

Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 en 2015 : Une approche centrée sur le patient

Mise à jour de la position de l' American Diabetes Association (ADA)
et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Inzucchi SE, Bergenstal RB, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E,
Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR



Diabetes Care 2015;38:140–149
Diabetologia 2015;58:429–442



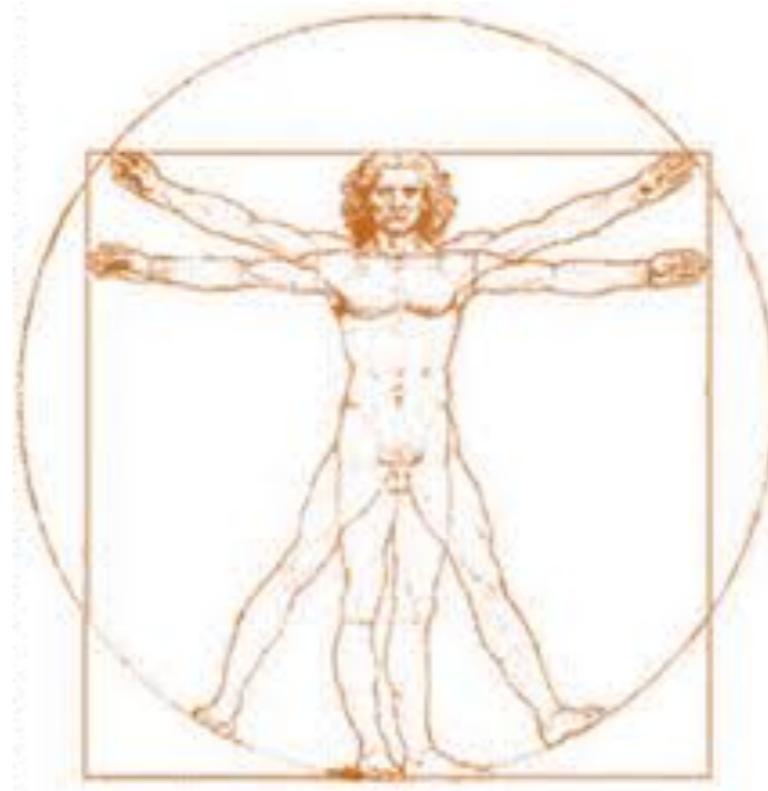
d'après les recommandations ADA / EASD
<http://care.diabetesjournals.org>

Diabète de type 2

Maladie fréquente et grave

■ Causes majeures de:

Maladies cardiovasculaires
Insuffisance rénale terminale (IRT)
Cécité
Amputation
Hospitalisation



■ Risques accrus de :

Cancer
Arthropathie accélérée
Déclin cognitif
Maladie chronique du foie
Maladies psychiatriques graves
Autres conditions
handicapantes ou létales

Impact d'une thérapie intensive du diabète : résumé des principales études cliniques

Study	Microvasc		CVD		Mortality	
	Initial Trial	Long Term Follow-up	Initial Trial	Long Term Follow-up	Initial Trial	Long Term Follow-up
UKPDS	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT / EDIC*	↓	↓	↔	↓	↔	↔
ACCORD	↓		↔		↑	
ADVANCE	↓		↔		↔	
VADT	↓		↔		↔	

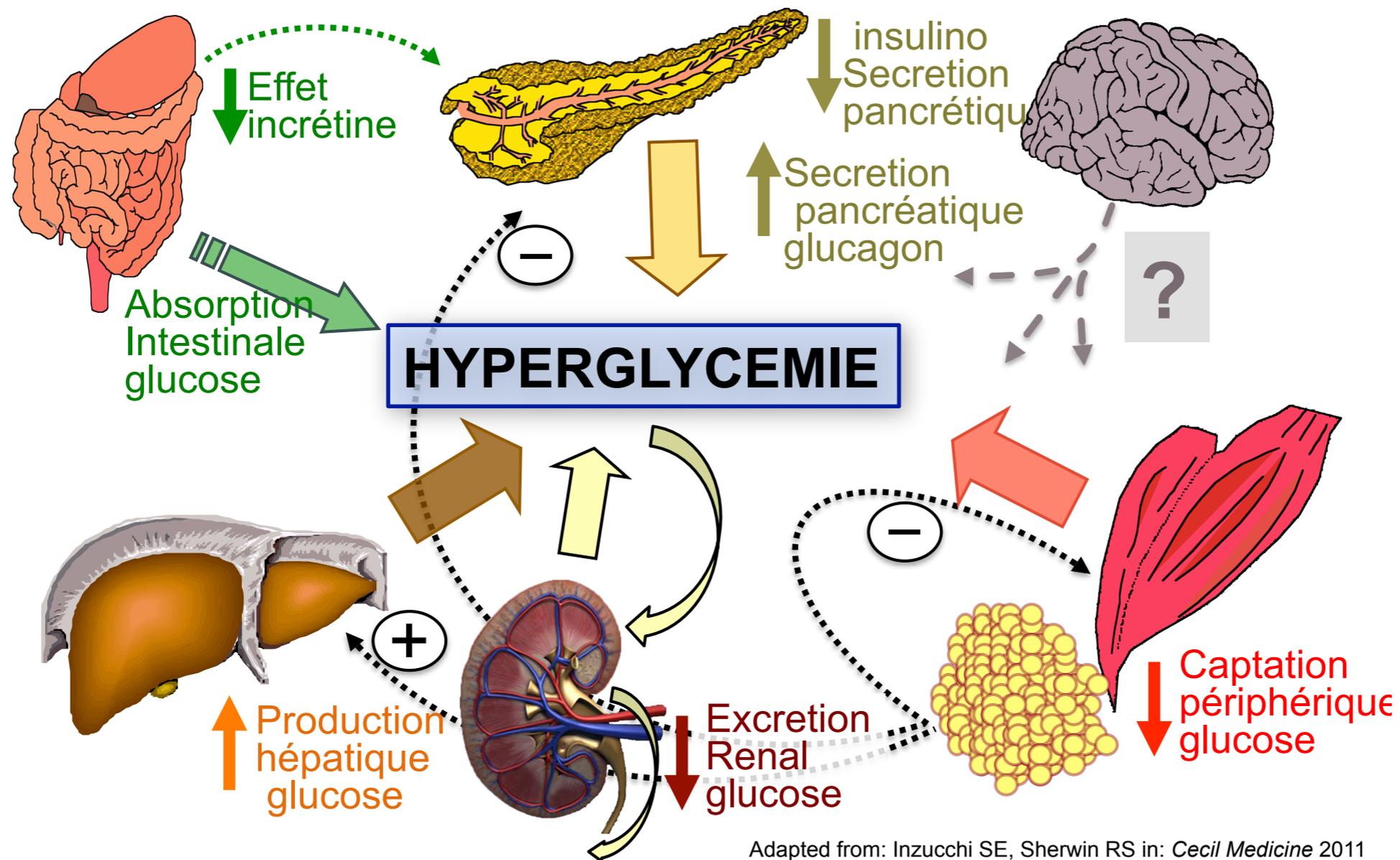
Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854.
 Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977.
 Nathan DM et al. *N Engl J Med*. 2005;353:2643. Gerstein HC et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2545.
 Patel A et al. *N Engl J Med* 2008;358:2560. Duckworth W et al. *N Engl J Med* 2009;360:129. (erratum:
 Moritz T. *N Engl J Med* 2009;361:1024)

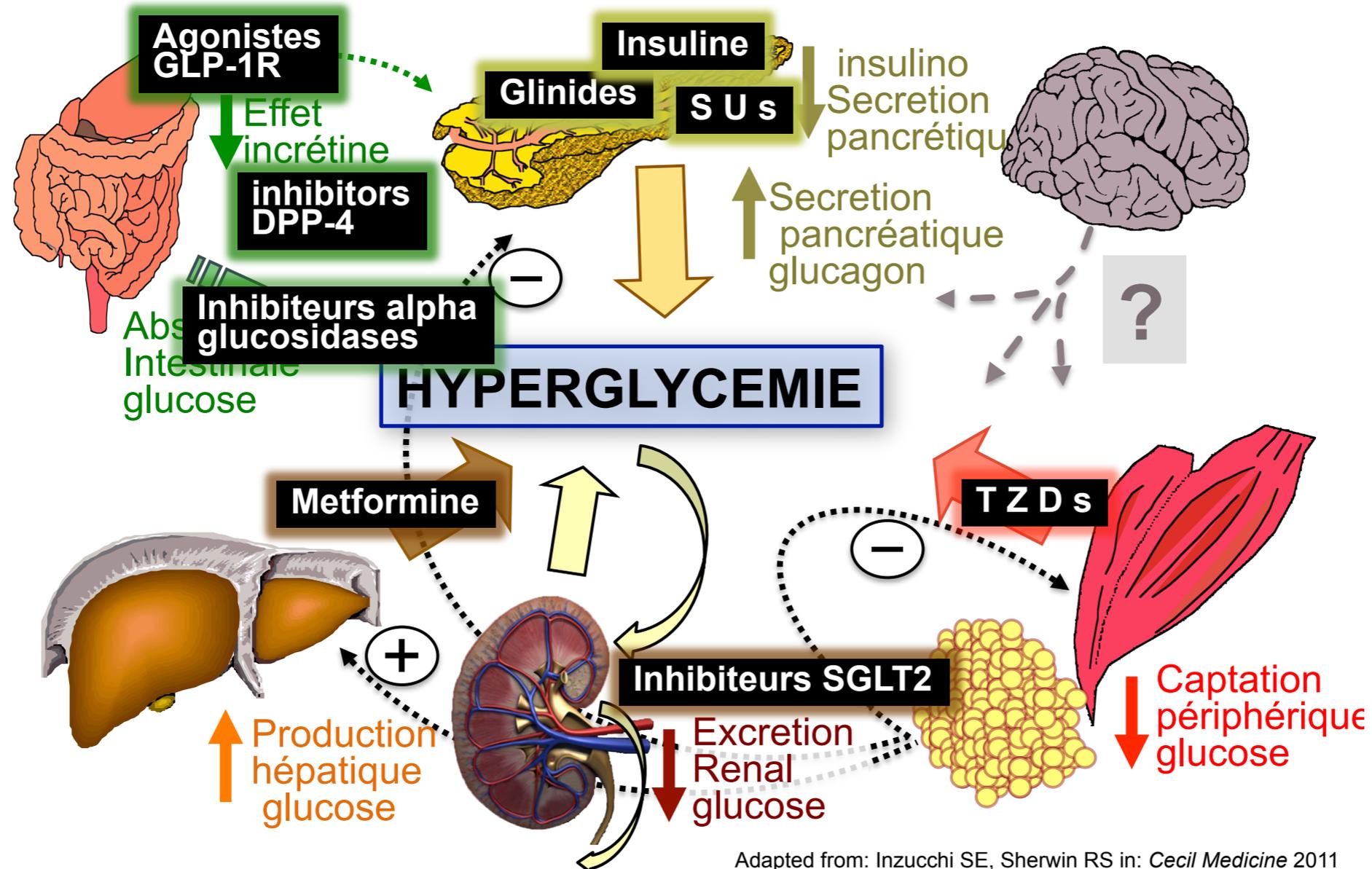
Initial Trial
 Long Term Follow-up

* in T1DM

Pathophysiologie complexe Anomalies dans DT2



Physiopathologie complexe Anomalies dans DT2



Adapted from: Inzucchi SE, Sherwin RS in: *Cecil Medicine* 2011

Les traitements disponibles

ADO	Mecanisme	Avantages	Inconvénients	Coût
Biguanides	<ul style="list-style-type: none"> • Activation AMP-kinase (autre ?) • ↓ Production hépatique de glucose 	<ul style="list-style-type: none"> • Recul très important • Pas d'hypoglycémie • Neutre sur le poids • ↓ Évènements CV 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastro intestinaux • Acidose lactique (rare) • Carence en B12 • Contre indications 	Bas
Sulfonylureas	<ul style="list-style-type: none"> • Fermeture des canaux K_{ATP} • ↑ Insulino sécrétion 	<ul style="list-style-type: none"> • Recul très important • ↓ Risque microvasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie • ↑ Poids • Faible durabilité • ? Blunts ischemic preconditioning 	Bas
Meglitinides	<ul style="list-style-type: none"> • Fermeture des canaux K_{ATP} • ↑ Insulino sécrétion 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Glycémies postprandiales • Souplesse de la titration 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie • ↑ Poids • ? Blunts ischemic preconditioning • Nombre de prises 	Intermédiaire.
TZDs	<ul style="list-style-type: none"> • Activation des PPAR-γ • ↑ Insulinosensibilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • Durabilité • ↓ TG (pio) • ↑ HDL-C • ↓ Évènements CV ? (pio) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Poids • Oedèmes, insuffisance cardiaque • Fractures osseuses • ↑ LDL-C (rosi) • ↑ MI (rosi) ? 	Bas

Tableau 1. Propriétés des antidiabétiques

Diabetes Care 2015;38:140-149; *Diabetologia* 2015;58:429-442

ADO	Mecanisme	Avantages	Inconvénients	Coût
Inhibiteurs des α-Glucosidases	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition des α-Glucosidases • retarde la digestion des sucres/ absorption 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • Non systémique • ↓ Postprandial glucose • ↓ Évènements CV ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinaux • Nombre de prises • ↓ Hba1c modeste 	Bas.
DPP-4 inhibiteurs	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition DPP-4 • Augmentation des taux d'incrétines (GLP-1, GIP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • Bien tolérés 	<ul style="list-style-type: none"> • Angioedème / urticaire • Pancréatites ? • ↑ Ins cardiaque ? 	Élevé
Chélateurs des acides biliaires	<ul style="list-style-type: none"> • Chélation acides bil • ↓ Production hépatique de glucose ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • ↓ LDL-C 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinaux • ↓ Hba1c modeste • Nombre de prises 	Élevé
Dopamine-2 agonists	<ul style="list-style-type: none"> • Active récepteurs DA • Alters hypothalamic control of metabolism • ↑ Insulinosensibilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'hypoglycémie • ↓ évènements cardio vasculaires ? 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Hba1c modeste • Vertiges, fatigue • Nausées • Rhinite 	Élevé
Inhibiteurs des SGLT2	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition des SGLT2 dans le tube contourné proximal • Augmentation de la glycosurie 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Poids • Pas d'hypoglycémie • ↓ Pression artérielle • Efficace à tout stade 	<ul style="list-style-type: none"> • Infections GU • Polyurie • Déplétion volume • ↑ LDL-C • ↑ Cr (transitoire) 	Élevé

Tableau 1. Propriétés des antidiabétiques

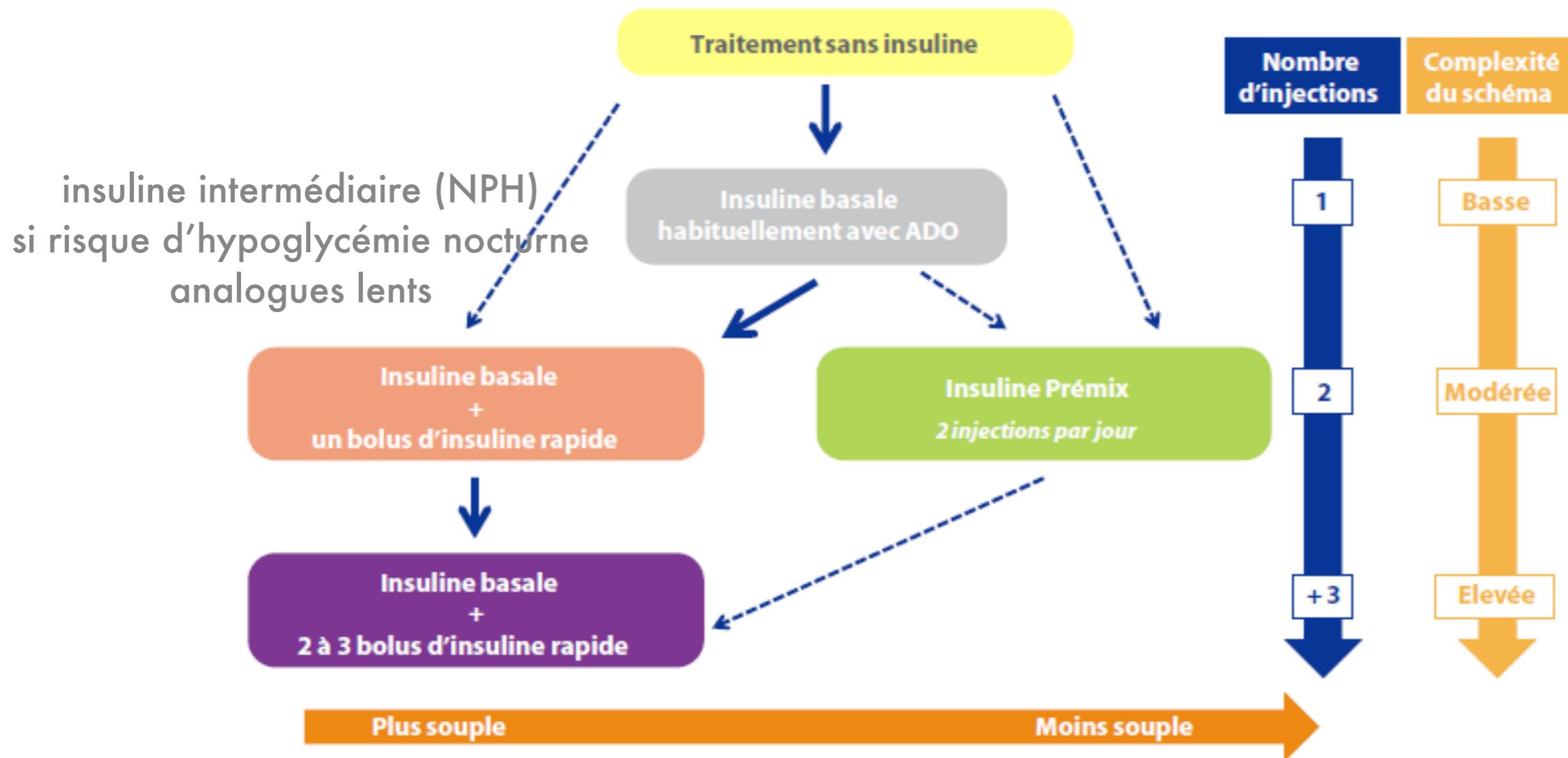
Diabetes Care 2015;38:140-149; *Diabetologia* 2015;58:429-442

Injectable	Mécanismes	Avantages	Inconvénients	Cost
Amyline mimétiques	<ul style="list-style-type: none"> • Activation des récepteurs de l'amyline • ↓ glucagon • ↓ vidange gastrique • ↑ Satiété 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Poids • ↓ Glycémies postprandiales 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinaux • Modeste ↓ Hba1c • Injectable • Hypo si dose d'insuline non réduite • Dosing frequency • Training requirements 	High
Agoniste des récepteurs de GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Activation GLP-1 R • ↑ Insuline, ↓ glucagon • ↓ vidange gastrique • ↑ Satiété 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Poids • Pas d'hypoglycémie • ↓ Glycémies postprandiales • ↓ Some CV risk factors 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinaux • ? Pancréatites • ↑ Heart rate • K médullaire (rats) • Injectable • Formation nécessaire 	Élevé
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Activation des récepteurs de l'insuline • Myriad 	<ul style="list-style-type: none"> • Universally effective • Unlimited efficacy • ↓ risque microvasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycemies • Prise de poids • Mitogenicité ? • Injectable • Réticence des patients • Éducation nécessaire 	Variable

Tableau 1. Propriétés des antidiabétiques

Diabetes Care 2015;38:140-149; *Diabetologia* 2015;58:429-442

Stratégie insuliniqque

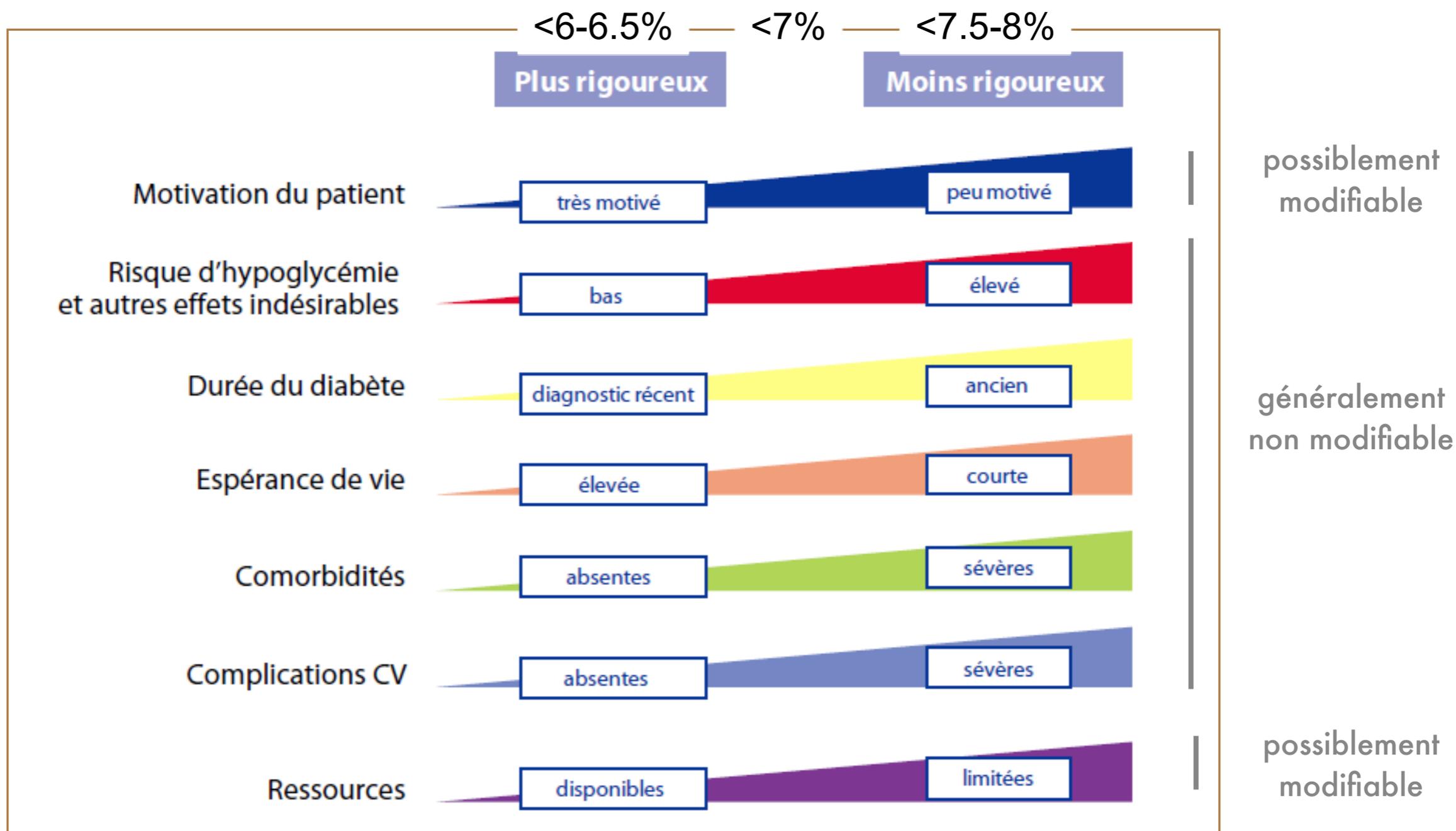


Traitement du diabète

- **Objectifs glycémiques**
 - **HbA1c < 7.0%** (moy ~150-160 mg/dl [8.3-8.9 mmol/l])
 - Pre-prandiale <130 mg/dl (7.2 mmol/l)
 - Post-prandiale <180 mg/dl (10.0 mmol/l)
 - **Individualisation** est la clé :
 - cible stricte (6.0 - 6.5%) – jeune, bonne santé
 - cible (7.5 - 8.0%⁺) – sujet âgé, comorbidités, sujet aux hypoglycémies, etc.
 - Eviter les hypoglycemies

Stratégie centrée sur le patient

Éléments pouvant guider une cible d'hbA1c (SFD)



Mesures hygiéno diététiques

= Base du traitement du diabète de type 2

Pour chaque patient :

- **Au diagnostic : une éducation thérapeutique centrée sur :**
 - Diététique : fibres +++ (fruits, légumes, céréales complètes)
 - Activité physique : 150 min/semaine d'activité modérée

■ **Après : un suivi périodique**

■ **Un objectif de perte de poids est recommandé.**

Une période de 3 à 6 mois sans ADO est possible si motivation importante

Monothérapie initiale.....	Metformine
Efficacité (↓Hba1c).....	Élevée
Hypoglycémie.....	Faible risque
Poids.....	Neutre / perte de poids
Effets secondaires.....	Digestifs / acidose lactique
Coût.....	Faible

**Metformine
en monothérapie**

Alimentation équilibrée, contrôle du poids, augmentation de l'activité physique, éducation thérapeutique

Monothérapie initiale.....	Metformine
Efficacité (↓Hba1c).....	Élevée
Hypoglycémie.....	Faible risque
Poids.....	Neutre / perte de poids
Effets secondaires.....	Digestifs / acidose lactique
Coût.....	Faible

Metformine en monothérapie

hbA1c > cible au bout de 3 mois, choisir une bithérapie en fonction du patient et des facteurs spécifiques liés à la maladie

Combinaison de deux antidiabétiques : Metformine associée à

Metformine avec	Sulfamides	Gliptines	Inhib SGLT2	Analogue GLP1	Insuline basale
Efficacité (↓Hba1c).....	élevée	intermédiaire	intermédiaire	élevée	la plus élevée
Hypoglycémie.....	risque modéré	faible risque	faible risque	faible risque	risque fort
Poids.....	prise de poids	neutre	perte de poids	perte de poids	prise de poids
Effets secondaires.....	hypoglycémie	rares	IG, déshydrat°	Digestifs	hypoglycémie
Coût.....	faible	élevé	élevé	élevé	variable

Alimentation équilibrée, contrôle du poids, augmentation de l'activité physique, éducation thérapeutique

Monothérapie initiale.....Metformine
Efficacité (↓Hba1c).....Élevée
Hypoglycémie.....Faible risque
Poids.....Neutre / perte de poids
Effets secondaires.....Digestifs / acidose lactique
Coût.....Faible

Metformine en monothérapie

hbA1c > cible au bout de 3 mois, choisir une bithérapie en fonction du patient et des facteurs spécifiques liés à la maladie

Combinaison de deux antidiabétiques : Metformine associée à

Metformine avec	Sulfamides	Gliptines	Inhib SGLT2	Analogue GLP1	Insuline basale
Efficacité (↓Hba1c).....	élevée	intermédiaire	intermédiaire	élevée	la plus élevée
Hypoglycémie.....	risque modéré	faible risque	faible risque	faible risque	risque fort
Poids.....	prise de poids	neutre	perte de poids	perte de poids	prise de poids
Effets secondaires.....	hypoglycémie	rares	IG, déshydrat°	Digestifs	hypoglycémie
Coût.....	faible	élevé	élevé	élevé	variable

hbA1c > cible au bout de 3 mois, choisir une trithérapie en fonction du patient et des facteurs spécifiques liés à la maladie

Combinaison de trois antidiabétiques : Metformine associée à

Sulfamides	Sulfamides	Sulfamides	Insuline	Insuline
Gliptine	In SGLT2	Analogue de GLP1	Gliptine	Analogue de GLP1

Alimentation équilibrée, contrôle du poids, augmentation de l'activité physique, éducation thérapeutique

Monothérapie initiale.....Metformine
Efficacité (↓Hba1c).....Élevée
Hypoglycémie.....Faible risque
Poids.....Neutre / perte de poids
Effets secondaires.....Digestifs / acidose lactique
Coût.....Faible

Metformine en monothérapie

hbA1c > cible au bout de 3 mois, choisir une bithérapie en fonction du patient et des facteurs spécifiques liés à la maladie

Combinaison de deux antidiabétiques : Metformine associée à

Metformine avec	Sulfamides	Gliptines	Inhib SGLT2	Analogue GLP1	Insuline basale
Efficacité (↓Hba1c).....	élevée	intermédiaire	intermédiaire	élevée	la plus élevée
Hypoglycémie.....	risque modéré	faible risque	faible risque	faible risque	risque fort
Poids.....	prise de poids	neutre	perte de poids	perte de poids	prise de poids
Effets secondaires.....	hypoglycémie	rares	IG, déshydrat°	Digestifs	hypoglycémie
Coût.....	faible	élevé	élevé	élevé	variable

hbA1c > cible au bout de 3 mois, choisir une trithérapie en fonction du patient et des facteurs spécifiques liés à la maladie

Combinaison de trois antidiabétiques : Metformine associée à

Sulfamides	Sulfamides	Sulfamides	Insuline	Insuline
Gliptine	In SGLT2	Analogue de GLP1	Gliptine	Analogue de GLP1

hbA1c > cible au bout de 3 mois, choisir une thérapie injectable si trithérapie orale ou passer à schéma multiinjection si déjà en thérapie injectable en fonction du patient et des facteurs spécifiques liés à la maladie

Insuline (schémas multi injections) + Metformine et/ou ...

Alimentation équilibrée, contrôle du poids, augmentation de l'activité physique, éducation thérapeutique

1- Monothérapie en cas de CI ou intolérance à Metformine

Monothérapie initiale.....Metformine
 Efficacité (▼Hba1c).....Élevée
 Hypoglycémie.....Faible risque
 Poids.....Neutre / perte de poids
 Effets secondaires.....Digestifs / acidose lactique
 Coût.....Faible

hbA1c > cible au bout de 3 mois, choisir une bithérapie en fonction du patient et des facteurs spécifiques liés à la maladie

2- Si hbA1c ≥ 9% → Combinaison de deux antidiabétiques : Metformine associée à

Metformine	Sulfamides	Gliptines	Inhib SGLT2	Analogue GLP1	Insuline basale
Efficacité (▼Hba1c).....	élevée	intermédiaire	intermédiaire	élevée	la plus élevée
Hypoglycémie.....	risque modéré	faible risque	faible risque	faible risque	risque fort
Poids.....	prise de poids	neutre	perte de poids	perte de poids	prise de poids
Effets secondaires.....	hypoglycémie	rares	IG, déshydrat°	Digestifs	hypoglycémie
Coût.....	faible	élevé	élevé	élevé	variable

hbA1c > cible au bout de 3 mois, choisir une trithérapie en fonction du patient et des facteurs spécifiques liés à la maladie

Combinaison de trois antidiabétiques : Metformine associée à

3- hyperglycémie majeure (signes cataboliques, glyc > 3 - 3,5 g/l, hbA1c > 10-12%)	Sulfamides	Sulfamides	Sulfamides	Insuline	Insuline
	Gliptine	In SGLT2	Analogue de GLP1	Gliptine	Analogue de GLP1

au bout de 3 mois, choisir une thérapie injectable si trithérapie orale ou passer à schéma multiinjection si déjà en thérapie injectable en fonction du patient et des facteurs spécifiques liés à la maladie

Insuline (schémas multi injections) + Metformine et/ou ...

Les points clés

- **Individualiser les objectifs de glycémie et de traitement.**
L'approche est centrée sur le patient
- **L'alimentation, l'activité physique et l'éducation thérapeutique** restent la base du traitement du diabète de type 2
- Les **biguanides** restent le **traitement de première ligne**, sauf si CI
- Après les biguanides, il y a peu de données pour nous guider. **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. Elles résultent donc d'un **consensus entre médecin et patient**
- Une **réduction globale du risque cardiovasculaire** doit être l'objectif principal du traitement