M. GENEST
Service de Cardiologie, Centre Hospitalier, PROVINS.

Recommandations récentes françaises et européennes sur le diagnostic, le pronostic et le traitement des troubles du métabolisme glucidique

Le texte de l'HAS (***actualisation des recommandations professionnelles dans le traitement médicamenteux du diabète de type 2, novembre 2006***) est axé sur le traitement du diabète avéré, le texte est remarquablement clair, simple et synthétique ; celui de l'ESC (***diabète, prédiabète et maladies cardiovasculaires, janvier 2007***), établi en association avec l'Association Européenne d'Etude du Diabète, porte plus particulièrement sur le diagnostic du diabète et des troubles du métabolisme glucidique en général et sur le risque lié au diabète et aux états prédiabétiques en insistant sur la valeur diagnostique et pronostique essentielle de la glycémie 2 heures après charge orale en sucre.

Dans cet article, nous rapportons les principales nouveautés en insistant sur les aspects de pratique quotidienne. Les textes complets représentent des mises au point quasi exhaustives sur le sujet et sont consultables aux adresses internet suivantes :
– ESC : 72 pages dont 15 de références bibliographiques, texte disponible en anglais à *http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/* (Ces recommandations sont publiées dans l'*EHJ* 2007 ; 28 : 88-136),
– HAS : disponible en français à *http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_459270*. Il s'agit de l'actualisation des recommandations de l'Agence du Médicament "Traitement médicamenteux du diabète de type 2" (1999) et des recommandations de l'Anaes "Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications" (2000).

POINTS FORTS DES RECOMMANDATIONS ESC

1. – Définitions du diabète et des états prédiabétiques selon l'ESC

Ces définitions reprennent les définitions OMS et sont résumées dans le ***tableau I***.

2. – Deux messages clés

>>> Hyperglycémie provoquée per os (HGPO) chez tous les patients cardiovasculaires : recommandation de classe Ia

OMS HGPO : 2 états intermédiaires groupés en anomalie du métabolisme glucidique	Glycémie à jeun	Glycémie à 2 h	Nombre de critères
Normal	G < 1,1 g/L	G < 1,4 g/L	Les deux
Anomalie de la glycémie à jeun	1,1 ≤ G < 1,26 g/L	G < 1,4 g/L	Les deux (c'est la glycémie à jeun qui est en cause)
Anomalie de la tolérance au glucose	G < 1,26 g/L	1,4 ≤ G < 2 g/L	Les deux, c'est de plus la glycémie à 2 h qui est aussi en cause
Diabète	G ≥ 1,26 g/L	≥ 2 g/L	L'un ou l'autre

Tableau I : *Définitions selon l'ESC.*

Il semblerait que tous les coronariens devraient avoir une HGPO pour préciser leur statut glucidique, la glycémie à jeun ne suffisant jamais, ni à titre diagnostique, ni à titre pronostique.

● L'étude DECODE (*BMJ*, 1998 ; 317 : 371-5 ; *Lancet*, 1999 ; 354 : 617-21) a montré que seuls 28 % des patients présentaient les deux critères diagnostiques de diabète (glycémie à jeun et glycémie à 2 heures), 40 % le critère glycémie à jeun seul et surtout 31 % le critère glycémie à 2 h seul. Ainsi donc, se contenter de la glycémie à jeun c'est manquer le diagnostic de près d'un tiers des diabétiques (pour mémoire, DECODE analysait les données de 10 cohortes prospectives européennes regroupant 2 200 patients).

● Dans l'*Euro Heart Survey* tout récemment publié (M. Bartnik *et al*. *Heart*, 2007 ; 93 : 72-7), il apparaît qu'un test de tolérance au glucose après charge orale est nécessaire à la détermination correcte du risque des coronariens. 110 centres issus de 25 pays ont prospectivement enrôlé 4 961 patients chez lesquels une glycémie à jeun a été mesurée et, chez les 3 362 patients n'ayant pas d'anomalie connue du métabolisme glucidique, une glycémie a été prélevée 2 h après l'administration per os de 75 g de glucose. Les patients ont alors été répartis selon la classification OMS entre patients normaux, glycémie à jeun altérée, tolérance au glucose altérée ou diabète.

Les données des prélèvements à jeun et après HGPO ont été disponibles pour 1 867 patients dont 47 % avaient une régulation normale du glucose, 5 % une glycémie à jeun altérée, 32 % une tolérance au glucose altérée et 17 % un diabète.

Si le classement avait eu lieu en fonction des critères 1997 de l'ADA, 39 % auraient été classés à tort comme "plus normaux" qu'avec les critères actuels et, avec les critères 2004 de l'ADA, 8 % auraient été surévalués et 33 % sous-évalués, soit 41 % d'erreurs.

>>> C'est la glycémie à 2 heures qui détermine le pronostic bien plus que la glycémie à jeun

On rappellera ici que la glycémie à jeun peut être normale bien que la glycémie à 2 h soit élevée, témoignant donc d'un pronostic déjà aggravé comme dans les anomalies de la tolérance au glucose.

Dans l'étude japonaise Funagata, seule l'intolérance au glucose était un facteur de risque, mais pas l'anomalie de la glycémie à jeun (la différence entre les deux portant bien évidemment sur la glycméie à 2 h). Dans une étude finlandaise, le caractère péjoratif de l'intolérance au glucose n'était pas modifié par l'apparition secondaire ou non d'un diabète. La Chicago Heart Study portant sur 12 000 hommes confirmait la différence de pronostic entre les patients ayant des anomalies de la glycémie après charge en glucose et les patients ayant une anomalie de la glycémie à jeun mais sans anomalies après charge. Enfin, sur une population mauricienne, les anomalies isolées de la glycémie à 2 h doublaient le risque cardiovasculaire tandis que celles isolées de la glycémie à jeun ne le modifiaient pas.

Enfin, dans DECODE, on rapporte que :
– la mortalité toute cause et les pathologies cardiovasculaires étaient plus fréquentes chez les diabétiques dont le diagnostic était porté par la glycémie à 2 h que chez les autres,
– les patients ayant des anomalies de la tolérance au glucose avaient une mortalité plus élevée que ceux n'ayant pas d'anomalie glucidique ou une simple anomalie de la glycémie à jeun,
– en analyse multivariée, après ajustements aux autres facteurs de risque, la glycémie à 2 h altérait le pronostic, mais pas la glycémie à jeun, l'altération du pronostic en cas d'augmentation de la glycémie à jeun n'était finalement liée qu'à l'éventuelle augmentation associée de la glycémie à 2 h,
– la plus grande partie du surcroît de mortalité cardiovasculaire associée à l'élévation de la glycémie à 2 h était observée chez ceux dont la glycémie à jeun était normale,
– l'augmentation de mortalité avec la glycémie à 2 h était linéaire.

3. – Remarques

>>> On rappelle que l'hémoglobine glyquée n'a aucun intérêt diagnostique car elle est trop imprécise pour les niveaux de glycémie peu élevés.

>>> Les seuils diagnostiques pour le diabète ont été établis pour des valeurs glycémiques à partir desquelles apparaît une rétinopathie (après plusieurs années d'exposition et donc après le risque cardiovasculaire), c'est-à-dire une microangiopathie, et non par rapport à l'apparition d'une macroangiopathie. Une révision des critères OMS pourrait advenir dans ce sens.

>>> Les patients ayant des anomalies de la tolérance au glucose tirent parti des interventions par des mesures hygiénodiététiques qui retardent ou réduisent l'apparition du diabète.

>>> Le syndrome métabolique identifie des patients à risque plus élevé que la population générale, mais il n'est

pas prouvé que le syndrome métabolique l'appréhende mieux que les facteurs de risque classiques. Il est par ailleurs d'autant plus difficile de se servir de ce concept que depuis sa description initiale par Reaven en 1988, pas moins de cinq définitions officielles ont été proposées (OMS en1998 puis 1999, EGIR en 1999, NCEPIII en 2001, AACE en 2003, IDF en 2005…).

▮▮ POINTS FORTS DES RECOMMANDATIONS HAS

1. – Définition OMS du diabète (reprise ni plus ni moins par l'HAS)

Le diabète est défini par une glycémie > 1,26 g/L (7 mmol/L) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises, ou bien par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L), ou encore par une glycémie ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L) 2 h après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'OMS).

2. – Objectifs idéaux du traitement du diabète de type 2

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

>>> **Des mesures hygiénodiététiques,** l'exercice physique, une perte de poids et l'arrêt du tabac.

>>> **La recherche de la normalisation glycémique** définie par une hémoglobine glyquée (HbA1c) inférieure à 6,5 % (norme du sujet sain allant jusqu'à 5,5 ou 6 %).

>>> **Pression artérielle** < 130/80 mmHg : chacune des 5 classes thérapeutiques (IEC, ARA2, thiazidique, bêtabloquant cardiosélectif, inhibiteur calcique) peut être utilisée en première intention en monothérapie ; le plus souvent une polythérapie incluant un thiazidique est nécessaire. On peut remarquer que l'accent n'est pas particulièrement mis sur les antagonistes du SRAA (NDLR).

>>> **LDL-cholestérol**

• L'objectif de LDL-cholestérol < 1,9 g/L n'est réservé qu'au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvus de microangiopathie (rétinienne ou rénale, cette dernière sous forme de microalbuminurie) et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans.

• L'objectif de LDL-cholestérol < 1,6 g/L est indiqué chez les autres patients ayant au plus un facteur de risque additionnel.

• L'objectif de LDL-cholestérol < 1,3 g/L est validé chez ceux ayant au moins 2 facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans.

• L'objectif de LDL-cholestérol < 1 g/L est recommandé en prévention secondaire ou chez les patients à risque équivalent, c'est-à-dire en cas d'atteinte rénale (albuminurie > 300 mg/j ou DFG < 60 mL/mn), ou de diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins 2 facteurs de risque additionnels parmi les suivants :
– antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, c'est-à-dire infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ou avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin,
– antécédents familiaux d'AVC constitué avant 45 ans,
– tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans (*on remarque qu'ici on considère que 3 ans de sevrage normalisent donc le risque, tout au moins sur le plan cardiovasculaire, NDLR*),
– hypertension artérielle permanente traitée ou non (*on remarque qu'ici on considère que la normalisation des chiffres ne normalise donc pas le risque, NDLR*),
– HDL-cholestérol < 0,40 g/L (1,0 mmol/L) quel que soit le sexe,
– microalbuminurie > 30 mg/24h (*on remarque donc qu'ici on considère qu'un diabétique sans microalbuminurie n'est pas encore vraiment à risque, NDLR*),
– homme ≥ 50 ans ou femme ≥ 60 ans ou plus (*le fait d'avoir plus de 50 ans pour un homme est un facteur de risque, pas 2, NDLR*),
– le HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/L (1,5 mmol/L) est protecteur (*on soustrait "1 risque" au score, NDLR*).

>>> Il est recommandé, au vu des essais réalisés chez les diabétiques (HPS, CARDS) ou comportant des sous-groupes de diabétiques, d'introduire, quel que soit le LDL-cholestérol, **une statine** ayant démontré une efficacité sur la réduction du risque de complication ischémique (atorvastatine, simvastatine).

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

3. – Traitement médicamenteux du diabète de type 2

>>> Education thérapeutique

C'est un volet fondamental de la prise en charge, elle doit être mise en œuvre dès la découverte du diabète par des professionnels médecins ou paramédicaux formés à cette activité.

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

● ***La metformine***

Elle peut normaliser ou réduire l'hyperglycémie, indépendamment du niveau pondéral, de l'âge et de l'ancienneté du diabète (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1 à 1,5 %). C'est le seul antidiabétique oral à avoir prouvé en monothérapie une réduction de la mortalité cardiovasculaire. Elle n'induit pas d'hypoglycémie par elle-même et ses effets secondaires les plus fréquents sont digestifs.

● ***Les insulinosécréteurs***

* *Les sulfamides hypoglycémiants :* Ils sont capables de normaliser ou de réduire l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 sans surpoids et avec surpoids (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1 à 1,5 %).

* *Les glinides :* Le répaglinide est un insulinosécréteur d'action rapide et de courte durée. Son pouvoir hypoglycémiant est proche de celui des sulfamides hypoglycémiants.

* *Prévention des hypoglycémies sous insulinosécréteurs :* La prévention des épisodes d'hypoglycémie est un objectif thérapeutique important pour les diabétiques de type 2 traités par sulfamide hypoglycémiant ou par glinides.

● ***Les glitazones (thiazolidinediones)***

Elles réduisent l'insulinorésistance musculaire et hépatique et ont fait la preuve de leur effet hypoglycémiant en monothérapie (baisse de l'HbA1c de l'ordre de 1 %) ainsi qu'en bithérapie, en association à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants, et en trithérapie avec la metformine et un insulinosécréteur. Elles n'induisent pas d'hypoglycémie par elles-mêmes. Les antécédents d'insuffisance cardiaque (classes I à IV) sont une contre-indication formelle aux glitazones, il existe des observations d'œdème maculaire survenu ou aggravé sous rosiglitazone et pioglitazone.

● ***Les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales***

Ils ralentissent l'absorption intestinale des glucides alimentaires complexes, ils réduisent l'HbA1c de l'ordre de 0,5 à 1 % et sont surtout actifs sur la glycémie post-prandiale (celle qui est le meilleur marqueur du pronostic, NDLR). Leurs effets secondaires sont digestifs et fréquents, sans gravité.

● ***L'insulinothérapie du diabète de type 2***

L'insuline est capable de réduire, voire de normaliser les glycémies des diabétiques de type 2 avec ou sans surpoids. Elle est capable de diminuer au long cours la survenue des complications microangiopathiques oculaires et rénales (étude UKPDS). L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus fréquent. La prise de poids sous insuline est très variable et en général proche de celle observée avec les sulfamides hypoglycémiants et les glitazones.

4. – Stratégie thérapeutique (*tableau II*)

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

>>> HbA1c comprise entre 6 % et 6,5 % après 6 mois de mesures hygiénodiététiques

La metformime est recommandée, donc avant le seuil de 6,5 %.

>>> HbA1c > 6,5 % malgré 6 mois de mesures hygiénodiététiques : monothérapie au choix

Ce délai de 6 mois peut être ramené à 3 mois si l'hyperglycémie est plus importante. Quand l'HbA1c est > 6,5 %, on débutera en priorité par une monothérapie : metformine et, en cas d'intolérance ou de contre-indication, inhibiteurs de l'alphaglucosidase (surtout si 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), et en particulier si l'hyperglycémie est plus marquée et le risque hypoglycémique plus faible.

>>> HbA1c > 6,5 % après 6 mois de monothérapie : bithérapie

Les propositions sont les suivantes :
– metformine + insulinosécréteur,
– metformine + glitazone,

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
HbA1c > 6 %	**Etape 1** Mesures hygiénodiététiques (MHD)	HbA1c < 6 %
Si malgré étape 1, HbA1c > 6 % (à la phase précoce du diabète) Si malgré étape 1, HbA1c > 6,5 %	**Etape 2** Monothérapie + MHD : Metformine, voire IAG Monothérapie au choix + MHD Metformine ou IAG ou SU ou glinides ou IAG	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
Si malgré étape 2, HbA1c > 6,5 %	**Etape 3** Bithérapie + MHD	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
Si malgré étape 3, HbA1c > 7 %	**Etape 4** Thrithérapie + MHD ou insuline ± ADO + MHD	Ramener l'HbA1c < 7 %
Si malgré étape 4, HbA1c > 8 %	**Etape 5** Insuline ± ADO + MHD Insuline fractionnée + MHD	Ramener l'HbA1c < 7 %

Tableau II : *Tableau synthétique d'après les recommandations (HAS décembre 2006). ADO = antidiabétiques oraux, IAG = Inhibiteurs des alphaglucosidases, SU = sulfamides hypoglycémiants, insuline + ADO = mise à l'insuline : intermédiaire ou lente le soir ; insuline fractionnée : > 1 injection/j soit 2 à 4.*

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

Le rapport bénéfice/risque est moins bien évalué pour les nouveaux hypoglycémiants comme les glitazones, comparativement aux anciens.

>>> HbA1c > 7 % après 6 mois de bithérapie : trithérapie

On proposera :
– soit un essai d'une trithérapie orale : metformine + insulinosécréteur + glitazone, bien que cette association demande à être évaluée dans la durée. L'objectif est une HbA1c < 7 %,
– soit d'opter d'emblée (hors bithérapie incluant une glitazone) pour l'adjonction d'insuline, injection unique d'une insuline intermédiaire (NPH) ou d'un analogue lent le soir. L'autosurveillance glycémique devra alors être introduite si elle ne l'était pas encore.

>>> HbA1c ≥ 8 % : insulinothérapie du diabète de type 2

(avec interruption des glitazones devenant contre-indiquées en association à l'insuline). Ajout à une bithérapie orale au coucher d'une insuline intermédiaire (NPH) ou d'un analogue lent. L'insulinothérapie doit faire recourir au diabétologue et de façon indispensable à l'étape de l'insulinothérapie fractionnée (> 1 injection).

5. – Les situations particulières

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

L'objectif d'HbA1c est plus élevé si le diabète d'apparition tardive et/ou si l'espérance de vie est réduite.

>>> Diabète découvert plus tardivement

Quel que soit l'âge, en présence d'une glycémie haute, de complications, et en l'absence d'erreurs diététiques importantes, on envisage d'emblée une bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant (effet hypoglycémiant plus rapidement atteint), voire une insuline si contre-indication d'une ou de plusieurs classes d'antidiabétique oral.

6. – Place de l'autosurveillance glycémique

Le groupe de travail recommande l'autosurveillance glycémique :
– chez tous les patients insulinotraités,
– chez les patients traités par insulinosécréteur afin de rechercher ou confirmer une hypoglycémie et d'adapter si besoin la posologie de ces médicaments,
– chez les patients pour lesquels l'insuline est envisagée à court ou moyen terme. ■