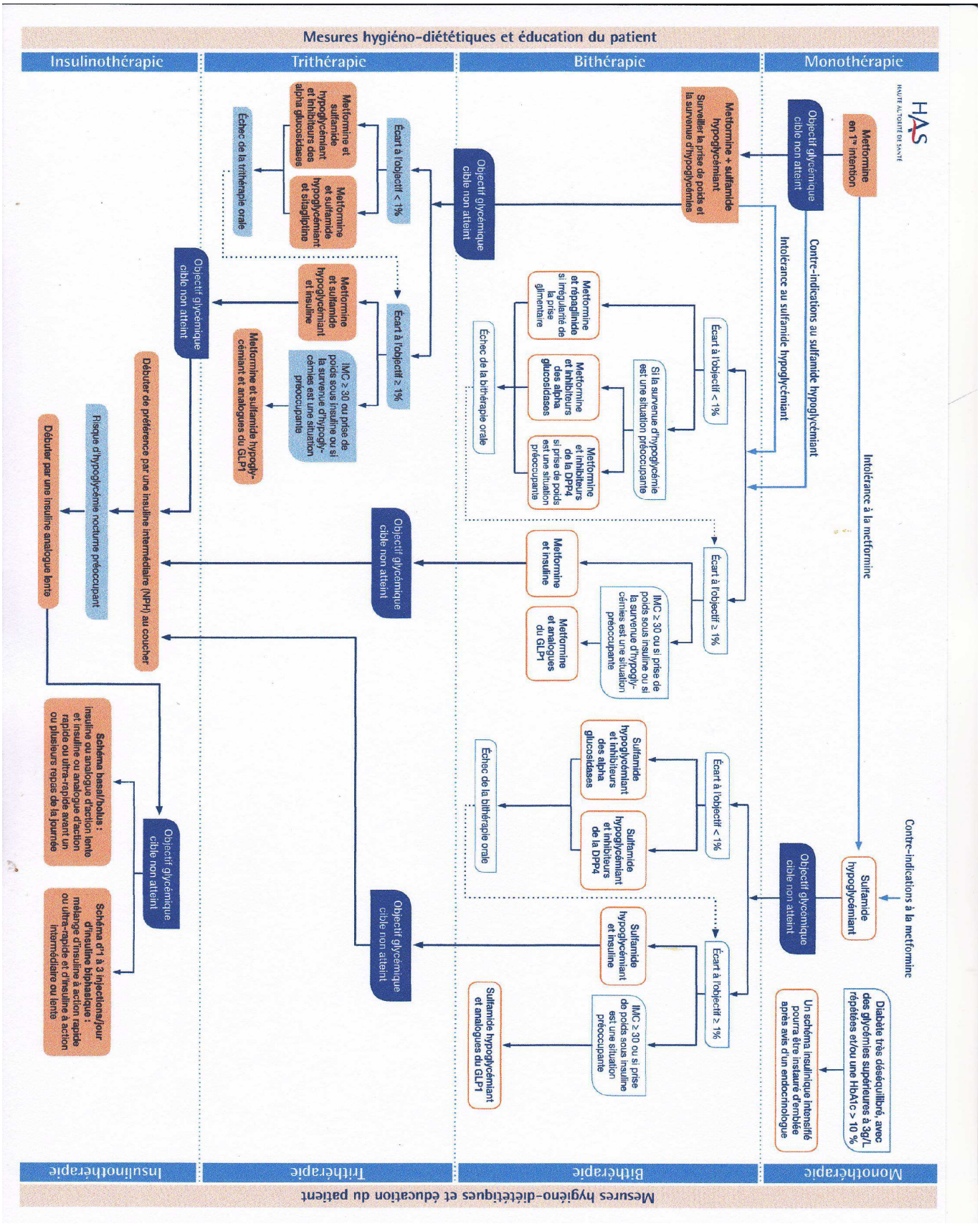
Recommandations générales sur la prise en charge du DNID selon l'ADA/EASD



Le document de la SFD précise : « En France, les thiazolidinediones (TZD, rosiglitazone et pioglitazone) ont été retirées du marché Nous avons cependant laissé ces médicaments dans le document proposé parce qu'il s'agit d'une traduction qui se veut complète et parce que nous devons soigner de plus en plus fréquemment des personnes qui ne résident pas habituellement en France. »

ANNEXE 2

Arbre décisionnel de la recommandation HAS/ANSM, janvier 2013.



ANNEXE 3

Les médicaments du DNID

Les biguanides : augmentent la sensibilité périphérique à l'insuline, l'utilisation cellulaire du glucose et réduisent sa libération hépatique en inhibant la néoglucogenèse hépatique. Les biguanides n'entraînent pas d'hypoglycémie.

- Metformine (GLUCOPHAGE®, METFORMINE®, STAGID®)

Contre-indications :
- Insuffisance rénale (DFG < 30 ml/min), si 30 < Cl < 45 mL/min : demi-dose.
- Insuffisance hépatique, grossesse et l'allaitement.

La metformine doit être interrompue 48 heures avant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale ou péridurale ou un examen nécessitant l'administration de produits de contraste iodés.

Les insulinosécréteurs : Augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas.

. ***Sulfamides hypoglycémiants***

- glibenclamide (DAONIL®) ;
- glicazide (DIAMICRON®)
- glimépiride (AMAREL®) ;
- glipizide (GLIBENESE®, MINIDIAB® ; OZIDIA® LP)

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus grave. Les sujets en insuffisance rénale sont les plus exposés ainsi que les sujets âgés (demi-vie ≥ 24h ; Glipizide entre 18 et 24h).

Contre-indications
- insuffisance rénale (< 30 ml/min), insuffisance hépatocellulaire.

. *Glinides* : demi-vie plus courte, effet maxi en post-prandial

- répaglinide (NOVONORM®).

Risque d'hypoglycémie et doivent être utilisés avec prudence chez les sujets âgés.
L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication même s'il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez ces patients.
L'association de répaglinide à un autre sulfamide hypoglycémiant n'apporte aucun bénéfice.

Les inhibiteurs des alphaglucosidases : réduisent l'absorption intestinale des glucides.

- Acarbose (ACARBOSE®; GLUCOR®),
- Miglitol (DIASTABOL®)

Les médicaments qui agissent par le biais des incrétines : Augmentent le taux des incrétines qui stimulent la sécrétion d'insuline lors d'un repas.

. *Gliptines ou inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase (DPP-4) :*

- Linagliptine (TRAJENTA®)
- saxagliptine (ONGLYZA®)
- sitagliptine (JANUVIA® ; XELEVIA®);
- vildagliptine (GALVUS®)

Contre-indications : insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépato-cellulaire.

. *Analogues du Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)*

- Exénatide (BYETTA® sol inj stylo)
- Liraglutide (VICTOZA 6 mg/ml sol inj en stylo)

Des hypoglycémies sont possibles lorsque ces médicaments sont associés aux sulfamides hypoglycémiants.
Contre-indications : insuffisance rénale modérée à sévère.

Associations fixes d'antidiabétiques oraux :

- metformine + glibenclamide (GLUCOVANCE®)
- metformine + saxagliptine (KOMBOGLYZE®)
- metformine + sitagliptine (JANUMET® ; VELMETIA®)
- metformine + vildagliptine (EUCREAS®)

Insulines :
- insulines humaines :
    - rapide (ACTRAPID® ; UMULINE®)
    - intermédiaire (UMULINE NPH® ; INSULATARD®)
- analogues de l'insuline
    - rapide (HUMALOG® ; NOVORAPID® ; APIDRA®)
    - lente (LANTUS® ; LEVEMIR®)