

DIABÈTE DE TYPE 2 : ARSENAL THÉRAPEUTIQUE STRATÉGIE de PRISE en CHARGE ET SURVEILLANCE

UE 43 : Nutrition, maladies métaboliques- 4^e année

Pr Patrick Hindlet

2024-2025

Objectifs du cours

- Connaître les différentes familles thérapeutiques
- Connaître les précautions de prise en charge pour les populations spécifiques
- Savoir prévenir les complications chroniques des diabètes

Plan

1. Prérequis
2. Arsenal Thérapeutique
3. Objectifs de la prise en charge
4. Stratégies thérapeutiques – arbres décisionnels
5. Prévention des complications à long terme

1 . Prérequis

Connaitre la définition du diabète de type 2

Connaitre la physiopathologie

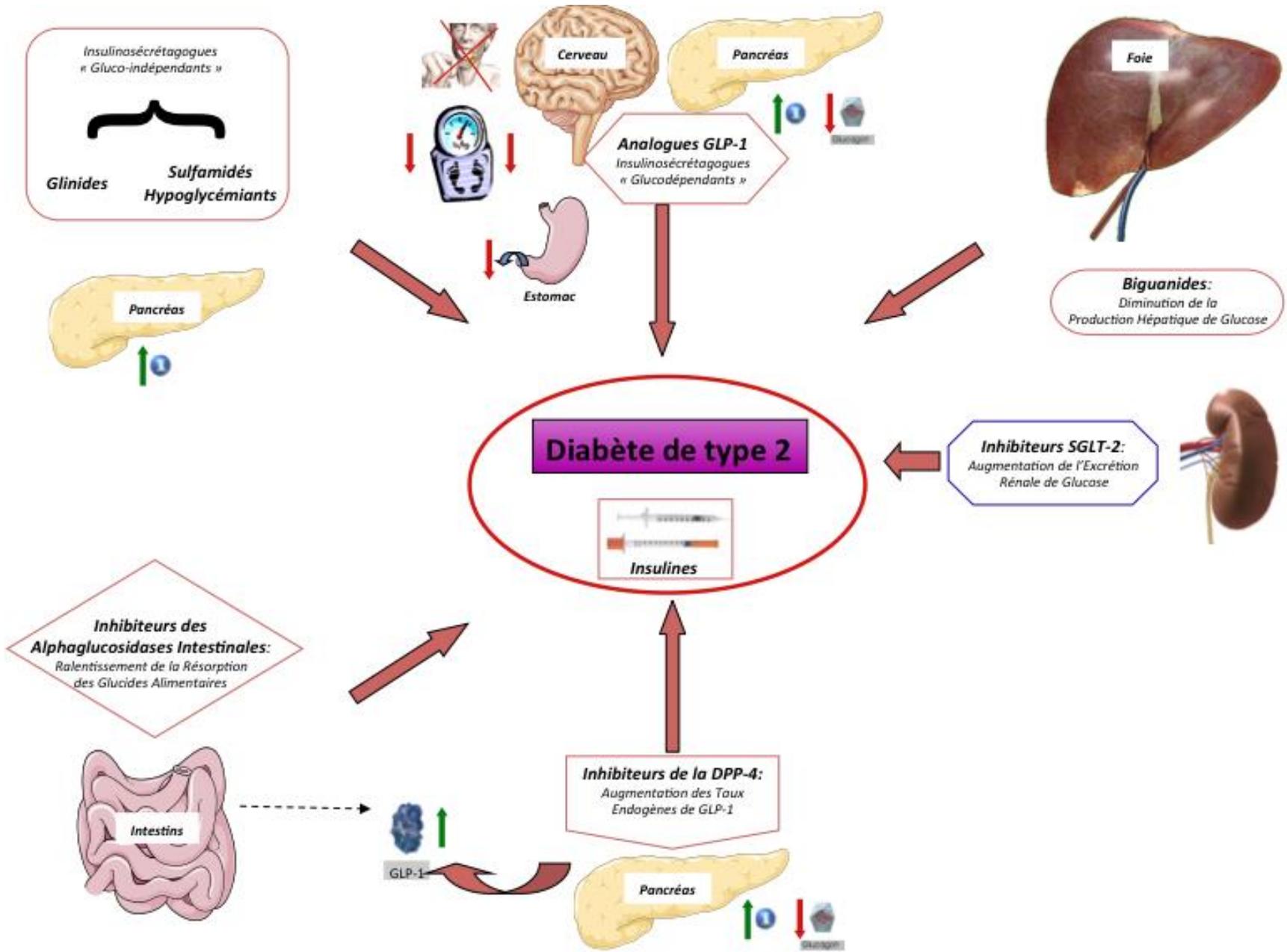
Connaitre la prise en charge hygiéno-diététique

2. Arsenal thérapeutique dans le DT2

- Insulino-sensibilisant
 - Biguanide ou Metformine
- Insulino-sécrétagogues
 - Sulfamides hypoglycémiants
 - Glinides
- Inhibiteurs des alphaglucosidases
- Inhibiteurs SGLT-2
- Incrétines
 - Inhibiteurs DPPIV
 - Analogues du GLP-1
- Insuline et analogues

**Antidiabétiques Oraux
(ADO)**

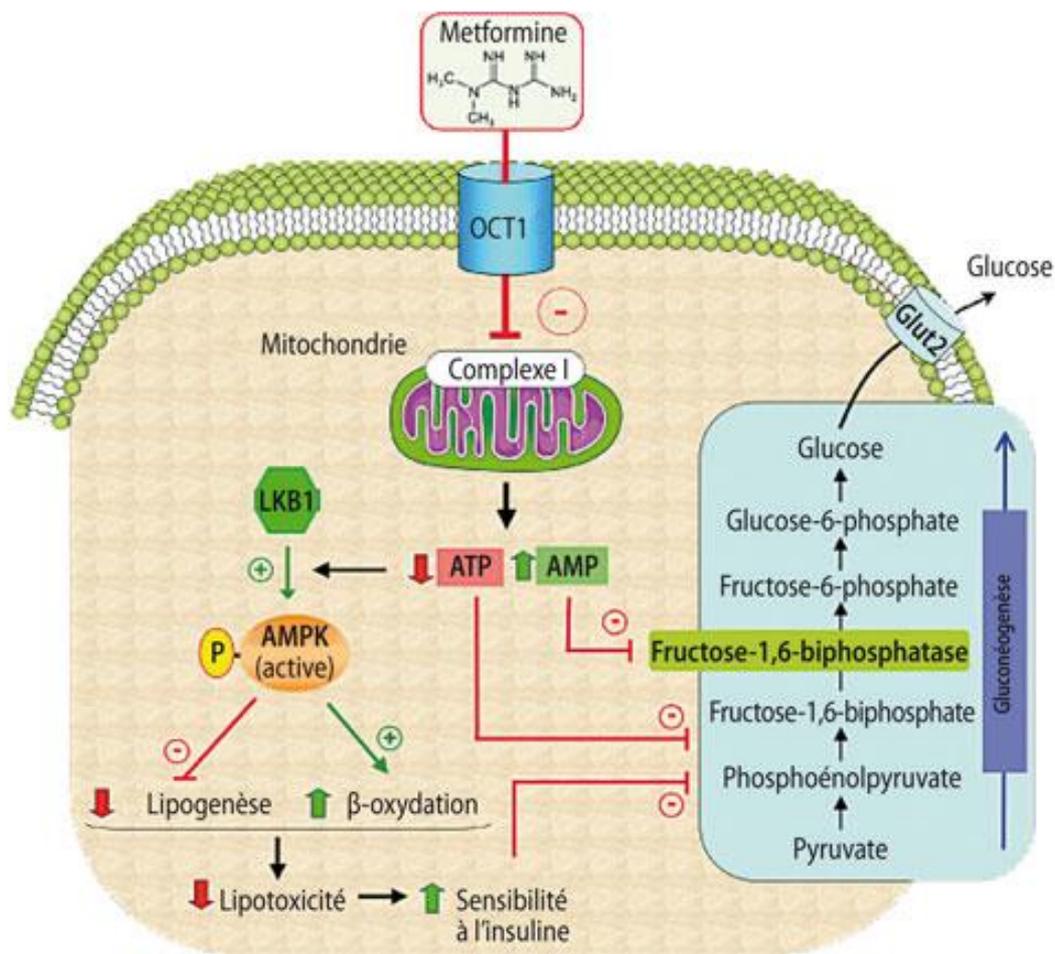
Différents mécanismes d'actions



2.1- Insulino-sensibilisant

Biguanide : la metformine

La Metformine (1)



Mécanisme d'action principal de la metformine: inhibition de la néogluco-génèse hépatique

AMPK : AMP-activated protein kinase ; Glut2 : Glucose transporter 2 ; LKB1 : Liver Kinase B1 ; OCT1 : organic Cation Transporter 1.

Metformine (2)

Ancien mais indispensable : médicament **de première intention**

le plus efficace, le moins coûteux, le mieux toléré...

Mécanisme d'action: Normoglycémiant

- Inhibition de la production endogène de glucose
- Amélioration de la sensibilité hépatique et musculaire à l'insuline
- Diminution de l'absorption intestinale de glucose

Donc pas de risque d'hypoglycémie

Efficacité: réduction moyenne de l'HbA1c de 1 à 2% en 3 mois

Metformine (3)

- Effet indésirable le plus fréquent (>1/10)

Mauvaise tolérance digestive (nausées, crampes digestives, flatulence, diarrhée, anorexie)

Comment limiter ces EI ?

- augmentation progressive de la posologie à l'initiation
- prendre le médicament au cours ou en fin de repas

- **Autres Effets Indésirables**

réduction de l'absorption de la vitamine B12

Metformine (4)

Effet indésirable le plus grave (mais rare 0,03/1000 patient-années) : l'acidose lactique

D'où CI si risque d'accumulation de lactate par :

- ⇒ **excès de production lactate** ⇒ hypoxie tissulaire (sepsis, déshydratation, infarctus du myocarde, insuffisance respiratoire aiguë...)
- ⇒ **défaut d'élimination de la metformine** ⇒ insuffisance rénale aiguë/chronique



- si risque d'accumulation de lactate : arrêt impératif et immédiat
- si intervention chirurgicale ou administration de produit de contraste iodé ⇒ arrêt 48h avant et reprise 48 h après

Metformine et insuffisance rénale (5)

- Elimination rénale exclusive
- Dosage impératif de la créatininémie avant le début du traitement puis régulièrement
- Peut-on prescrire la metformine en cas d'insuffisance rénale ?
- **ANSM 2018**

ClCréat	Posologie metformine <u>maximale</u>
> 60 ml/min	3000 mg/j
45-59 ml/min	2000 mg/j
30-44 ml/min	1000 mg/j
< 30 ml/min	STOP



Prescription avec précaution chez les patients à risque de dégradation brutale de la fonction rénale



Donc Contre-indications de la Metformine (6)

- Insuffisance rénale : $Cl < 30\text{ml/min}$
- Insuffisance cardiaque ou respiratoire (hypoxie tissulaire)
- Intoxication alcoolique aiguë, éthyliste chronique, Insuffisance hépato-cellulaire
- Pathologies aiguës avec altération fonction rénale (déshydratation, infection grave, choc...)
- Intervention chirurgicale sous anesthésie générale ou locorégionale ou administration de produits de contraste iodé : **⇒ arrêt metformine : 2 jours avant et reprise 2 jours après**
- Diabète acidocétosique, pré coma diabétique

Metformine- Spécialités (6)

Glucophage® ou Gé 500 -850- 1000: Chlorhydrate de Metformine

Stagid® 700: Embonate de Metformine



Glucophage 500

390 mg de metformine base

Stagid 700

280 mg de metformine base

Association:

Glucovance®: Metformine+ Glibenclamide

Janumet®, **Velmetia®**: Metformine + Sitagliptine

Eucrèas®: Metformine + Vidagliptine

Komboglyse®: Metformine + Saxagliptine

Jentaducto®: Metformine + Linagliptine (NC)

Xigduo®: Metformine + Dapaglifozine

Synjardy®: Metformine + Empaglifozine (NC)

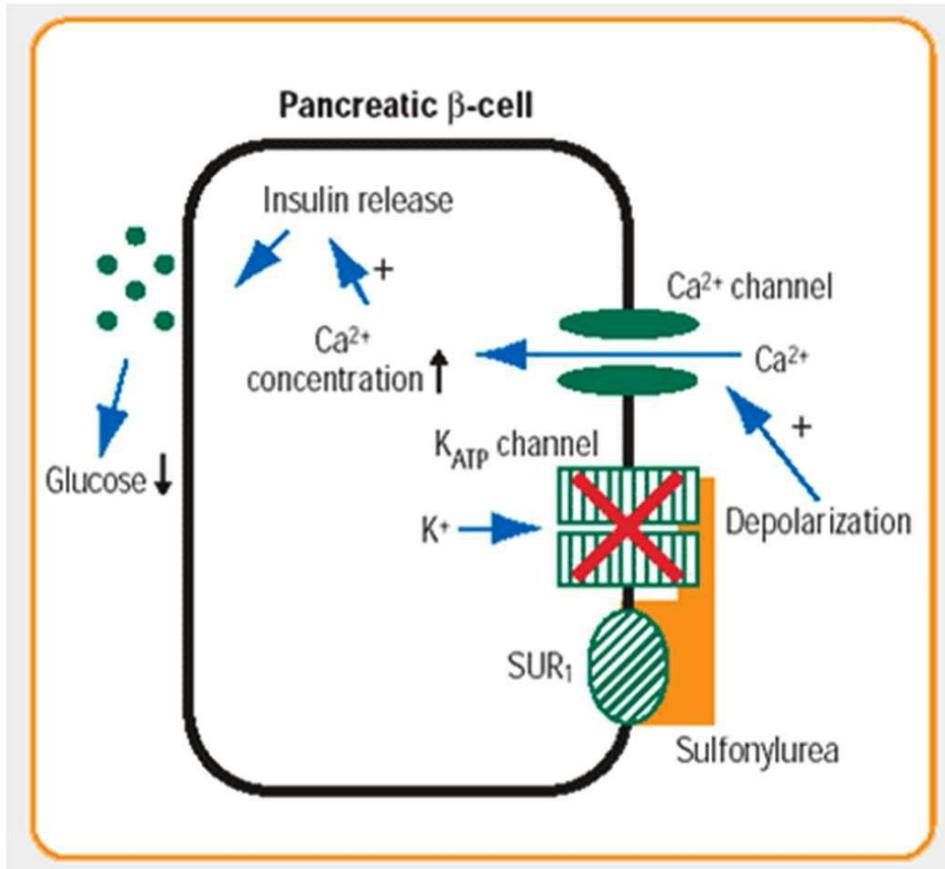
...

2.2- Les insulino-sécréteurs

Sulfamides hypoglycémiants

Glinides

Sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées (1)



Mécanisme d'action:

- Fixation sur les récepteurs des canaux K^+ ATP dépendants
- Blocage des canaux
- Dépolarisation de la cellule β pancréatique
- Sécrétion d'insuline

Efficacité: réduction moyenne de l'HbA1c 1,5%

Sulfamides hypoglycémiants (2)

Effets indésirables : Risque d'hypoglycémie

Hypoglycémie mineure

- 30% des patients ont une hypoglycémie mineure/semaine

Hypoglycémie sévère

- incidence annuelle = 0,2/1000
- 75% surviennent après 65 ans

⇒ risque majoré chez: sujets âgés, patients dénutris, insuffisants rénaux

- **conséquences:** 5 à 10% de décès; 5 à 10% de séquelles cérébrales

Comment limiter cet EI ?

- Enseigner la conduite à tenir en cas d'hypoglycémie (cf. cours insulinothérapie)
- A prendre avant les repas ou avant un petit déjeuner consistant dans le cas d'une prise unique quotidienne
- Ne pas sauter de repas/attention si exercice physique important
- Médicaments potentiellement inapproprié chez le sujet âgé

Autres effets indésirables:

- Fréquents:
 - **Prise de poids en générale de 2 à 3 kg**
 - Effet antabuse (Glibenclamide, Gliclazide)
- Rares: Eruptions cutanéomuqueuses

Interactions médicamenteuses

- Métabolisation hépatique :
 - ⚠ **Potentialisation du risque hypoglycémiant avec les inhibiteurs enzymatiques**
 - ⇒ **CI: Miconazole**
 - ⇒ **PE: fluconazole**
 - Réduction de l'effet hypoglycémiant avec inducteurs enzymatiques
- β bloquants
- IEC

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique
- Ethylisme chronique
- Allergie (BACTRIM = sulfamide)
- Grossesse, allaitement



Sulfamides hypoglycémiants (4)

Respecter le rythme de prise en fonction des spécialités

DCI	spécialités	Rythme de prise	½ vie	Posologie max
Glipizide	GLIBENESE 5mg MINIDAB 5mg Glipizide Gé	Avant chaque repas	2-4h	5 à 20mg/jour
	OZIDIA LP 5 ou 10mg	1 prise/jour, avant déjeuner	24h	
Glimépiride	AMAREL 1, 2, 3, 4mg Glimépiride Gé	1 à 2 prises/jour Avant repas	5-8h	6mg/jour
Glibenclamide	DAONIL 5mg HEMI-DAONIL 2,5mg Glibenclamide Gé	Avant chaque repas	4-7h	15mg/jour
Gliclazide	DIAMICRON LM 30, 60mg Gliclazide LM Gé	1 seule prise le matin, avant déjeuner	12-20h	120mg/jour
	Gliclazide Gé 80mg	En 2 prises/jour avant repas		160mg/jour

Les glinides -Répaglinide (1)

NOVONORM ® 0,5- 1- 2mg

Mécanisme d'action : proche sulfamides hypoglycémiants
Donc jamais d'association avec un sulfamide hypoglycémiant

Intérêt par rapport aux sulfamides : Pharmacocinétique

-Absorption intestinale rapide et délai d'action plus rapide (60-90 min)

- $\frac{1}{2}$ vie plus courte (**métabolisme hépatique+++ en métabolites inactifs excrétés par voie biliaire**)

⇒ **Administration possible si IR**

-Durée d'action plus brève 4-6h (d'où risque moindre d'hypoglycémie à distance des repas)

Posologie: 0,5 mg/prise à 4mg/prise – 15 à 30 min avant repas
Dose max: 16mg/jour

Efficacité : diminution de 0,5 à 1% de l'HbA1c

Effets indésirables

- Prise de poids
- élévation des transaminases
- Troubles gastro-intestinaux
- Hypoglycémies

Risques d'interactions médicamenteuses

- Métabolisation par CYP **2C8** et 3A4
- Contre-indication absolue avec **Gemfibrozil** (inh CYP 2C8)
- Interaction avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques puissants du CYP2C8 (clarithromycine/carbamazépine, rifampicine)

Contre-indications

- Insuffisance hépatique
- Grossesse et allaitement



2.3- Inhibiteurs des alphaglucosidases

Acarbose

Diastabol

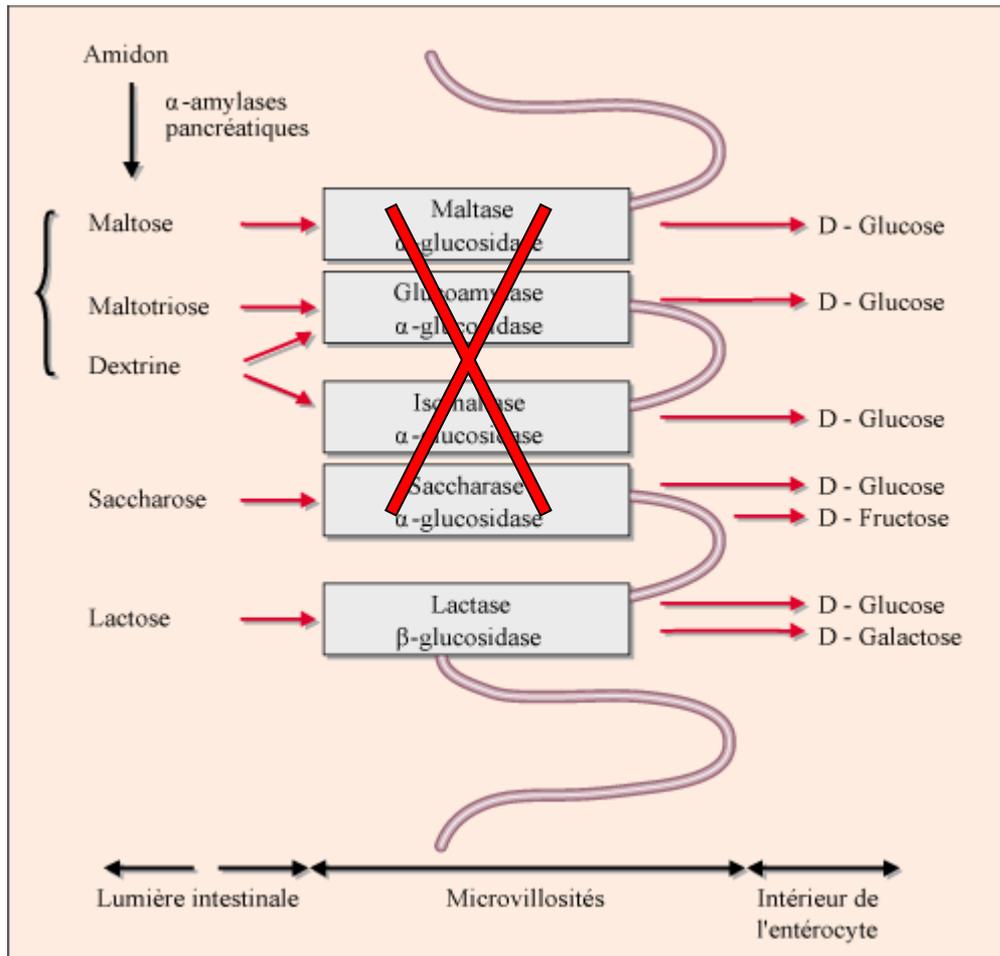
Inhibiteurs des α -glucosidases (1)

Acarbose

GLUCOR[®] comp. 50 et 100 mg ;

Miglitol

DIASTABOL[®] comp. 50 et 100 mg



Mécanisme d'action

Inhibition de la dégradation des sucres:

- **Retard de l'absorption**
- Diminution des **excursions des glycémies post-prandiales**

Efficacité : modeste sur l'HbA1c
(en générale réduction de 0,5%)

Effets indésirables :

Tolérance digestive médiocre :

- Flatulences** (fermentation des poly/disaccharides non dégradés)
- Diarrhée** (effet osmotique des poly/disaccharides non dégradés)
- élévation des transaminases

Contre indications :



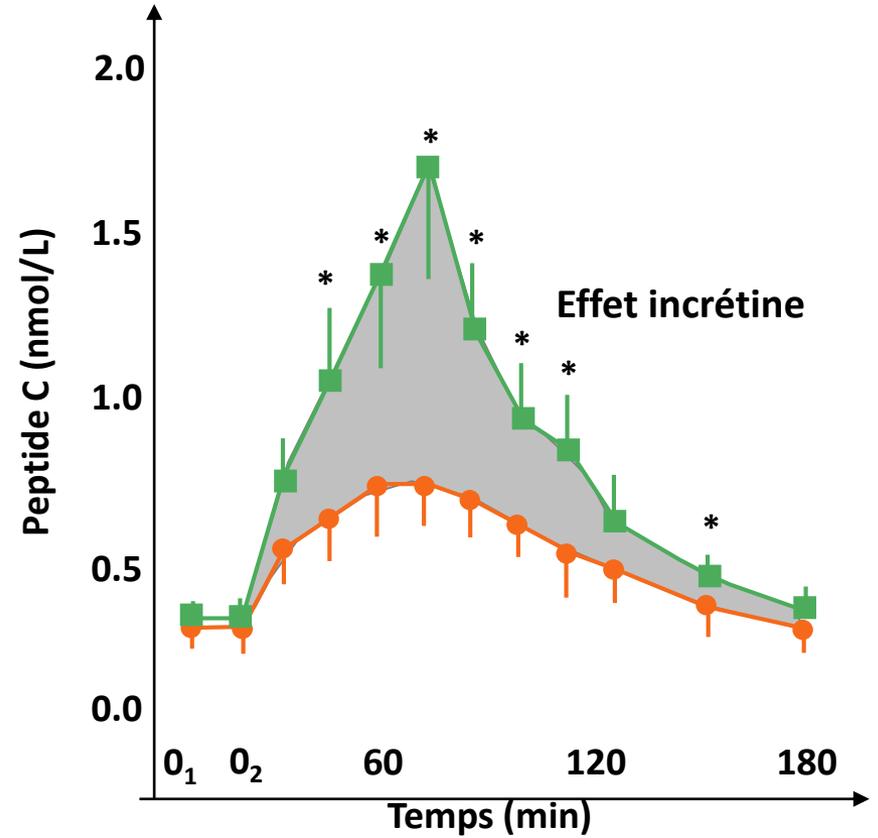
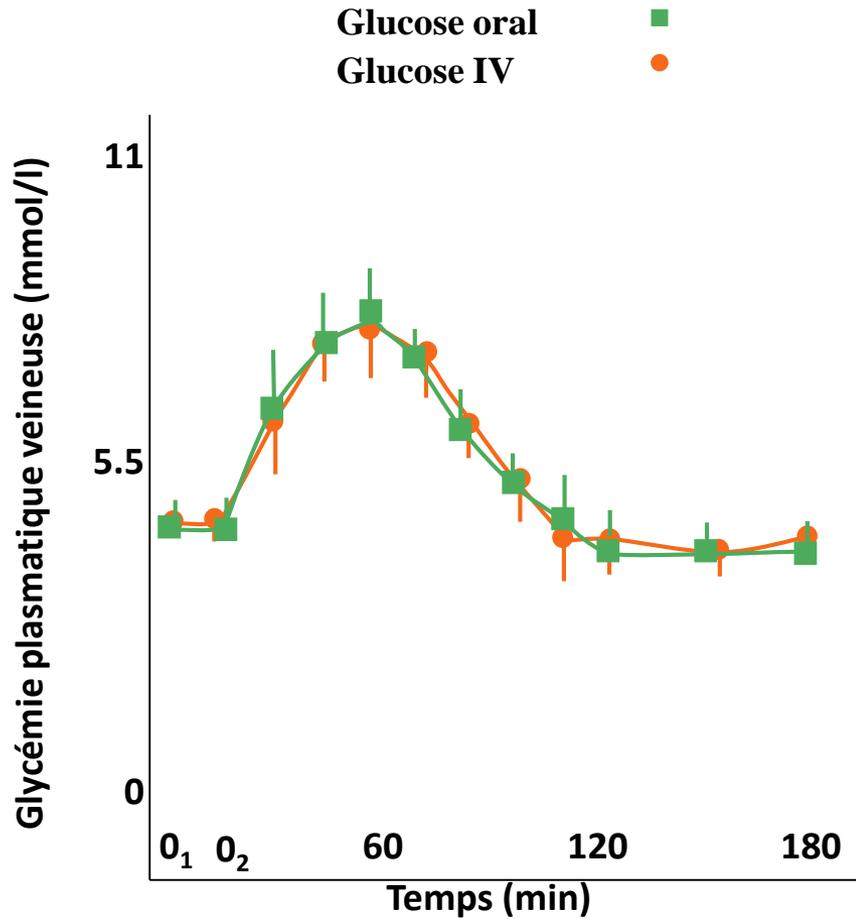
- IR sévère
- Pathologies digestives chroniques
- GROSSESSE - Allaitement
- Enfant < 15 ans

2.4- Les incrétines

Analogues du GLP-1

Inhibiteurs des DPPIV

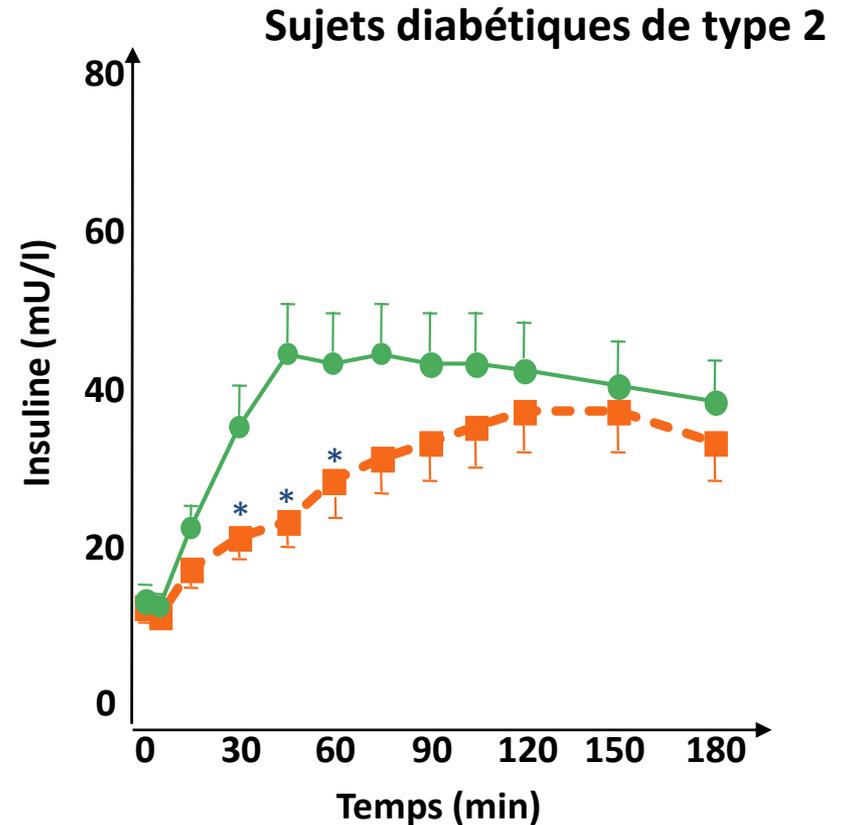
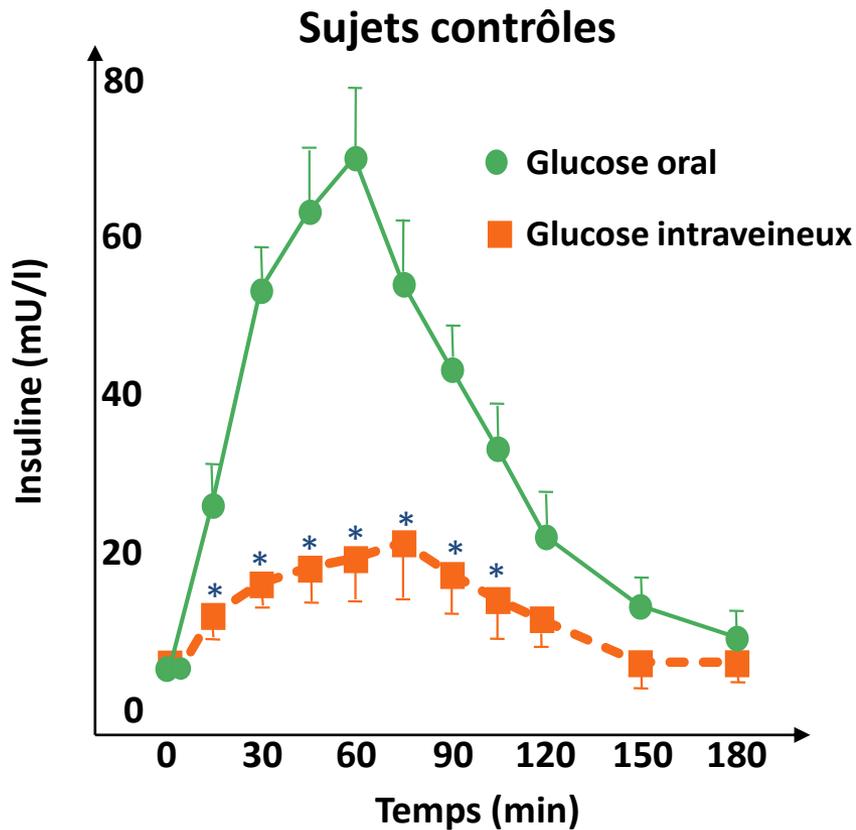
L'effet incrétine (1)



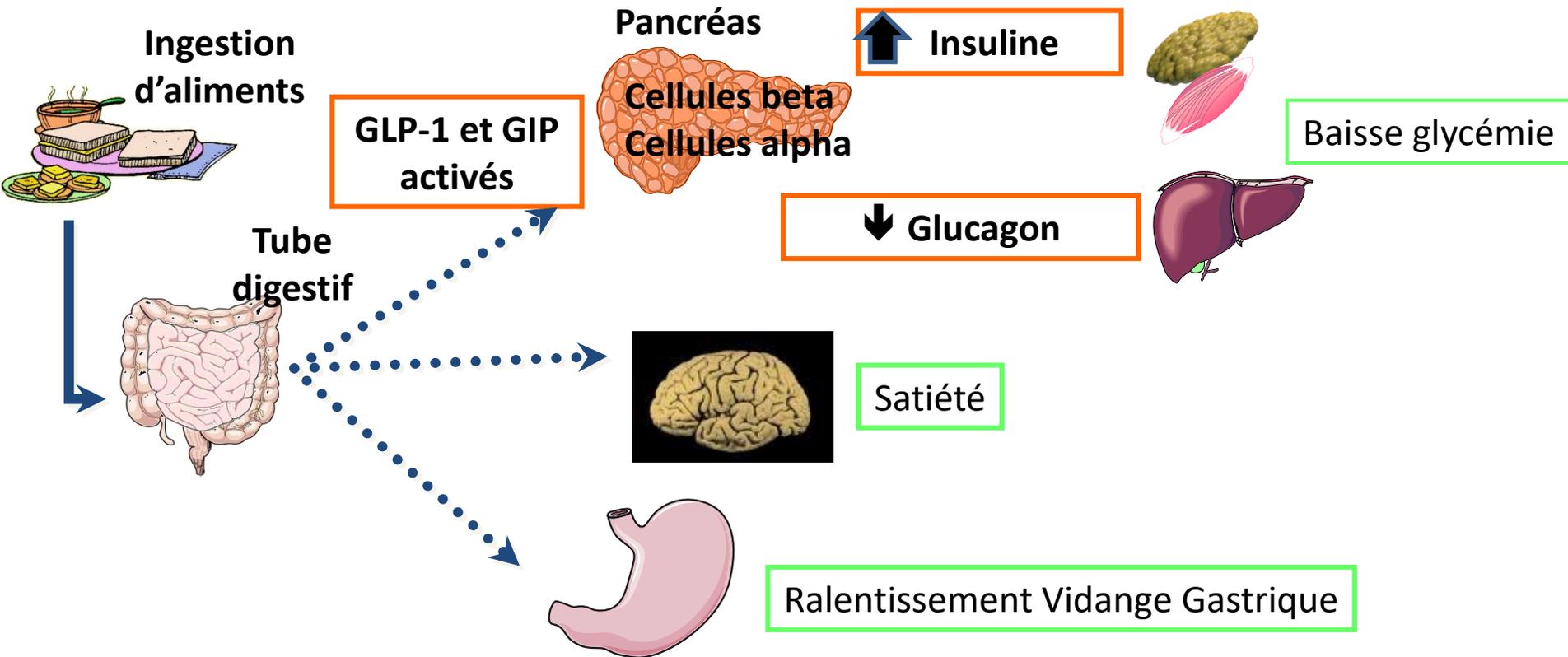
Nauck et al, Diabetologia; 1986

L'effet incrétine (2)

Chez le diabétique de type 2:
L'effet incrétine est diminué

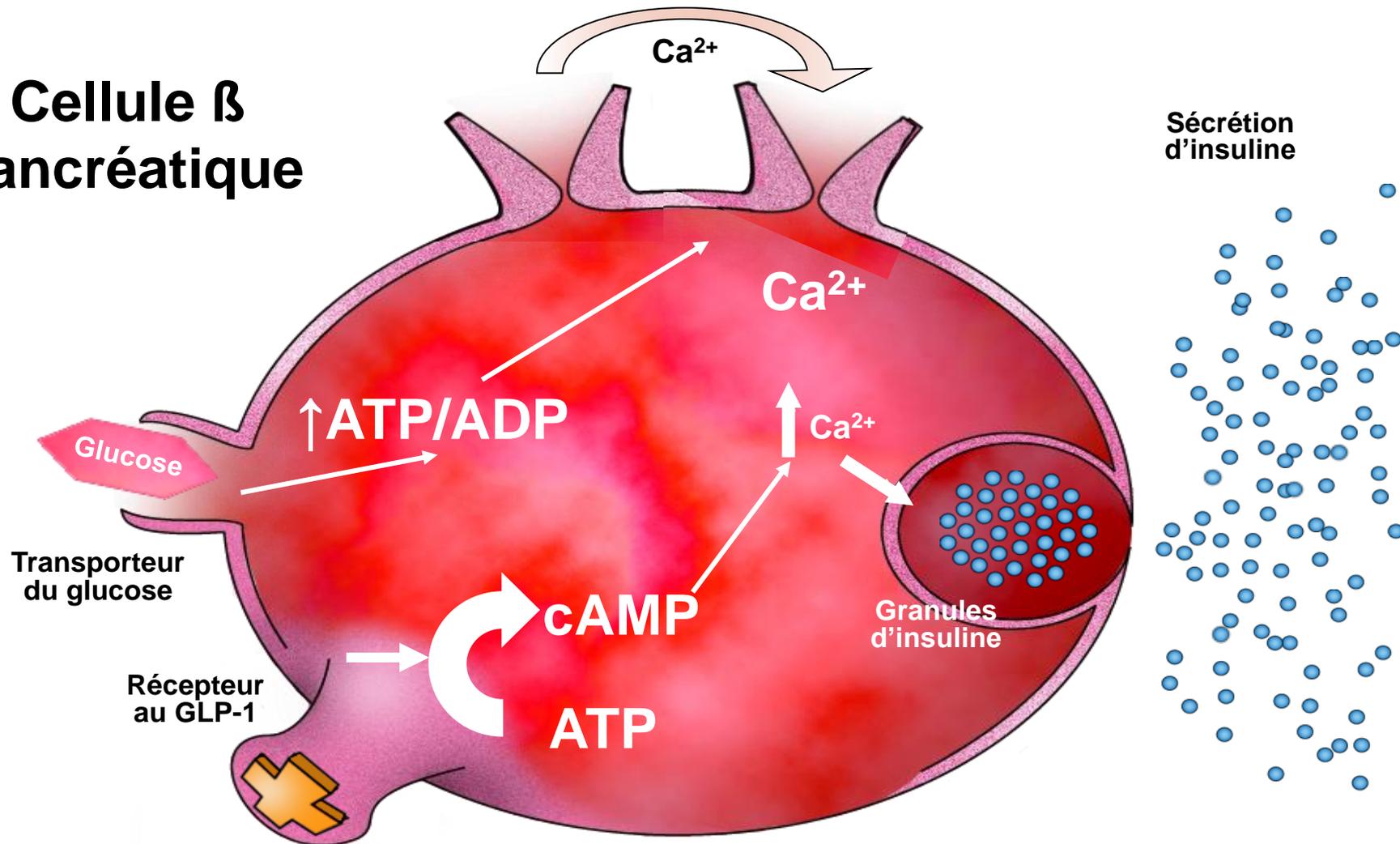


Hormones incrétines GLP-1 et GIP



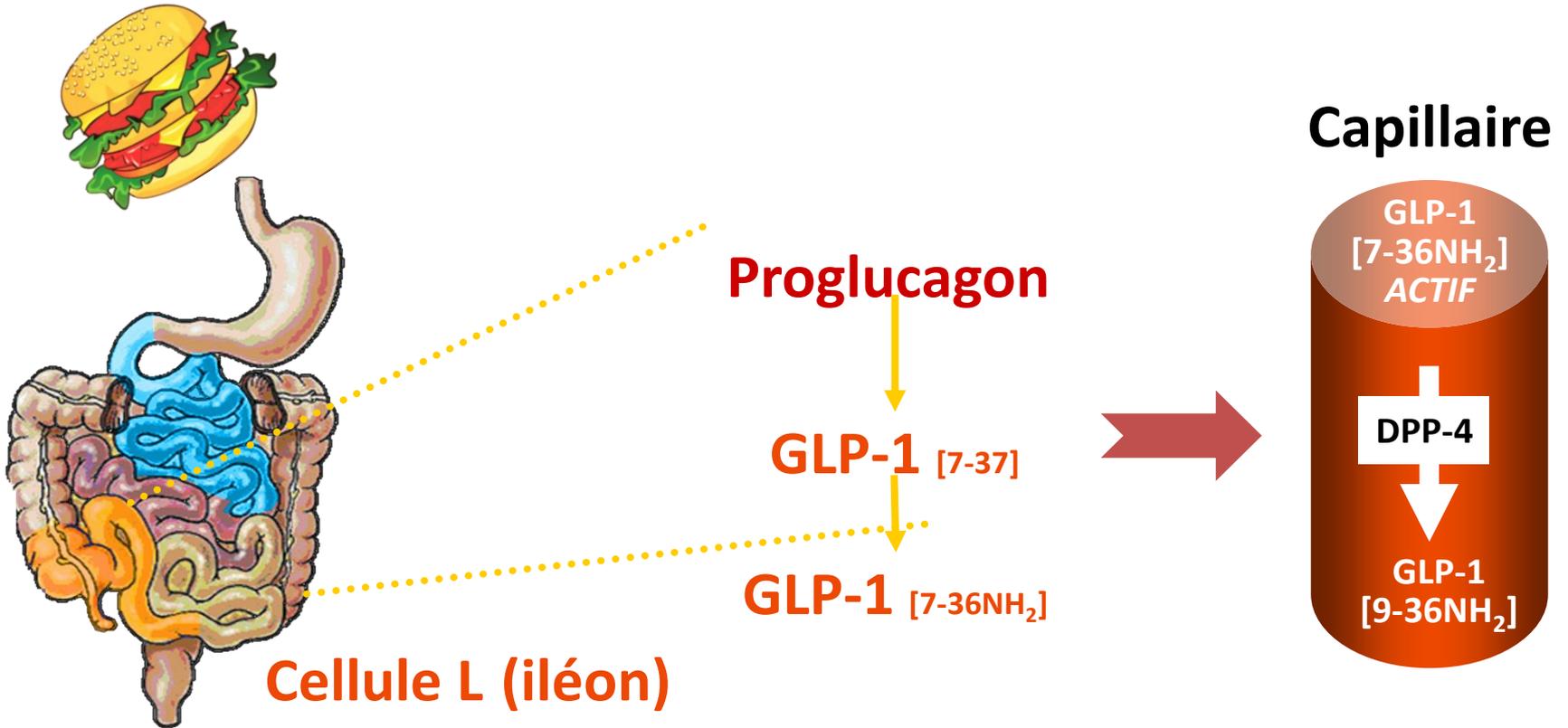
Au niveau de la cellule Beta ,le GLP-1 et ses analogues médicaments sont potentialisateurs de la sécrétion de l'insuline **en présence de glucose**

Cellule β pancréatique



Inhibiteurs de DPP-4 (1)

Mécanisme d'action



Dipeptidyl peptidase-4 (**DPP-4**)

Inhibiteurs de la DPP-4

➤ augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie du GLP-1

➔ Inactivation > 50 % du GLP-1 en ~ 1 min

Inhibiteurs des DPP-4 (2)

- **Efficacité**

- Diminution de l'Hb1Ac: 0,7%
- Effet neutre sur le poids
- Pas d'hypoglycémie (sauf si associé aux sulfamides hypoglycémifiants)

- **Effets indésirables**

- Peu d'effets indésirables recensés (mais plan de gestion des risques)
- Infection des voies aériennes supérieures (saxagliptine)
- Attention fonction pancréatique
- Augmentation des ALAT sous vidagliptine (surveillance)

Pas d'interaction médicamenteuse cliniquement pertinente

Inhibiteurs des DPP-4 (3)

Les Gliptines

DCI	Spécialité	Rythme de prise	posologie/jour
Sitagliptine	Januvia [®] , Xelevia [®]	1 comp/jour	100mg
Vildagliptine	Galvus [®]	2 comp/jour	2x 50mg
Saxagliptine	Onglyza [®]	1 comp/jour	5mg
<i>Alogliptine</i>	<i>Vipidia[®]</i>	<i>1 comp/jour</i>	<i>6.25; 12.5; 25mg</i>
<i>Linagliptine</i>	<i>Trajenta[®]</i>	<i>1 comp/jour</i>	<i>5mg</i>

Association avec la Metformine 1000mg

Janumet[®], Velmetia[®]: Metformine + Sitagliptine

Eucréas[®], Icandra[®]: Metformine + Vidagliptine

Komboglyse[®]: Metformine + Saxagliptine

Jentaducto[®]: Metformine + Linagliptine

1 comp matin et soir

Les analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) (1)

• Mécanisme d'action

- Concentration pharmacologique de GLP-1
 - Induction de la sécrétion d'insuline glucose-dépendante
 - Diminution de la sécrétion de glucagon
 - Stimulation de la satiété
 - Ralentissement de la vidange gastrique
- Potentialise effet des insulinosécréteurs
- Stabilisation ou amélioration de la fonction des cellules β en favorisant la prolifération et en inhibant l'apoptose des cellules β ?

• Efficacité

- Réduction de l'HbA1c de 0,9% à 1,5% en moyenne en 3 mois
- Réduction pondérale 2-3 kg en 6 mois
- Diminution de la pression artérielle (A confirmer)

Les analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) (2)

- **Effets indésirables**

- Troubles digestifs (nausées, vomissements)
- Surveillance pharmacovigilance: pancréatite
- Hypoglycémies si associé aux sulfamides hypoglycémiants
- Développement anticorps sans perte d'efficacité apparente.

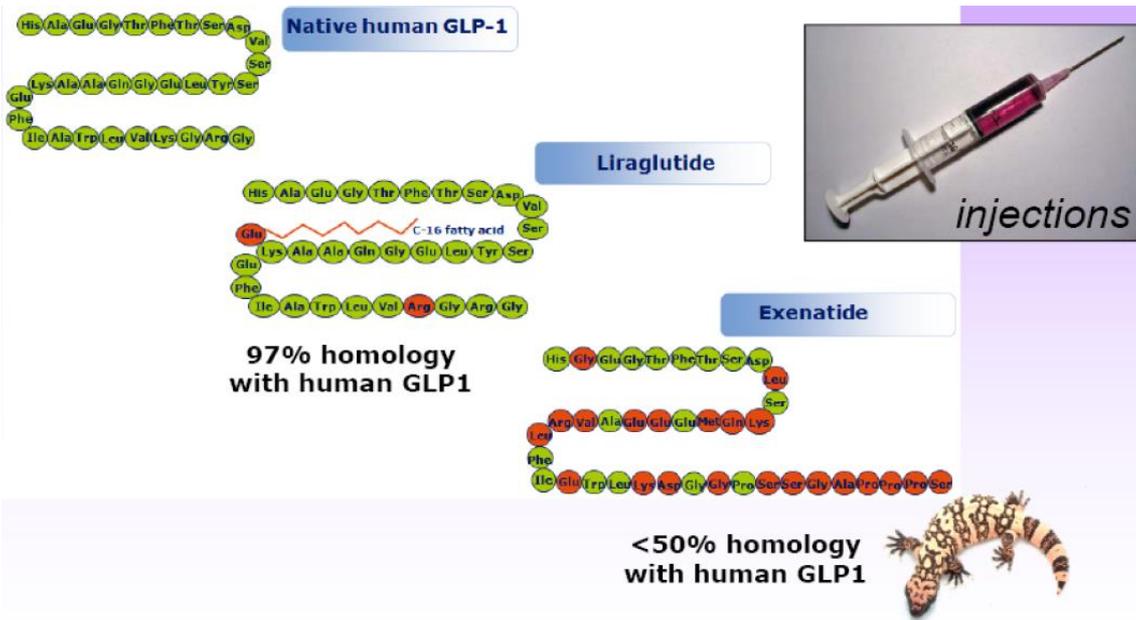
- **Interactions médicamenteuses**

- Répercussion du ralentissement de la vidange gastrique?

- **Contre-indications**

- Grossesse et allaitement
- <15 ans et non recommandés si >75 ans
- Pancréatite pour liraglutide

Les analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) (3)



DCI	Spécialités	Fréquence d'administration	Posologie
Liraglutide	Victoza®	1 inj/jour	0,6 à 1,8mg/j
Liraglutide+ins. dégludec	Xultophy®	1 inj/jour	Adaptée au patient
Dulaglutide	Trulicity®	1/sem	1,5 mg/sem
Exenatide	Byetta®	2 inj/jour	5µg 2x/j puis 10µg 2x/j
Exenatide LAR	Byduréon®	1 inj/sem	2mg/sem
<i>Lixisenatide</i>	<i>Lyxumia</i> ®	<i>1inj/j</i>	<i>10-20µg/j</i>

2.5- Les insulines

Les insulines (1)

Indication dans la diabète de type 2:

Transitoirement:

- Décompensation diabétique aiguë (coma hyperosmolaire)
- Décompensation liée à une pathologie associée
 - Pathologie infectieuse
 - Prise de corticoïdes
- En péri-opératoire
- Période aiguë post IDM
- Pour casser la glucotoxicité
- Diabète gestationnel : CI des ADO

En continu:

- Le recours à l'insuline est lié à un échec progressif des traitements oraux.
- Si contre-indication aux traitements oraux (insuffisants rénaux+++)

Les insulines (2)

Les principes de traitement = DT1

Mais

Possibilité de conserver des antidiabétiques oraux associés

Principe:

La sécrétion d'insuline est longtemps maintenue mais cependant INSUFFISANTE pour permettre une normoglycémie



Doses d'insuline sont souvent **plus importantes** que dans le DT1 car les patients sont **INSULINORESISTANTS**

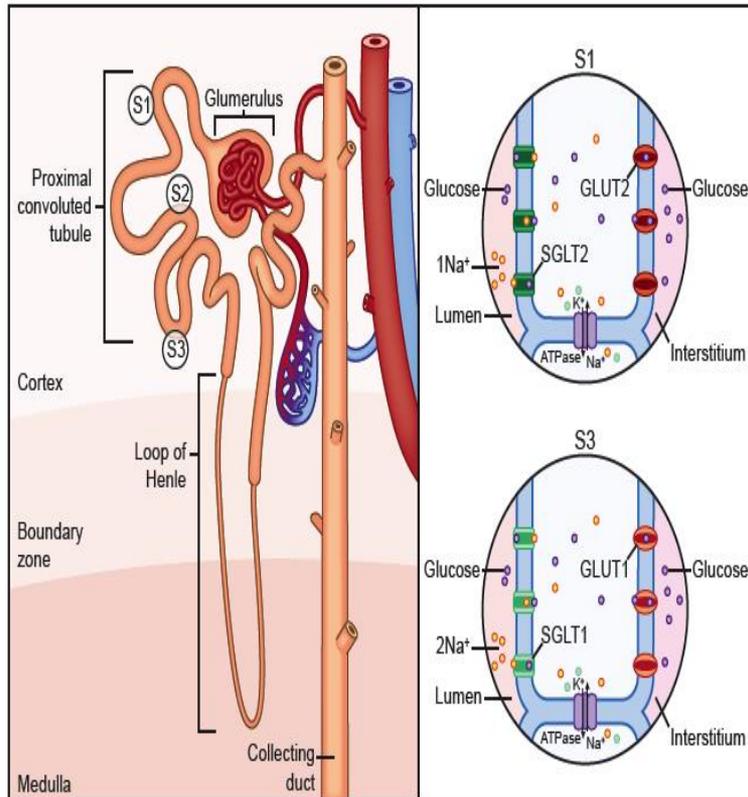
2.6- Inhibiteur du transporteur rénal de glucose SGLT-2

Inhibiteur du transporteur rénal de glucose SGLT-2 (1)

Tube proximal S1 ⇨ 90% de réabsorption du glucose via SGLT2/Na⁺ apical / GLUT 2 basal
Tube proximal S2-S3 ⇨ 10% de réabsorption du glucose via SGLT1/Na⁺ apical / GLUT 1 basal



Augmentation de la glycosurie



- Diminution HbA1c = 0,7% (=iDPPIV)
- **Perte de poids (2 kg)**
- Réduction de l'insuffisance cardiaque ?

Commercialisés (octobre 2021)

Dapagliflozine : FORXIGA®

Empagliflozine : JARDIANCE®

Non commercialisée

Canagliflozine : INVOKANA®

+ associations

Inhibiteur du transporteur rénal de glucose SGLT-2 (2)

- **Effets indésirables**

- Polyurie (attention assoc. diurétiques)
- Infections génitales
- Acidose diabétique

- **Interactions médicamenteuses**

- Réduire la dose des insulines et insulinosécrétagogues

- **Contre-indications**

- hypersensibilité

En résumé :

	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices cardio-vasculaires en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale
					IDM, AVC, ou décès CV	Insuffisance cardiaque	
Sulfamides hypoglycémifiants et glinides	★ ★	Oui + (glibenclamide ++)	↑	1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour le glimépiride		Absence de données
Inhibiteurs des α-glucosidases	★	Non	↔	3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose		Absence de données
Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)	★ ★	Non	↔	1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	<ul style="list-style-type: none"> • Sécurité démontrée pour sitagliptine • Risque potentiel pour saxagliptine 	Effet neutre
Agonistes des récepteurs du GLP-1	★ ★ ★	Non	↓↓	sous-cutanées 1 inj./jour à 1 inj./semaine	Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide et semaglutide	<ul style="list-style-type: none"> • Sécurité démontrée si insuffisance cardiaque NYHA I à III • Doute sur la sécurité si fraction d'éjection du VG < 40 % 	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et semaglutide
Analogues lents de l'insuline	★ ★ ★ ★	Oui +++	↑ ↑	sous-cutanées 1 inj./jour	Sécurité démontrée pour glargine U100 et dégludec		Effet neutre
Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)	★ ★	Non	↓↓	1 prise/jour	Bénéfices démontrés pour empagliflozine et canagliflozine	Bénéfices démontrés pour empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine	Bénéfices sur la fonction rénale démontrés pour empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine

3.Objectifs thérapeutiques de la prise en charge :

- Démarche centrée sur le patient
- Prise en compte de l'environnement social et du profil médico-psychologique (littératie en santé)

À court terme :

- diminution de l'hyperglycémie et amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, flou visuel) + maîtrise du risque hypoglycémique lié au traitement
- prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire)

À plus long terme :

- prévention des complications chroniques micro et macrovasculaires

Contrôle glycémique



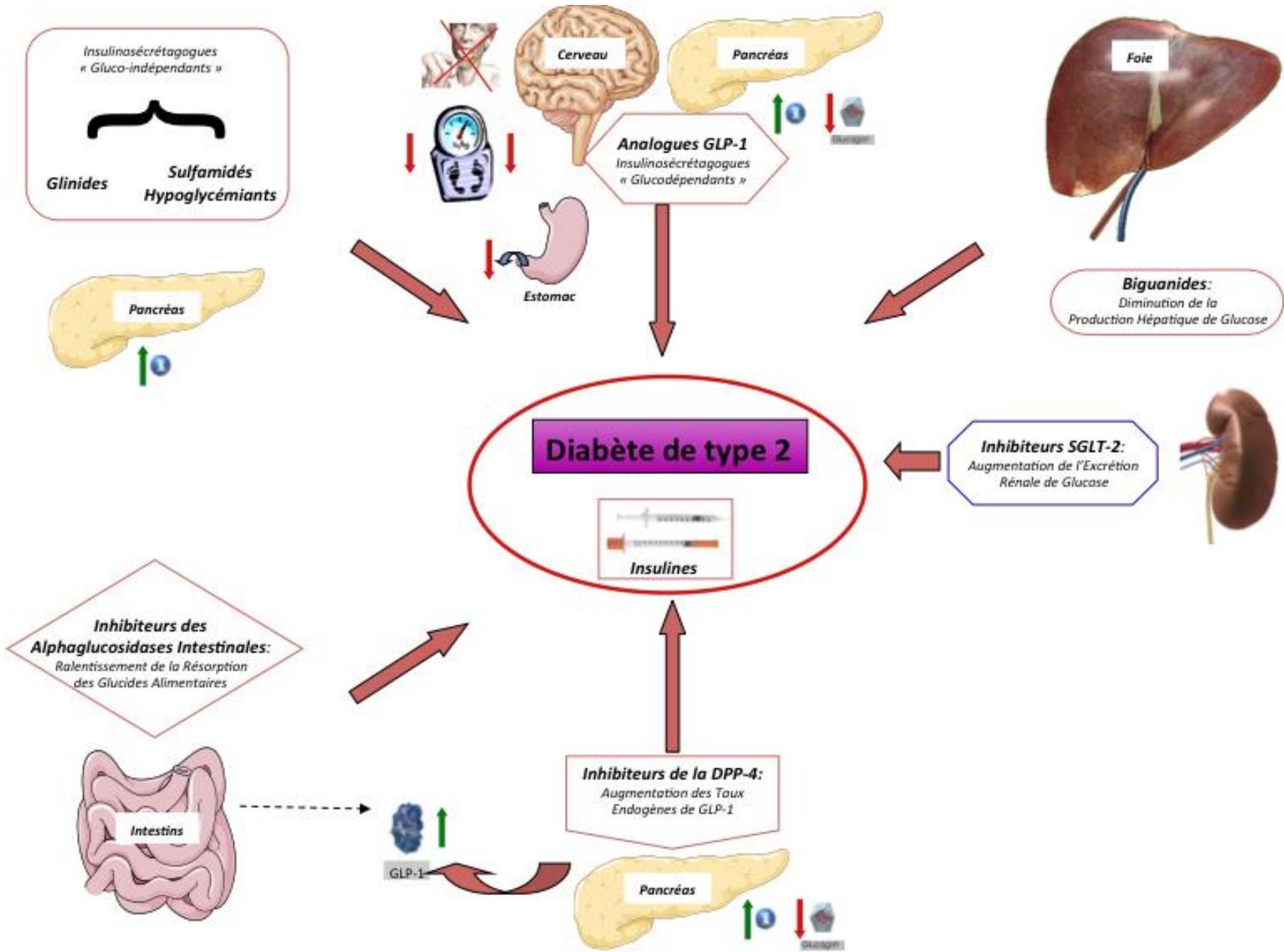
+ 9% évènements CV majeurs
+ 15% IDM
+ 13-20% rétinopathie et IRC

4. Stratégie médicamenteuse (1)

Les préalables de la prise en charge médicamenteuse :

- La mise en place de la modification thérapeutique du mode de vie (MTMV) efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux :
 - L'éducation thérapeutique du patient
 - Prévention du tabagisme
 - Lutte contre la sédentarité
 - Bilan annuel : RCV, micro et macroangiopathies
- Le traitement des autres facteurs de risque cardio-vasculaire et des complications du diabète est par ailleurs essentiel à la prise en charge du patient diabétique
- Avoir des objectifs glycémiques cibles **PERSONNALISÉS** (indicateur HbA1c)
- Mettre en place une stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique **PERSONNALISÉE**
- Discuter la place de l'auto-surveillance glycémique

4. Stratégie médicamenteuse (2)



4. Stratégie médicamenteuse (3)



RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RECOMMANDATION

Stratégie
thérapeutique du
patient vivant avec
un diabète de
type 2

Validé par le Collège le 30 mai 2024

4. Stratégie médicamenteuse (4)

Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019

Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: Position Statement of the Francophone Diabetes Society - 2019

4. Stratégie médicamenteuse (5)

	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale	Principaux effets indésirables
					IDM, AVC ou décès CV	IC		
Metformine	↓↓	Non	↔ (ou ↓ modeste)	Comprimés 2 à 3 prises/jour	Sécurité démontrée		Absence de données	Effets digestifs fréquents (diarrhées, douleurs abdominales...)
Sulfamides et glinides	↓↓	Oui + (glibenclamide ++)	↑	Comprimés 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour glimépiride	(si IC NYHA I ou II)	Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	↓	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose (si IC NYHA I ou II)		Absence de données	Effets digestifs très fréquents (flatulences)
Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)	↓↓	Non	↔	Comprimés 1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	Sécurité démontrée pour sitagliptine Risque potentiel pour saxagliptine	Effet neutre	Risque très rare de pancréatite aiguë et d'arthralgies
Inhibiteurs d (gliflozines)		Non	↓↓	Comprimés 1 prise/jour	Bénéfices démontrés		Bénéfices sur la fonction rénale et l'albuminurie démontrés	Mycoses génitales Polyurie Déplétion volémique Risque rare d'acido-cétose Risque rare d'amputation (canagliflozine) ? Risque exceptionnel de gangrène de Fournier ?
Agonistes des récepteurs du GLP-1	↓↓↓	Non	↓↓ à ↓↓↓	Injections sous-cutanées 2/jour à 1/semaine	Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide et niveau de preuve moins élevé pour sémaglutide	Sécurité démontrée si IC NYHA I à III Doute sur la sécurité si FEVG < 40%	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et sémaglutide	Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées...) Lithiases vésiculaires
Analogues lents de l'insuline	↓↓↓↓	Oui ++	↑↑	Injections sous-cutanées 1/jour	Sécurité démontrée	(pour glargine : si IC NYHA I ou II et pour dégludec : si IC NYHA I à III)	Effet neutre	Hypoglycémies, prise de poids

Ce tableau résume les caractéristiques thérapeutiques du mode de vie (alin) et les médicaments antidiabétiques que vous prenez peut-être ne suffisent pas ou plus. Entourez avec votre médecin les familles qui vous semblent intéressantes et possibles pour vous. Discutez avec lui de vos préférences pour décider ensemble du traitement le plus adapté pour vous. CV : cardiovasculaire(s) ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IC : insuffisance cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

4. Stratégie médicamenteuse (6)

Règles hygiéno-diététiques

3-6 mois

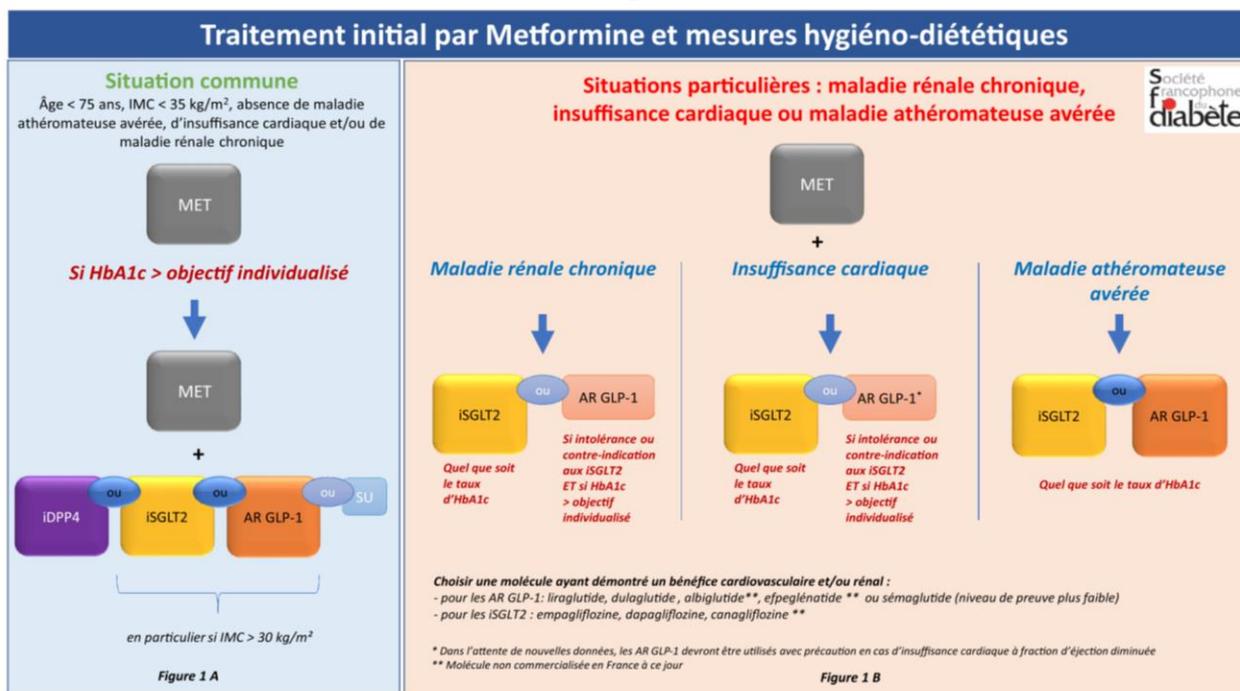


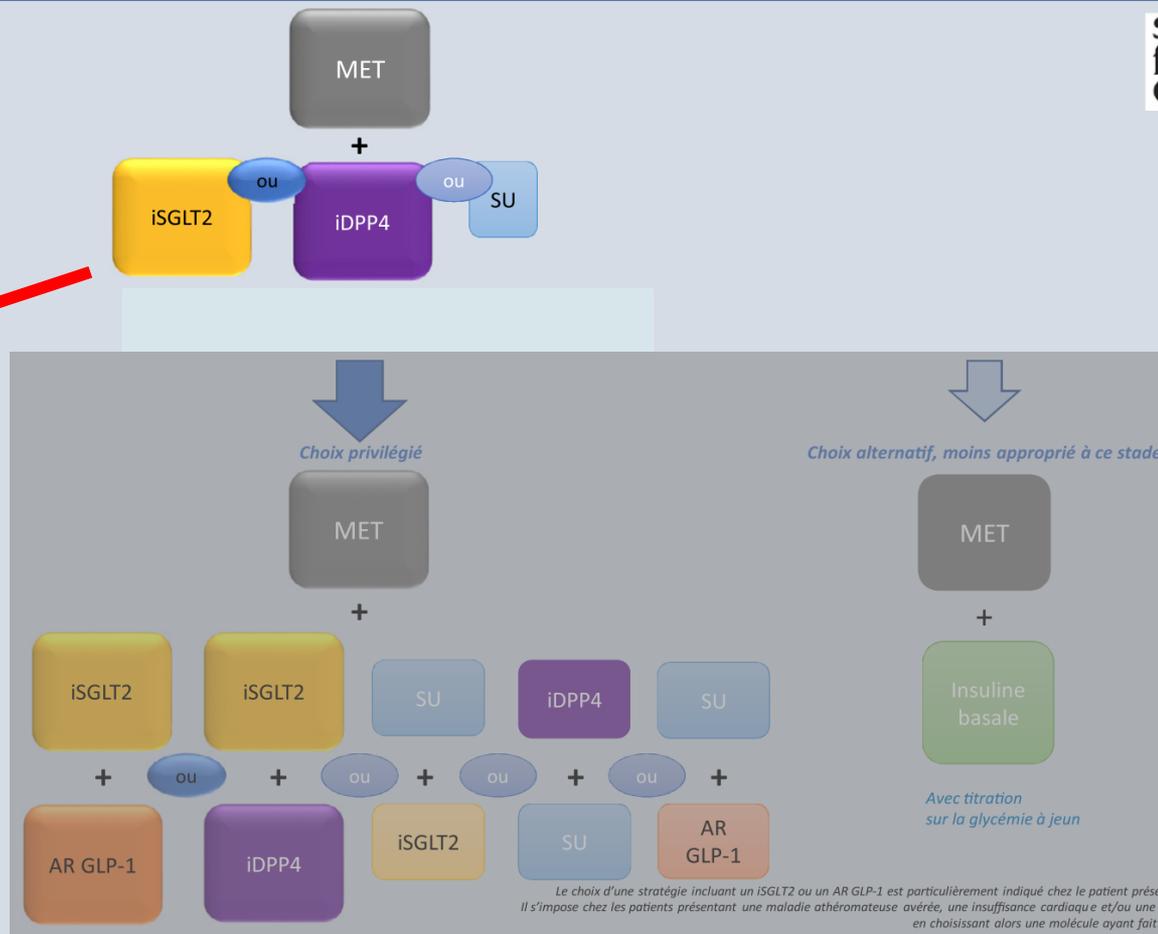
FIGURE 1

A. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation « commune ». **B.** Stratégie thérapeutique après modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée chez un patient présentant une maladie athéromateuse

Si bithérapie inefficace (diminution HbA1c < 1%)

Figure 2

Autre bithérapie



Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 est particulièrement indiqué chez le patient présentant un IMC ≥ 30 kg/m². Il s'impose chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.

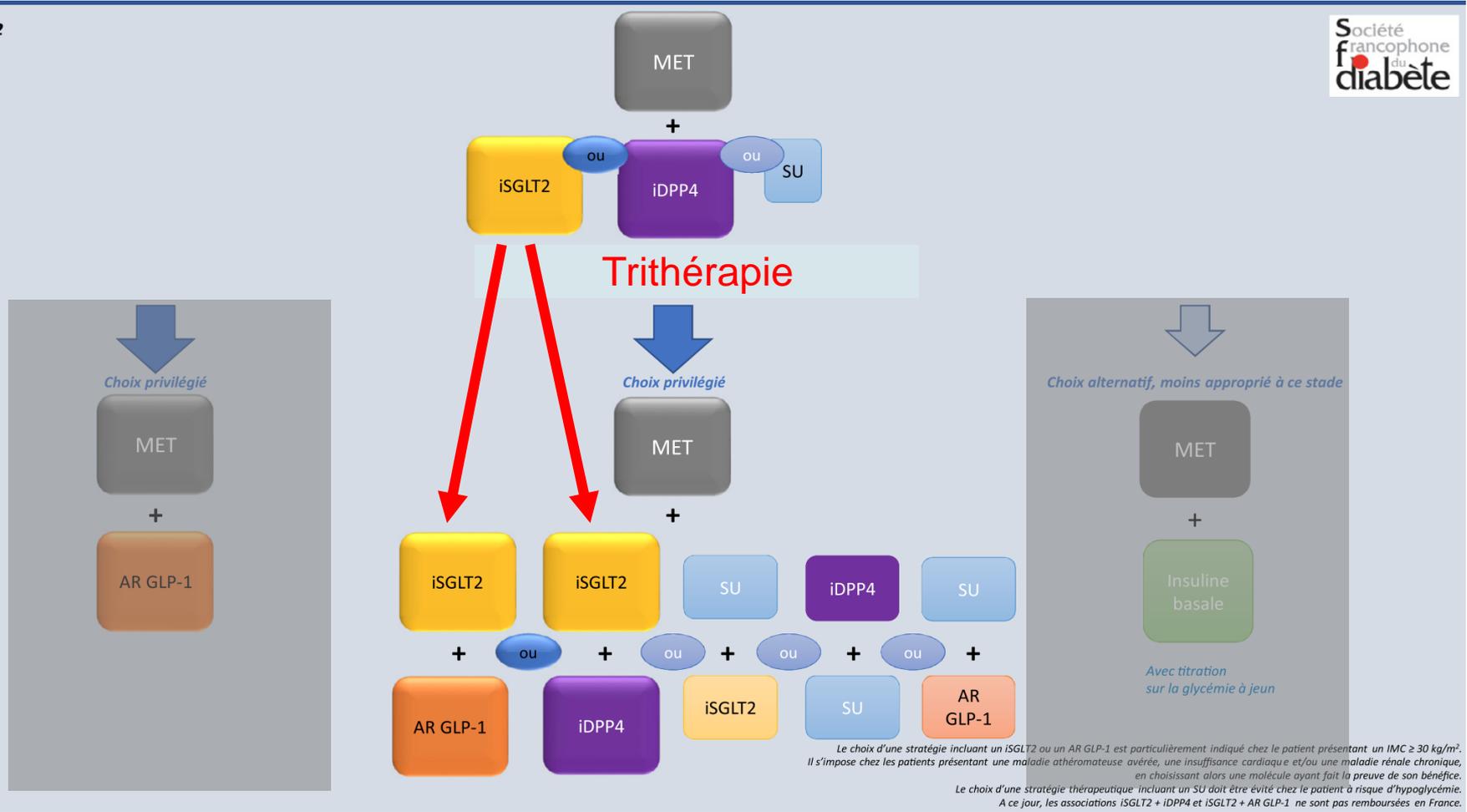
Le choix d'une stratégie thérapeutique incluant un SU doit être évité chez le patient à risque d'hypoglycémie.

A ce jour, les associations iSGLT2 + iDPP4 et iSGLT2 + AR GLP-1 ne sont pas remboursées en France.

Si bithérapie inefficace (diminution HbA1c < 1%)



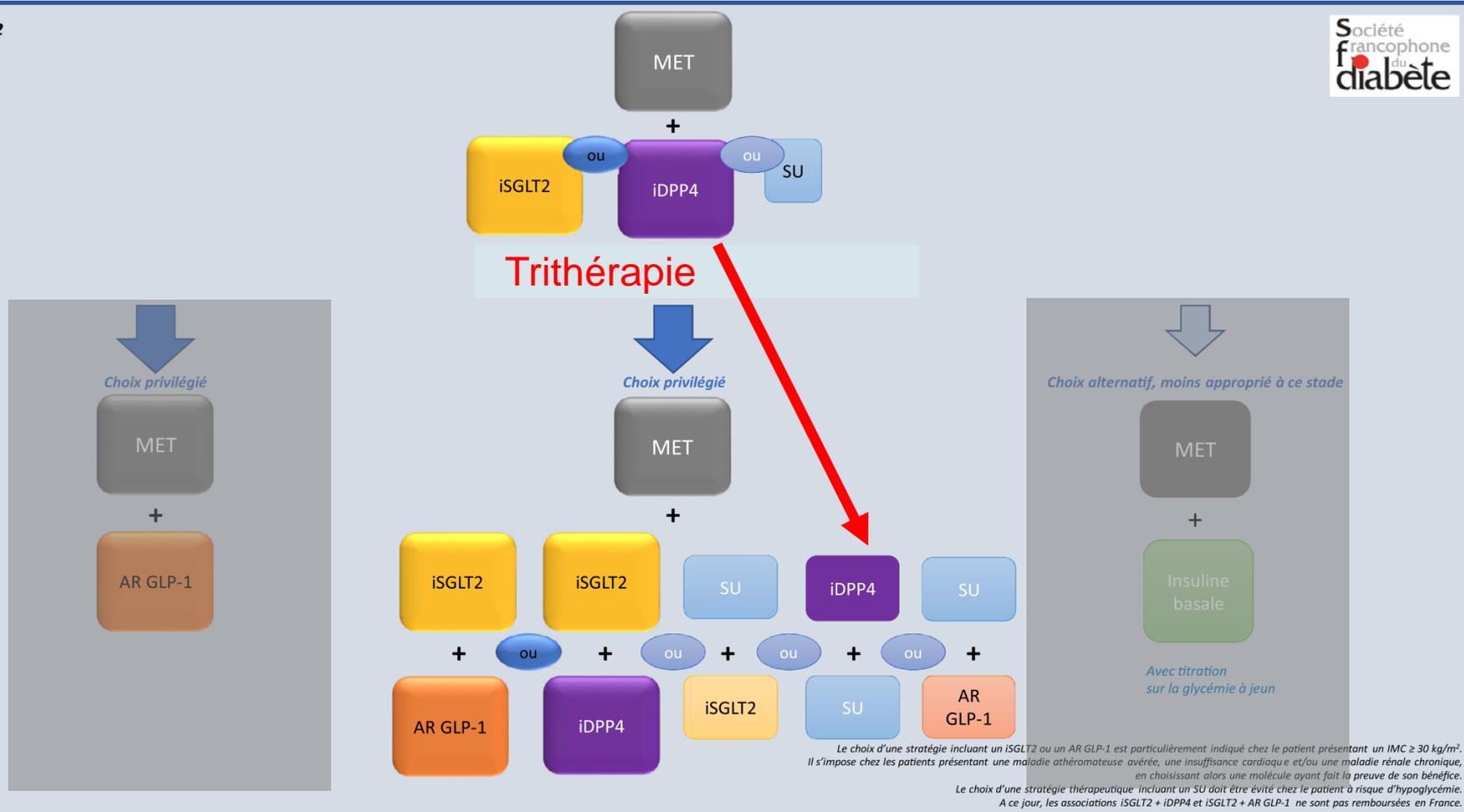
Figure 2



Si bithérapie inefficace (diminution HbA1c < 1%)



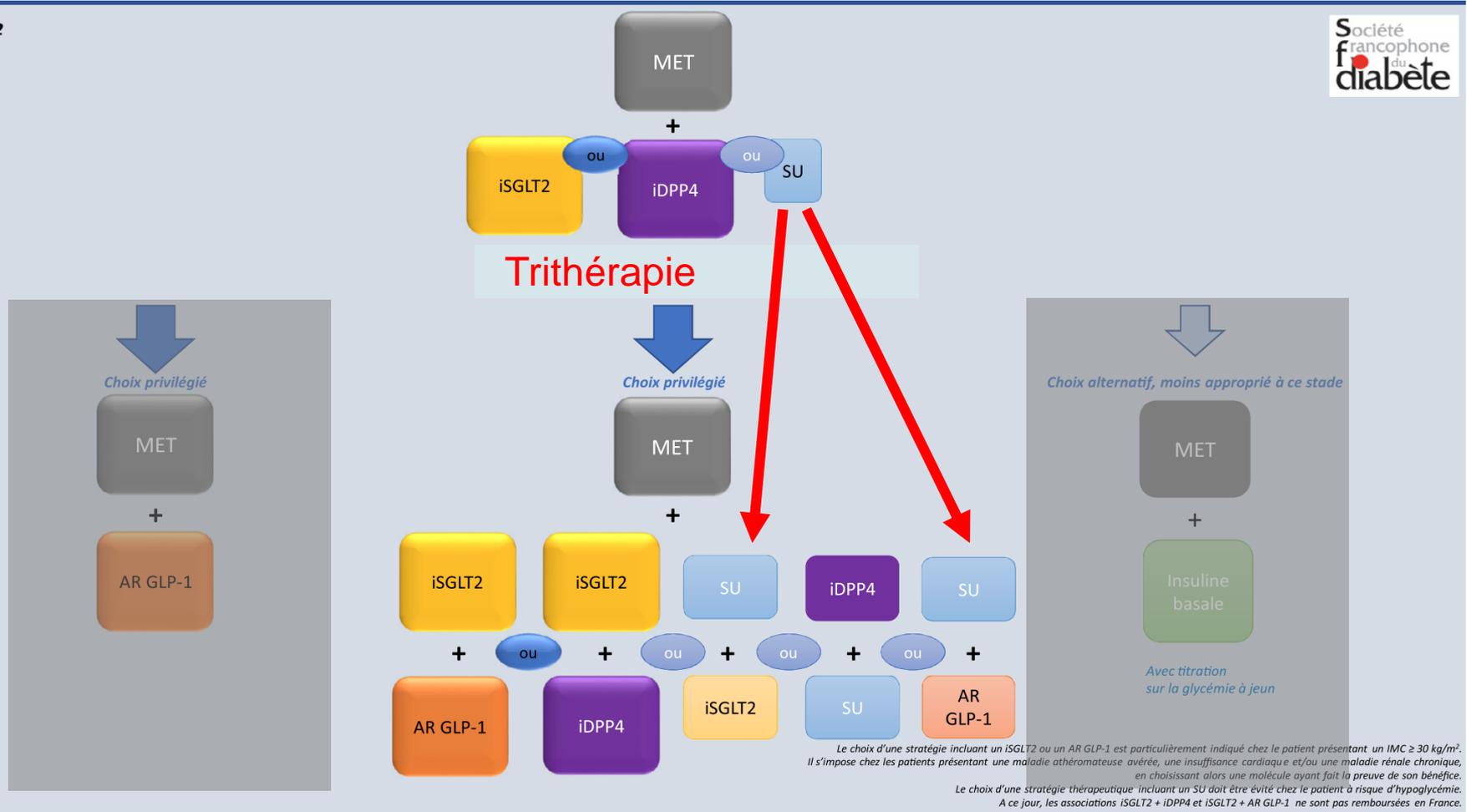
Figure 2



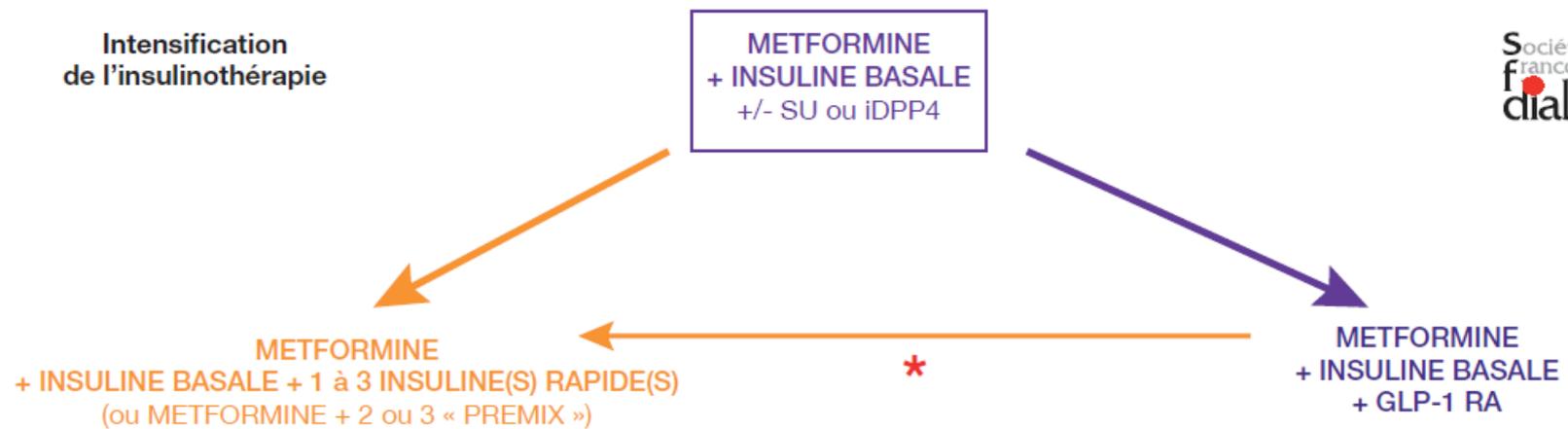
Si bithérapie inefficace (diminution HbA1c < 1%)



Figure 2



Si trithérapie inefficace (diminution HbA1c < 1%)



OBJECTIFS GLYCÉMIQUES SELON LE PROFIL DU PATIENT

	Profil du patient	HbA _{1c} cible
Personnes âgées de moins de 75 ans	Patients vivant avec un DT2 : –avec une espérance de vie supérieure à 5 ans –ET sans comorbidité(s) sévère(s) –ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ^a	$\leq 7 \%$, voire $< 6,5 \%$ à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie
	Patients vivant avec un DT2 : –avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) –ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) –ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ^a –OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères	$\leq 8 \%$ en restant au-dessus de 7 % en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant (SU) ^b , glinide ou insuline
Personnes âgées de plus de 75 ans ^c	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	$\leq 7 \%$ ^d
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	$\leq 8 \%$ ^e , en restant au-dessus de 7 % ^e en cas de traitement par SU ^f , glinide ^f ou insuline
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	$< 9 \%$ et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L en restant au-dessus de 8 % avec des glycémies préprandiales $> 1,40$ g/L en cas de traitement par SU ^f , glinide ^f ou insuline
Patientes enceintes ou envisageant de l'être ^g	Avant d'envisager la grossesse	$\leq 6,5 \%$
	Durant la grossesse	$\leq 6,5 \%$ et glycémies capillaires $< 0,95$ g/L à jeun et $< 1,20$ g/L en postprandial à 2 h

^aStade 4 : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m².

^bLes sulfamides hypoglycémiantes (SU) sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère ou terminale.

^cDe manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous SU, glinide ou insuline ; le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %, mais existe également si l'HbA_{1c} est plus élevée.

^dUne attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide ou insuline.

^eCes valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.

^fIl est préférable d'éviter de prescrire un SU ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».

^gDiabète préexistant à la grossesse.

Cas particuliers

➤ Patients de plus de 75 ans :

- **Différencier les patients âgés « vigoureux » des patients âgés fragiles**
- Eviter :
 - Les hypoglycémies+++
 - La dénutrition et la perte de poids (attention incrétinomimétiques)
- Stratégie :
 - Monothérapie : Metformine (si pas de CI)
 - Bithérapie : Metformine - iDPP4 +++
 - Puis ajout insuline....
- **Si situation aiguë** (déshydratation, infection) => **insuline** pendant l'épisode
- Patients fragiles : abstention thérapeutique si écart à l'objectif HbA1c < 0,5 point

Cas particuliers

➤ Patients obèses (IMC > 30 kg/m²)

- Idem population générale avec :
 - Surveillance poids +++
 - Prise en charge diététique (perte de poids \geq 5%)
- Metformine en monothérapie
- Privilégier les médicaments neutres sur le plan pondéral (iDPP4) ou bénéfiques (analogues GLP-1*)
- Chirurgie métabolique +++

* Intéressant si stéatose hépatique

Cas particuliers

➤ Femmes enceintes ou envisageant de l'être

- Viser une HbA1c < 6,5 %
- Contrôle glycémique +++
- Privilégier insuline

Cas particuliers

➤ Patients IR chroniques

DFG (ml/min/1,73m ²)	60-89 (IRC légère)	45-59 et 30-44 (IRC modérée)	15-29 (IRC sévère)	< 15 ou dialyse (IRC terminale)
Insuline	■	■	■	■
Exénatide	■	■	■	■
Exénatide retard	■	■	■	■
Liraglutide	■	■	■	■
Dulaglutide	■	■	■	■
Sémaglutide	■	■	■	■
Sitagliptine	■	■	** ■	** ■
Saxagliptine	■	* ■	** ■	■
Vildagliptine	■	■	■	■
Dapagliflozine £	■	■	■ ■	■
Empagliflozine #	■	■	## ■	■
Metformine	■	■	■	■
Acarbose	■	■	■	■
Répaglinide	■	■	■	■
Glimépiride	■	■	■	■
Gliclazide	■	■	■	■

■ Pas de réduction de la dose

■ Réduction de la dose

■ Non indiqué

5 . Prévention des complications à long terme

Artériopathie
AOMI



Aspirine (75 à
160 mg/j) ou
clopidogrel
+ simvastatine



Dysfonction
érectile



Inhibiteurs
des
phospho-
diestérases
de type 5
(sildénafil)

Neuropathie
système
nerveux
autonome



Équilibre
glycémique +
traitement
symptomatique
(gastroparésie
diarrhée)

Neuropathie
périphérique



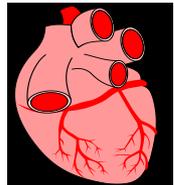
Équilibre
glycémique +
traitement des
douleurs
Neuropathiques
(Gabapentine,
Prégabaline,
Duloxétine...)

Prévention des complications à long terme

Coronaropathie



β -bloquant cardiosélectif en post-infarctus (ou vérapamil ou diltiazem si CI aux β -bloquants) + prévention par statine + aspirine (75 à 300 mg/j) et/ou clopidogrel



Néphropathie

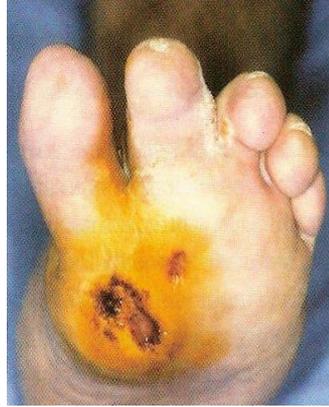


Équilibre glycémique + contrôle tensionnel + IEC ou ARA II si micro-albuminurie

Pied diabétique



Prise en charge spécifique ...



Rétinopathie



Équilibre glycémique + contrôle tensionnel + traitement spécialisé



Place de l'autosurveillance glycémique chez le diabétique de type 2

- L'ASG est recommandée :

- chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline afin d'adapter les doses d'insuline et de prévenir les hypoglycémies
- pour les patientes enceintes ou envisageant de l'être

- L'ASG peut être utile :

- chez les patients diabétiques de type 2 traités par sulfamides ou glinides afin de prévenir et de détecter d'éventuelles hypoglycémies
- pour les patients avec un taux d'HbA1c < 8 % dans le cadre d'un ajustement thérapeutique

- La réalisation systématique de l'ASG chez les patients sous antidiabétiques ne provoquant pas d'hypoglycémie n'est pas recommandée

Ce qu'il faut retenir

- Les objectifs de glycémie et de traitement doivent être individualisés.
- L'alimentation, l'activité physique et l'éducation thérapeutique restent la base du traitement du DT2.
- La metformine est le traitement de première ligne en dehors de ses contre-indications.
- Après la metformine, l'association à 1 ou 2 antidiabétiques, oraux ou injectables, est raisonnable en évitant autant que possible les effets indésirables.
- *In fine*, de nombreux patients auront besoin d'une insulinothérapie, seule ou associée à d'autres médicaments, pour maintenir le contrôle de leur glycémie.
- Autant que possible, toutes les décisions thérapeutiques devraient être prises de concert avec le patient en se concentrant sur ses préférences, ses besoins et ses valeurs.
- Une réduction globale du risque cardiovasculaire doit être l'objectif principal du traitement