



Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2



Dr Sarra SMATI GRANGEON, MD-PhD

Praticien hospitalier universitaire

L'unité de recherche de l'institut du thorax

Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291

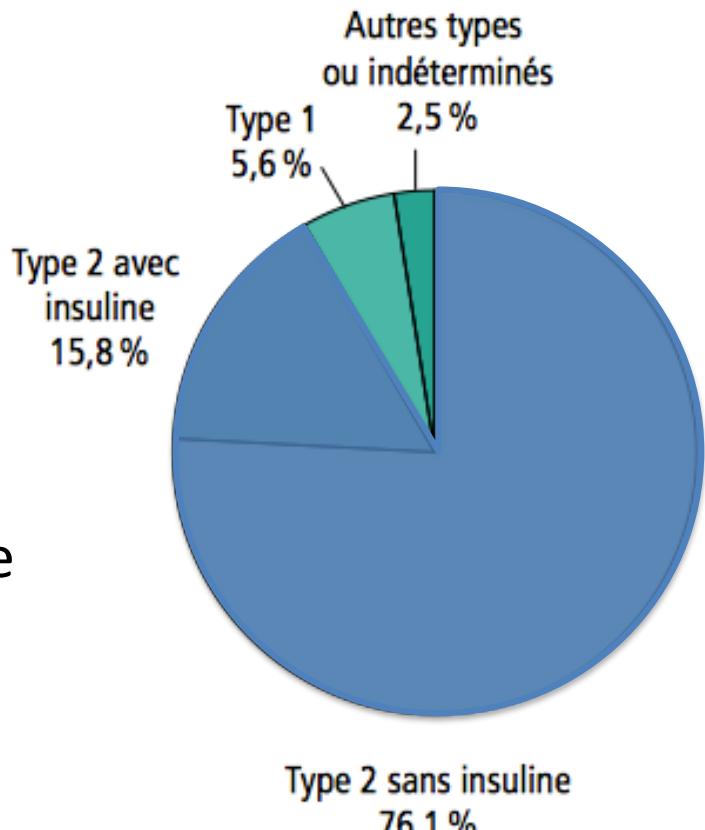
Nantes, France

Item 247 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte

- Objectifs :
 - Connaître les principes généraux de prise en charge multifactorielle du DT2 et de l'approche centrée sur le patient
 - Connaître les principales classes des traitements antidiabétiques oraux

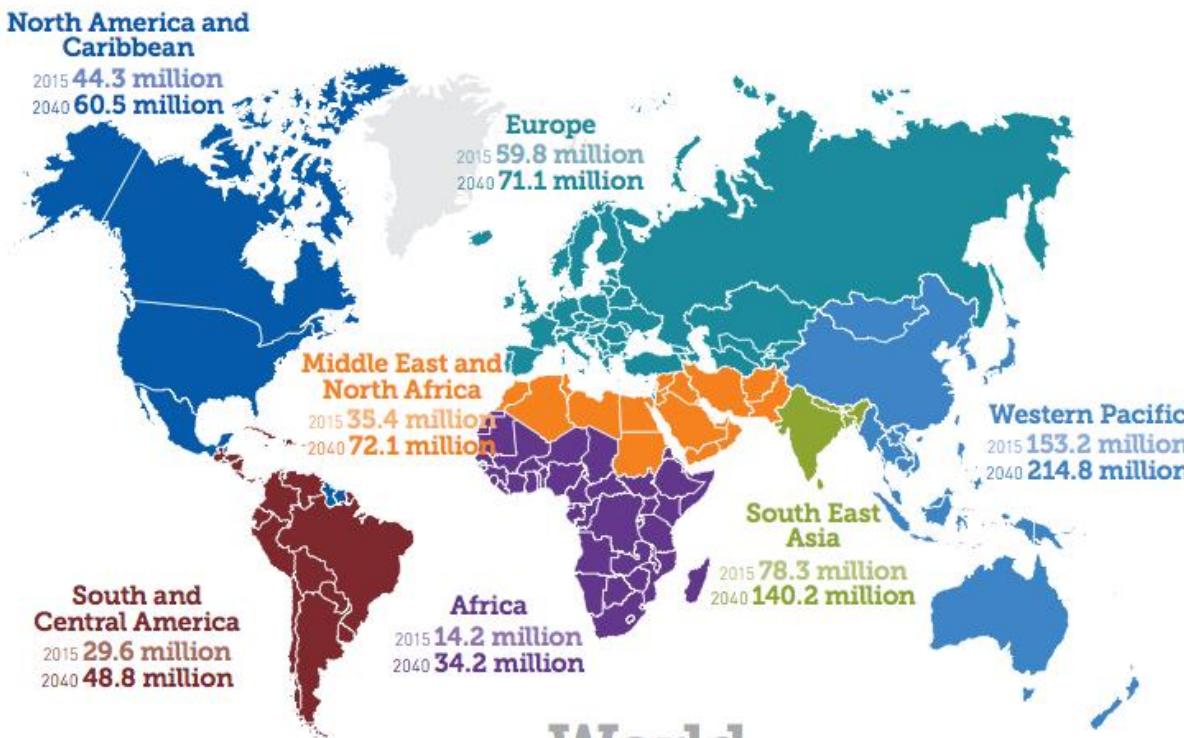
Différents types de diabète

- Diabète de type 1
- Diabète de type 2
- Autres diabètes
 - Diabète génétique monogénique
 - Atteinte pancréatique
 - Iatrogène : corticoïdes
 - Maladies endocriniennes



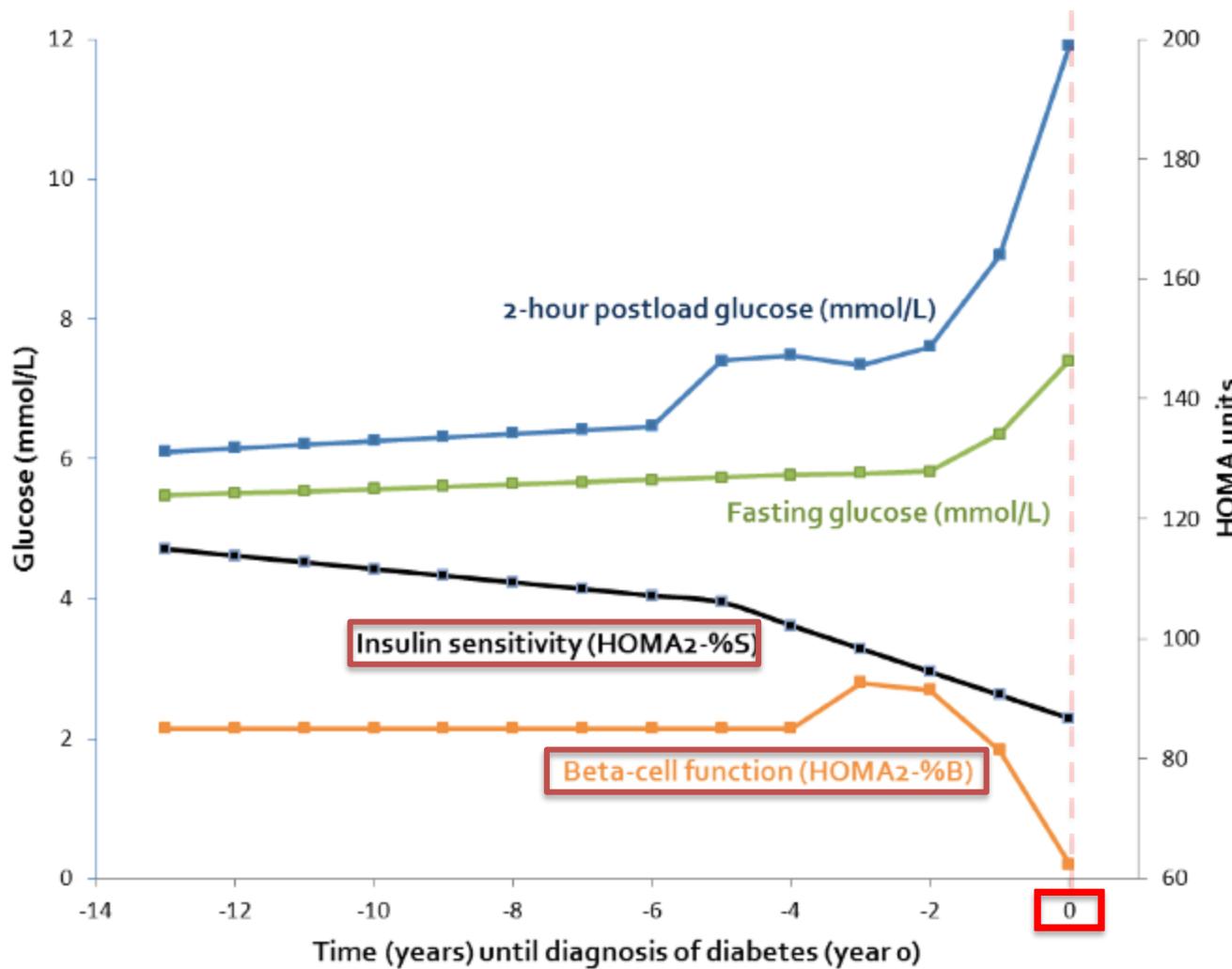
Distribution des différents types de diabète
d'après l'étude Entred 2007-2010

Le diabète de type 2 (DT2), une épidémie mondiale



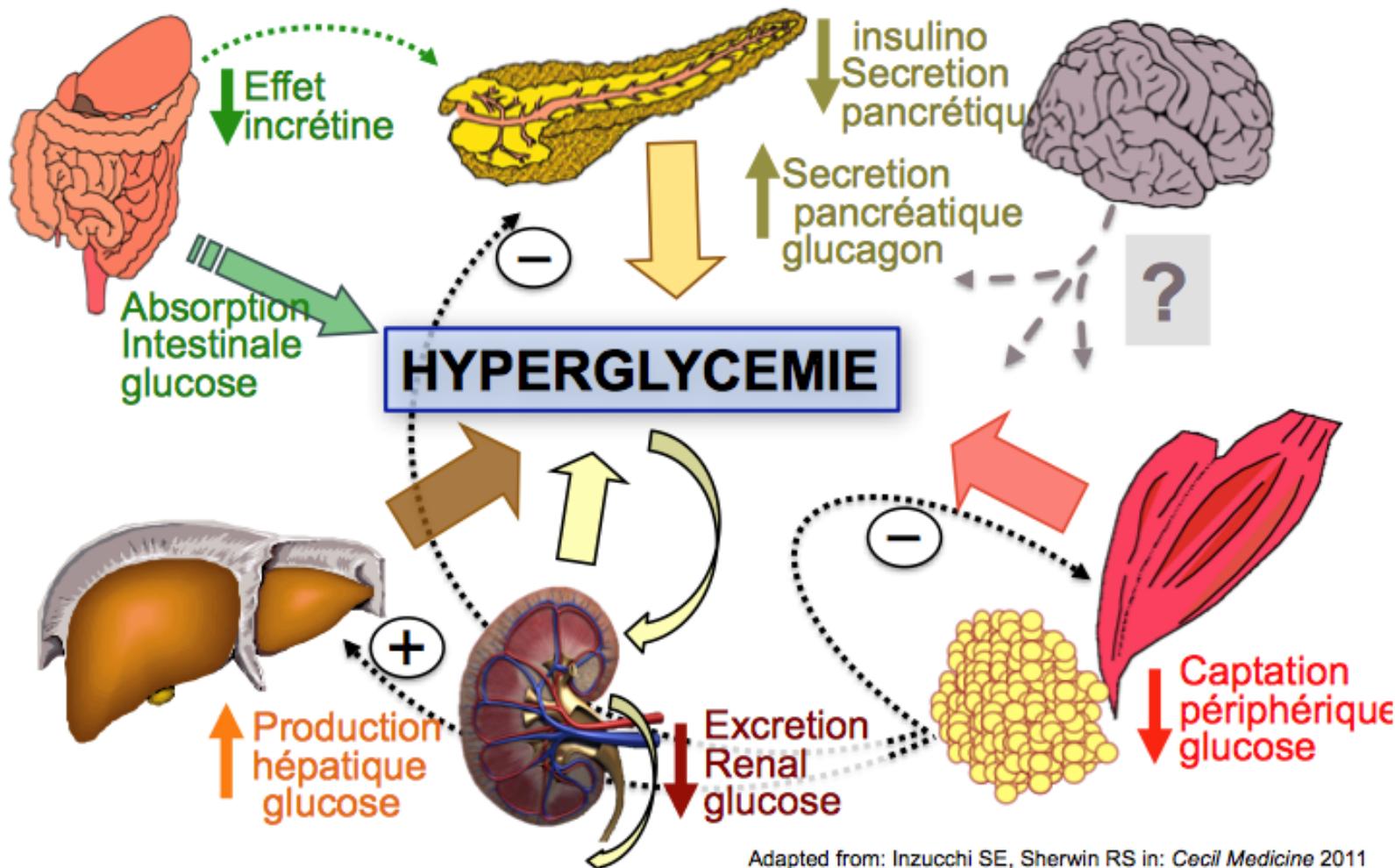
Prévalence du diabète par région en 2015 et estimation pour 2040,
d'après l'*International Diabetes Federation, Atlas 2015*

Histoire naturelle du DT2



A. Tabak et al., Lancet, 2009

Pathophysiologie complexe Anomalies dans DT2

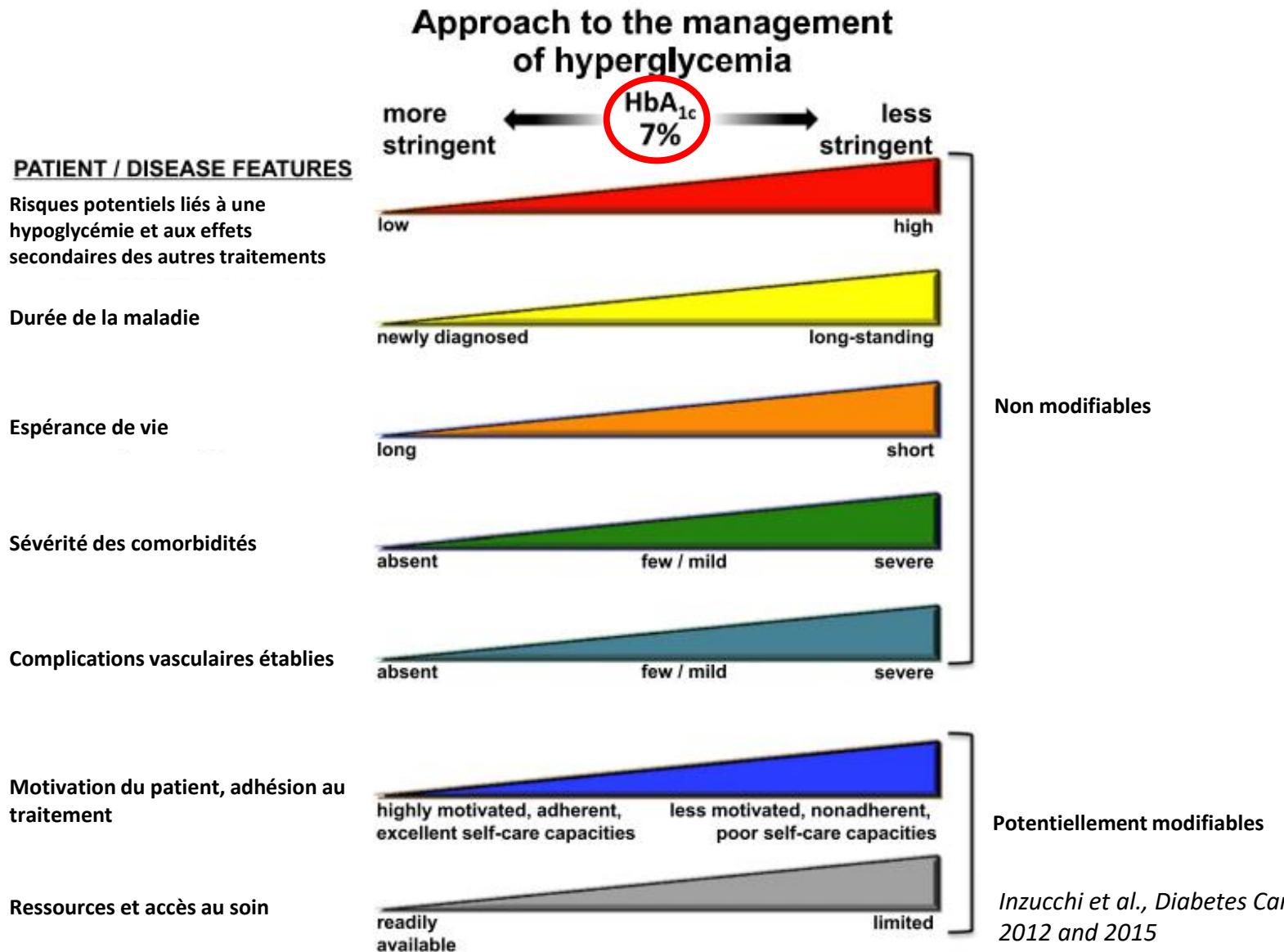


Adapted from: Inzucchi SE, Sherwin RS in: *Cecil Medicine* 2011

Objectifs du traitement

- **Maladie métabolique complexe** concernant
 - le métabolisme glucidique
 - mais aussi le métabolisme lipidique
- Traiter un diabétique de type 2
 - c'est chercher à **baisser les valeurs glycémiques**
 - mais aussi à **corriger les autres facteurs de risque** vasculaire souvent associés
- **L'objectif à long terme est la prévention des complications de micro et de macroangiopathie**

Un objectif adapté au patient



Objectif adapté au patient

- La plupart des patients :
 - **$\leq 7\%$**
 - Glycémie à jeun entre 0,7 et 1,2 g/L
- Sujets avec comorbidités sévères, complications du diabète sévères, sujets âgés fragiles, IRC sévère
 - $\leq 8\%$
 - Glycémie à jeun entre 1 et 1,5 g/L
- Grossesse (avant et pendant)
 - $\leq 6,5\%$
 - Glycémie à jeun entre 0,60 et 0,95 g/L

Suivi des patients

- Efficacité et tolérance du traitement suivie par
 - L'autosurveillance glycémique



- L'hémoglobine glyquée ou HbA1c
 - Dosage tous les 3 mois

Tableau 22.6. Tableau de correspondance entre HbA1c et glycémies moyennes, obtenu dans une population américaine de diabétiques (type 1 et type 2) (d'après Nathan, 2008)

Cette glycémie moyenne évaluée à partir du chiffre d'HbA1c doit être donnée à type indicatif compte tenu des variations possibles au sein de l'intervalle de confiance.

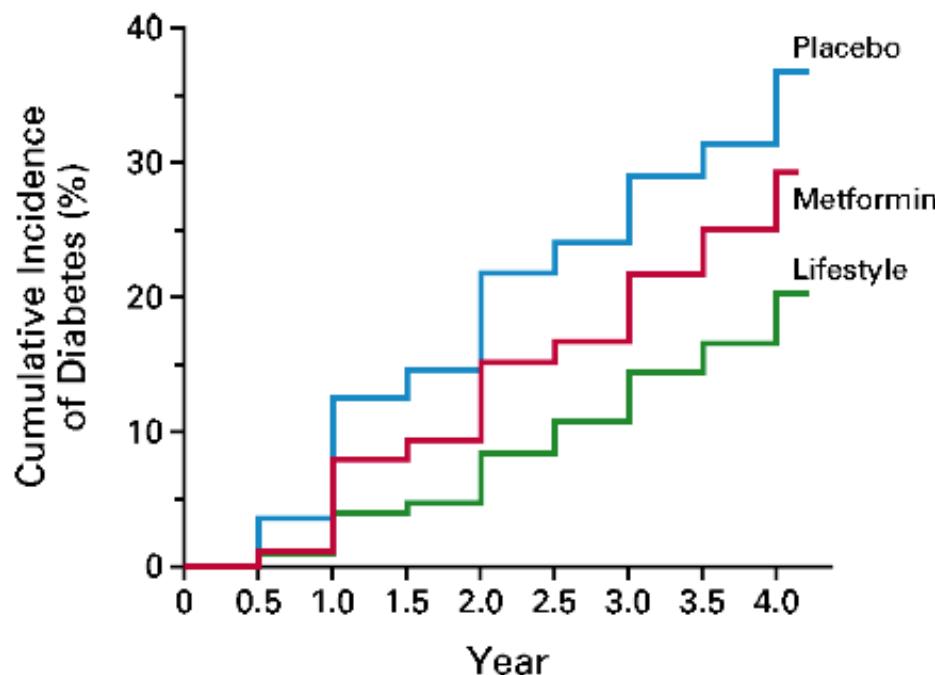
HbA1c	Glycémie nycthémérale évaluée*
5 %	0,97 g/l (0,76–1,20 g/l)
6 %	1,26 g/l (1,00–1,52 g/l)
7 %	1,54 g/l (1,23–1,85 g/l)
8 %	1,83 g/l (1,47–2,17 g/l)
9 %	2,12 g/l (1,70–2,49 g/l)
10 %	2,40 g/l (1,93–2,82 g/l)
11 %	2,69 g/l (2,17–3,14 g/l)
12 %	2,98 g/l (2,40–3,47 g/l)

*Moyenne (Intervalle de confiance).

Les traitements du DT2

- **Règles hygiéno-diététiques +++**
 - Perte pondérale 5-10 %
 - Apprentissage des équivalences glucidiques
 - Activité physique > 150 min/sem
 - Au moins 3 séances par semaine

Klein et al., Diabetes Care, 2004



Knowler et al., N Eng J Med, 2002

La metformine

- Traitement de 1^{ère} intention dans le DT2
- **Insulino-sensibilisateur**
 - Augmente la sensibilité hépatique à l'insuline
 - Diminue la production hépatique de glucose

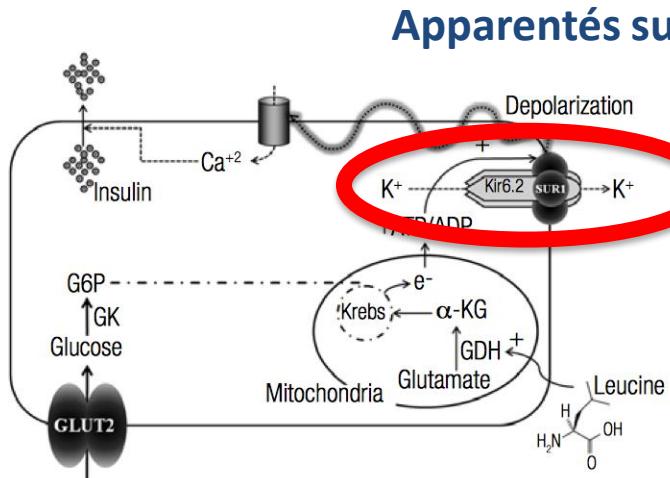
Avantages	Inconvénients
Neutre sur le poids	Tolérance digestive
Pas d'hypoglycémie	Très rares acidoses lactiques
Molécule connue de longue date	
Faible coût	

- **Contre-indications :**
 - Insuffisance rénale, hépatique, respiratoire
 - Hypoxie tissulaire

Les sulfamides hypoglycémiants

- Insulino-sécréteurs
- Action sur la cellule β pancréatique

Gliclazide (DIAMICRON), Glimépiride (AMAREL), Glibenclamide (DAONIL)

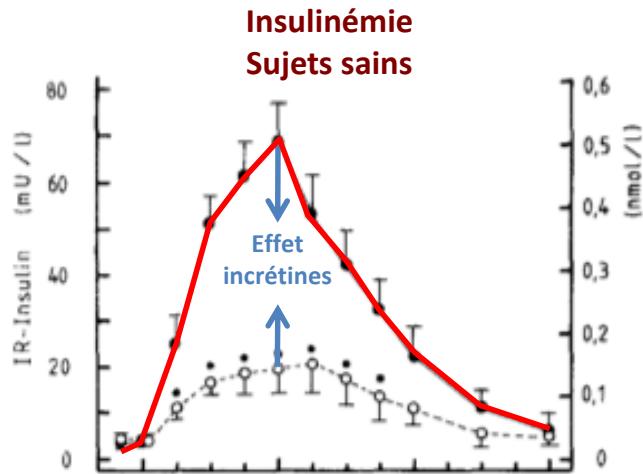
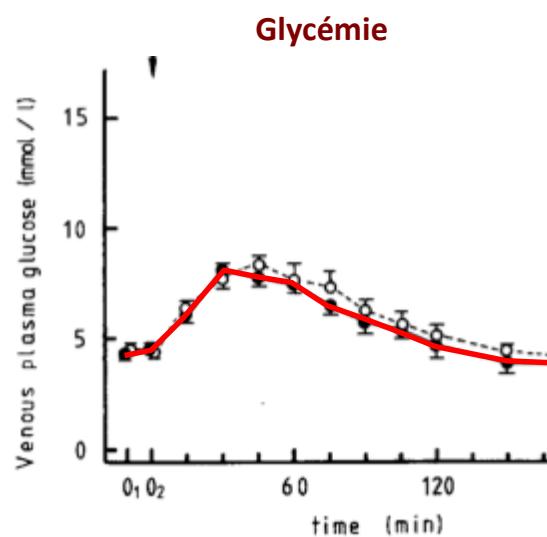


- Contre-indications (sulfamides) :
 - Insuffisance rénale, hépatique
- Contre-indications (glinides) :
 - Insuffisance hépatique

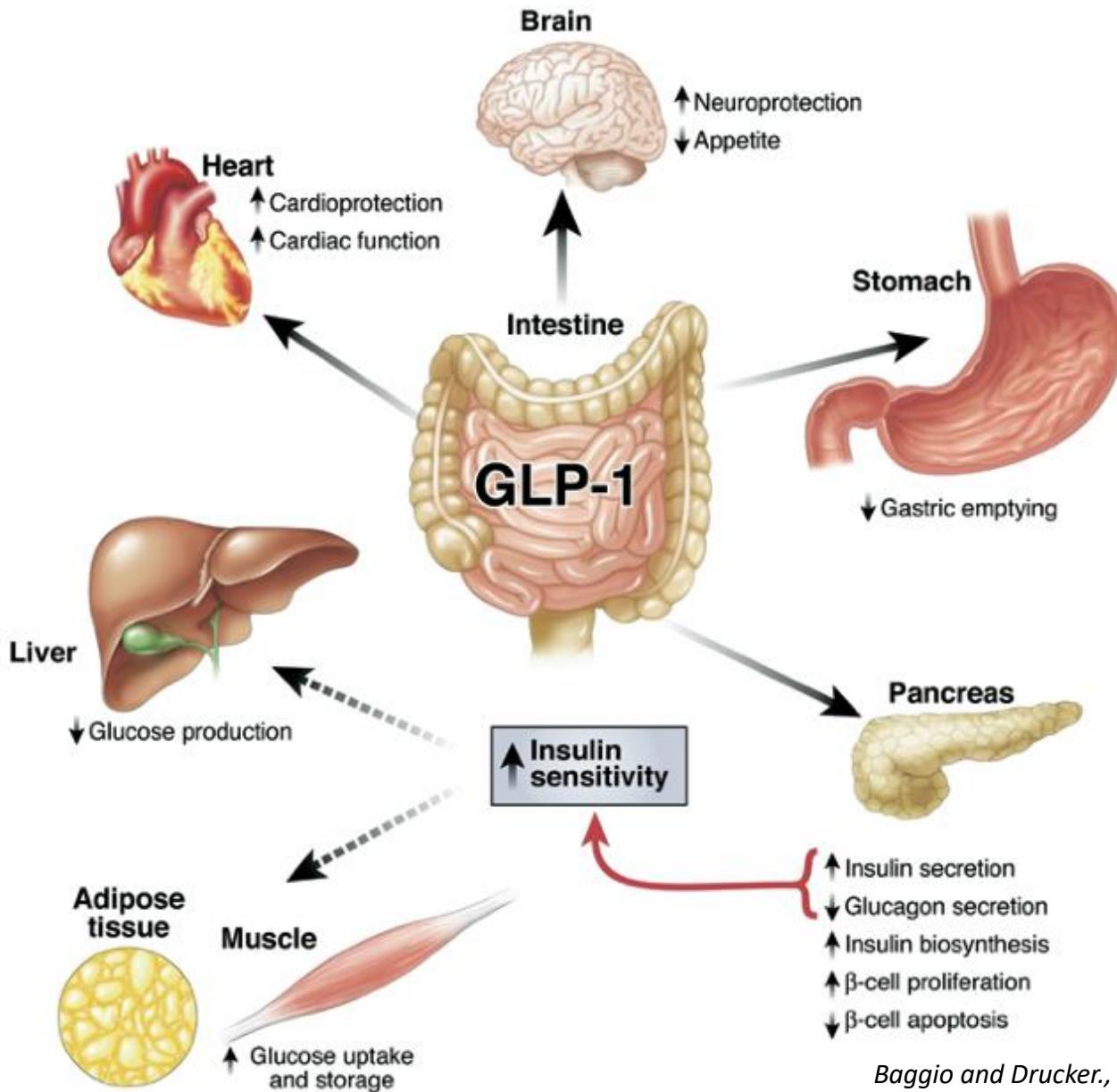
Avantages	Inconvénients
Molécule connue de longue date	Hypoglycémies
Molécule puissante	Prise de poids modérée
Coût	Échappement au traitement

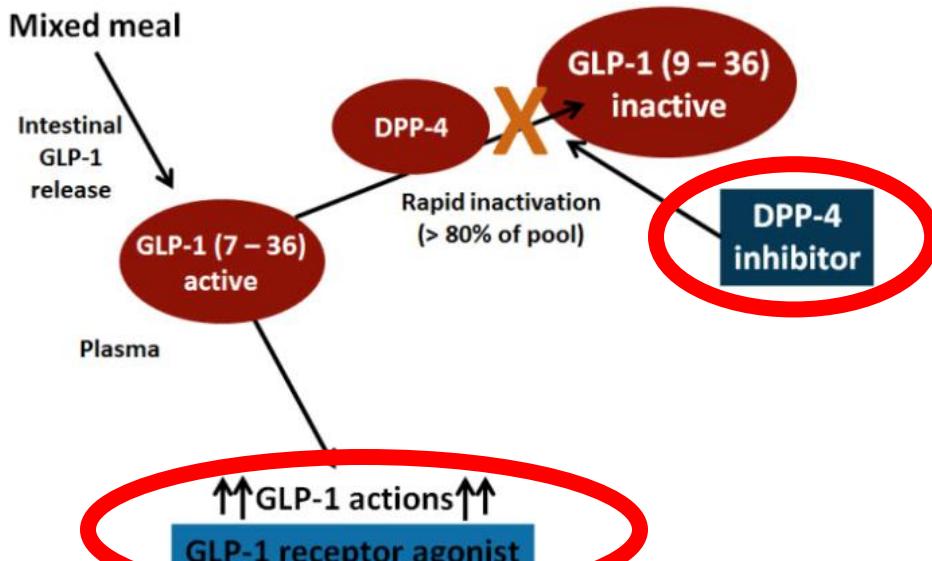
Les incrétines

- Administration **orale** de glucose
- Administration **IV** de glucose



Les incrétines





R. Henry, Faculty and disclosures, 2013



Saxagliptine (ONGLYZA),
Sitagliptine (JANUVIA, XELEVIA),
Vildagliptine (GALVUS)

Avantages	Inconvénients
Effet neutre sur le poids	Moindre efficacité sur l'HbA1c
Pas d'hypoglycémie	
Bonne tolérance	



Liraglutide (VICTOZA)
Dulaglutide (TRULICITY)
Semaglutide (OZEMPIC)

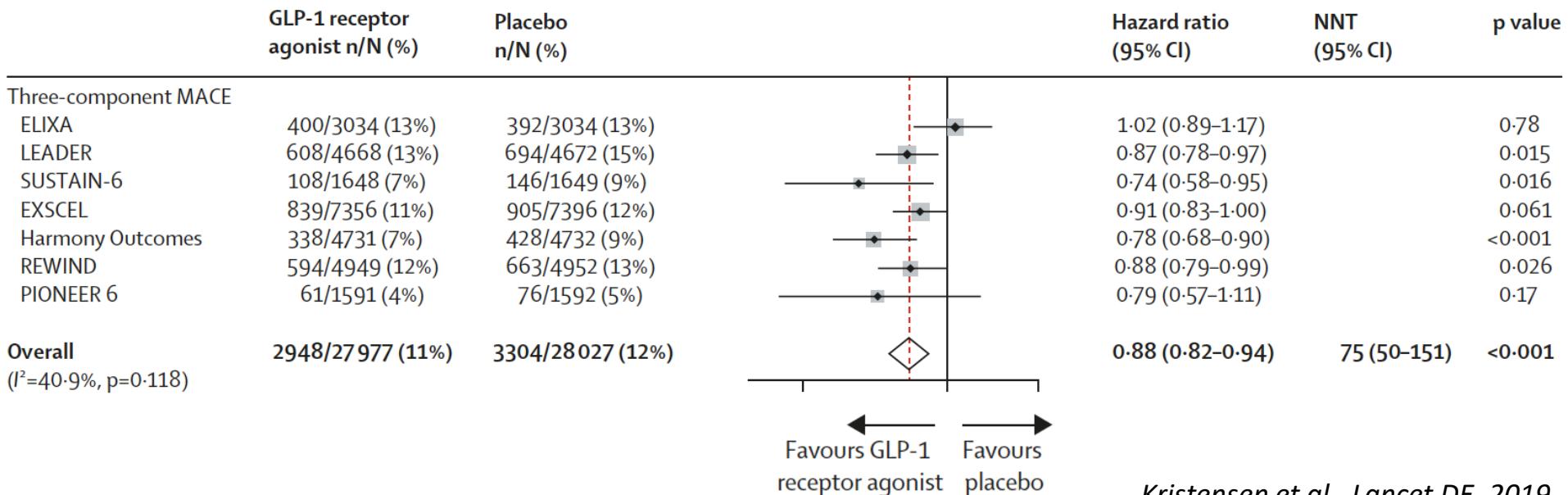
Formes associées à la metformine
+ Saxagliptine (KOMBOGLYSE)
+ Sitagliptine (JANUMET, VELMETIA)
+ Vildagliptine (EUCREAS)

Avantages	Inconvénients
Perte de poids	Forme injectable
Pas d'hypoglycémie	Tolérance digestive
Bénéfice cardio-vasculaire	Coût

Forme associée à l'insuline Degludec
+ Dulaglutide (XULTOPHY)

Protection cardiovasculaire des GLP1

- Méta-analyse
- 7 essais randomisé, 56 004 participants
- **MACE** : critère de jugement composite comprenant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde et les AVC

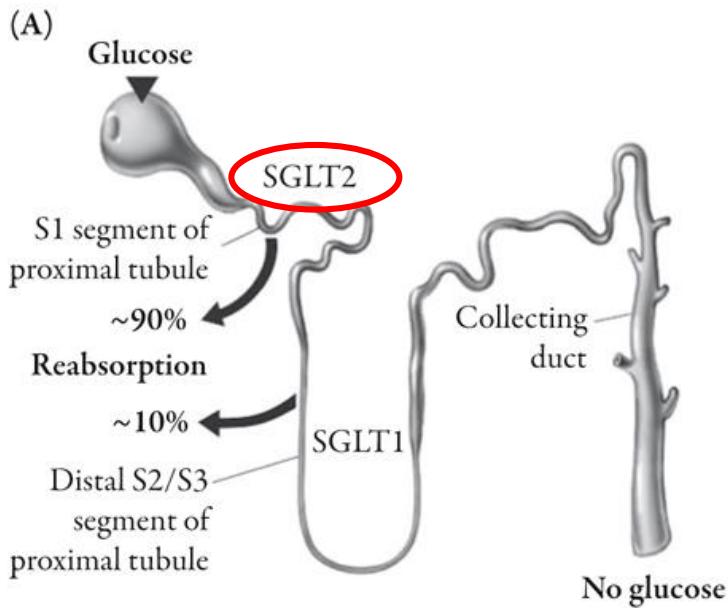




Les inhibiteurs de SGLT2

(cotransporteur sodium-glucose de type 2)

- Inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du glucose et du sodium



Tahrani et al., Diabetes Therap, 2010

Dapagliflozine (FORXIGA)
Empagliflozine (JARDIANCE)

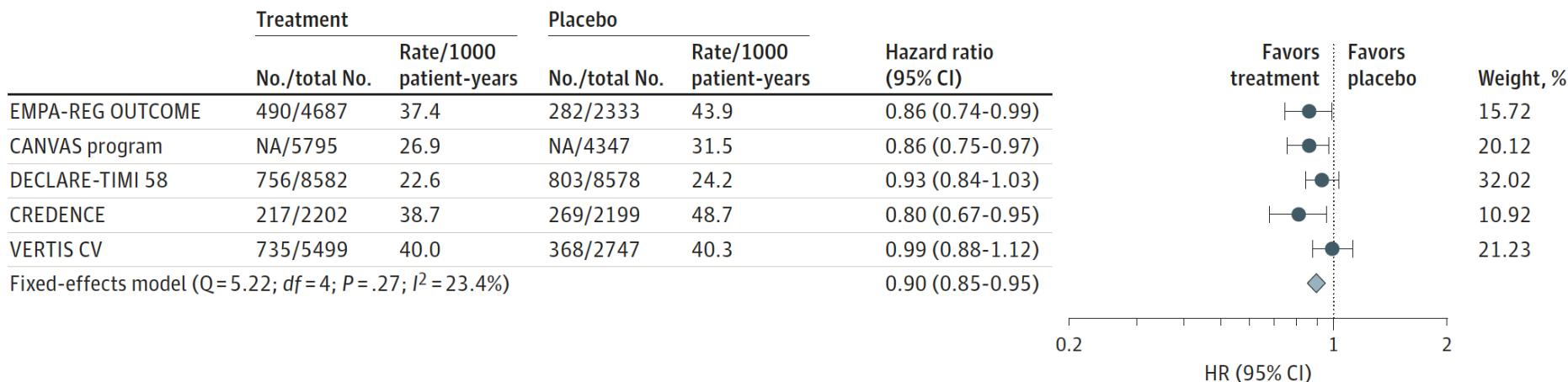
Associé à Metformine (XIGDUO, SYNJARDY))

Avantages	Inconvénients
Pas d'hypoglycémie	Infections urinaires, mycoses génitales chez les femmes
Perte de poids modérée	Polyurie
Protection cardiaque et rénale (intérêt ++ chez le sujet avec cardiopathie et/ou néphropathie)	Acido cétose rares
	Gangrènes de Fournier rares

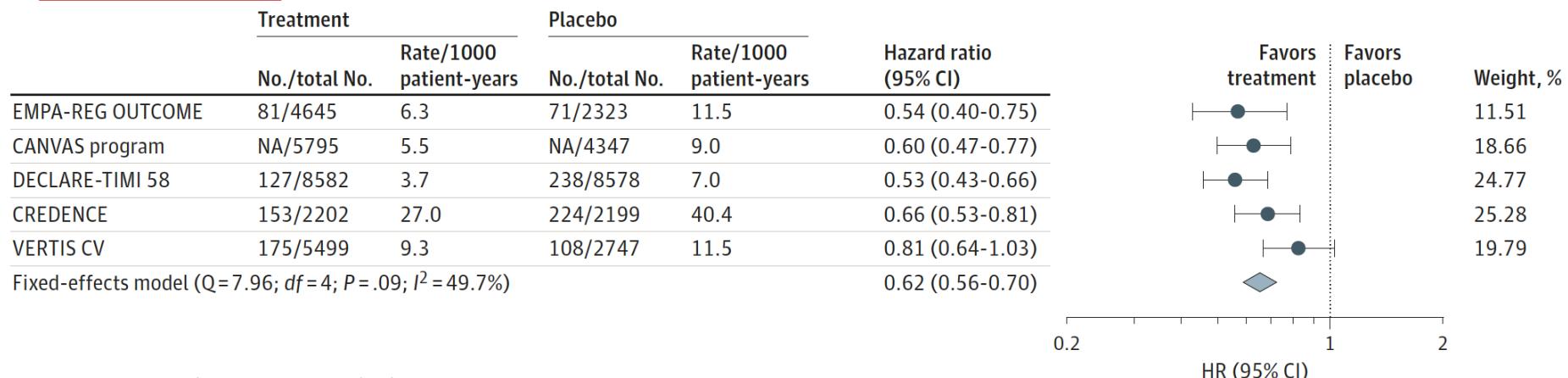
- Contre-indications :
 - Insuffisance sévère rénale, hépatique

Protection cardiovasculaire et rénale des inhibiteurs SGLT2

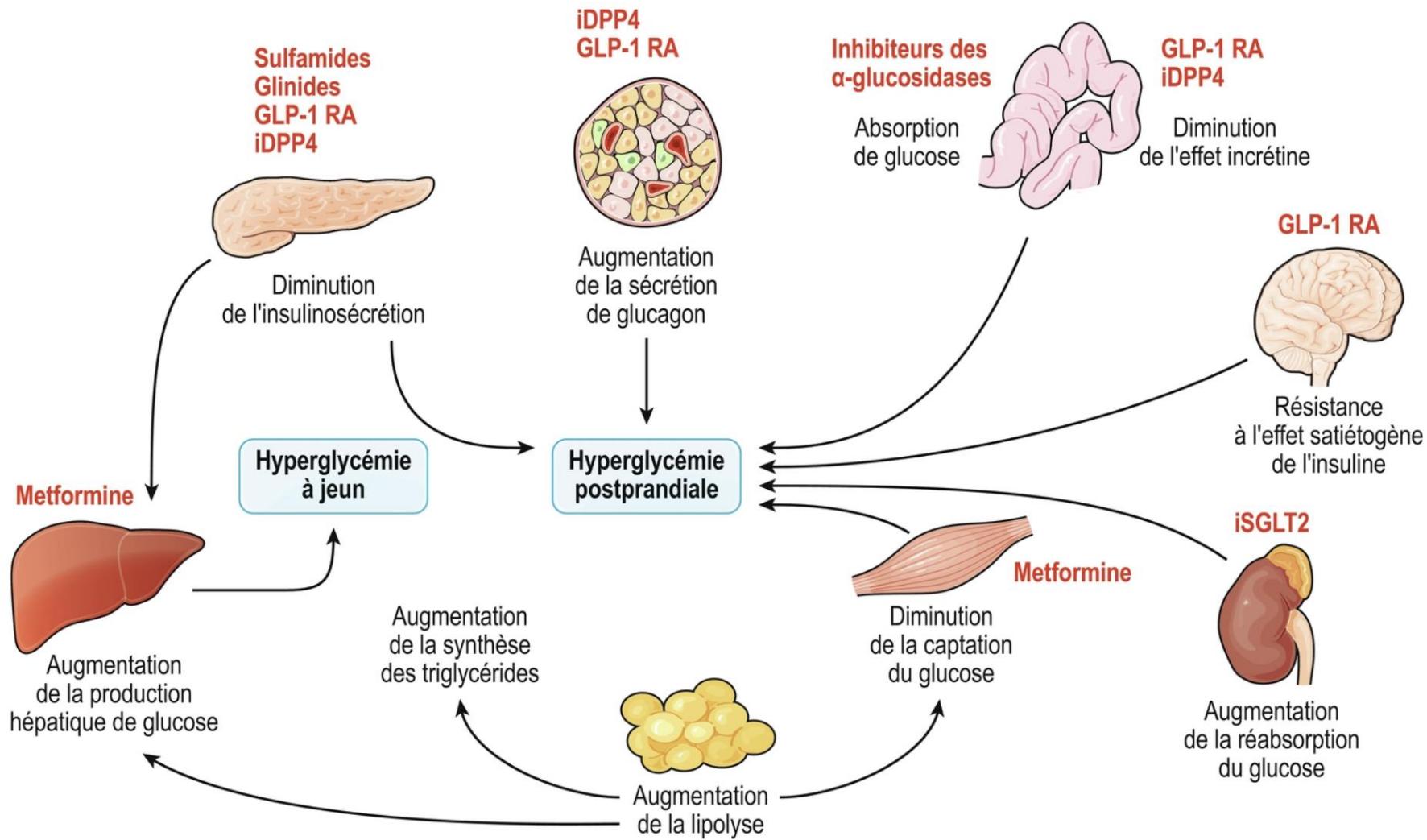
A Overall MACEs



A Overall kidney outcomes

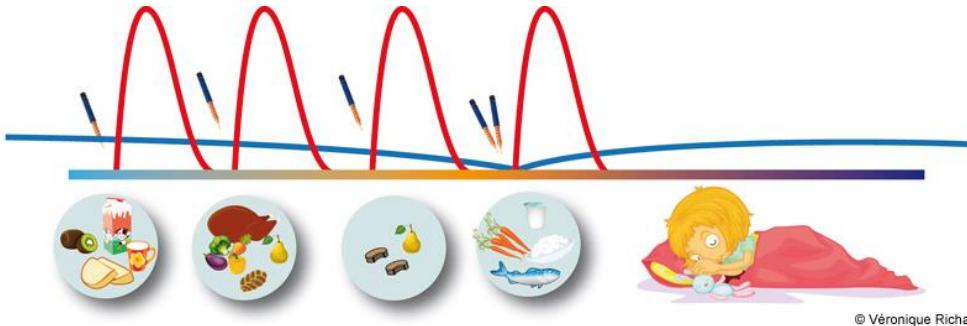


Mécanismes d'action des antidiabétiques oraux



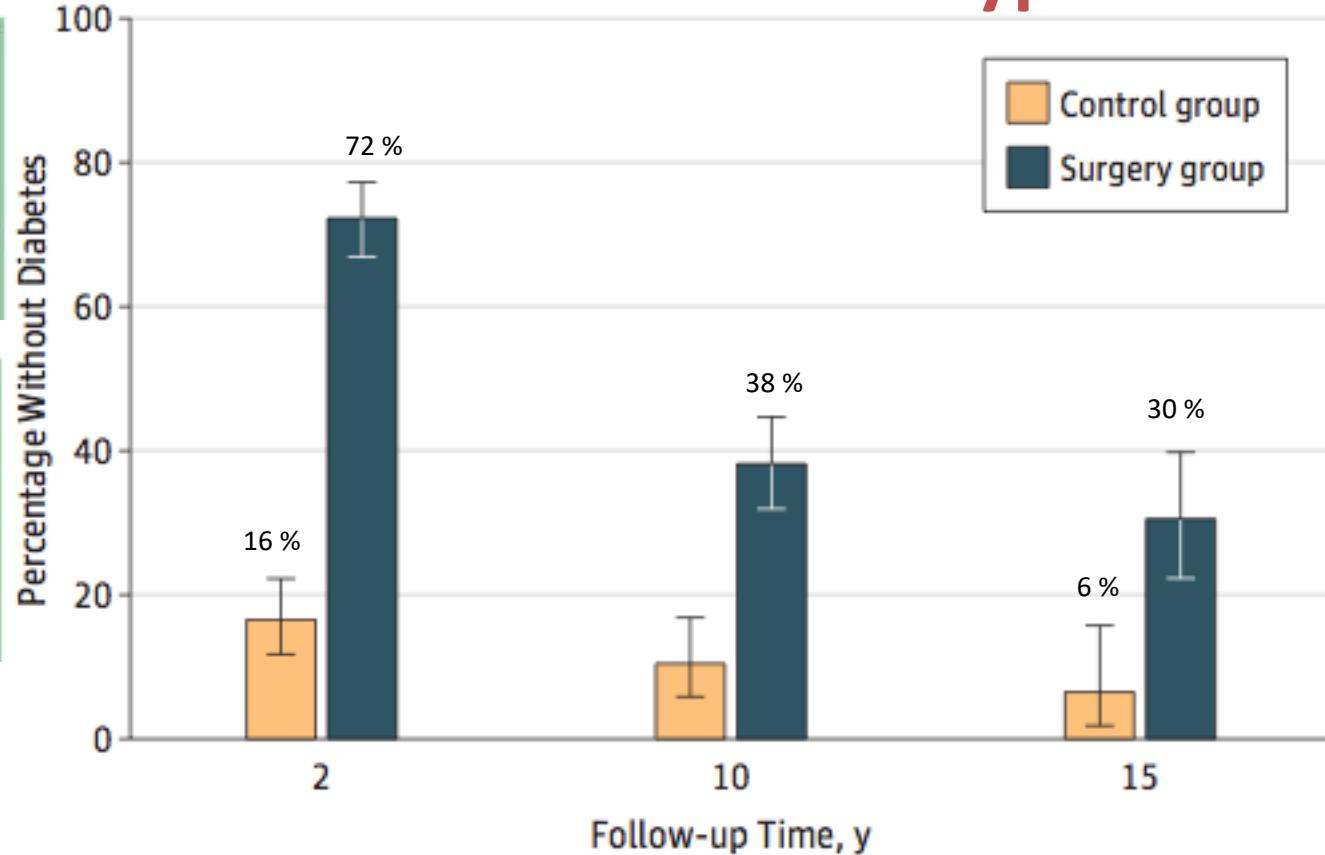
Le recours à l'insulinothérapie

- Lorsque traitements anti-diabétiques sont insuffisants
- En cas de déséquilibre hyperglycémique trop important
 - HbA1c > 10 %
- Contre indications aux antidiabétiques oraux
- Initiation souvent trop tardive
- Nécessite **formation du patient**
- **Intensification de l'autosurveillance**



Du schéma *bed time*
au « **basal-bolus** »

La chirurgie bariatrique, traitement du diabète de type 2 ?



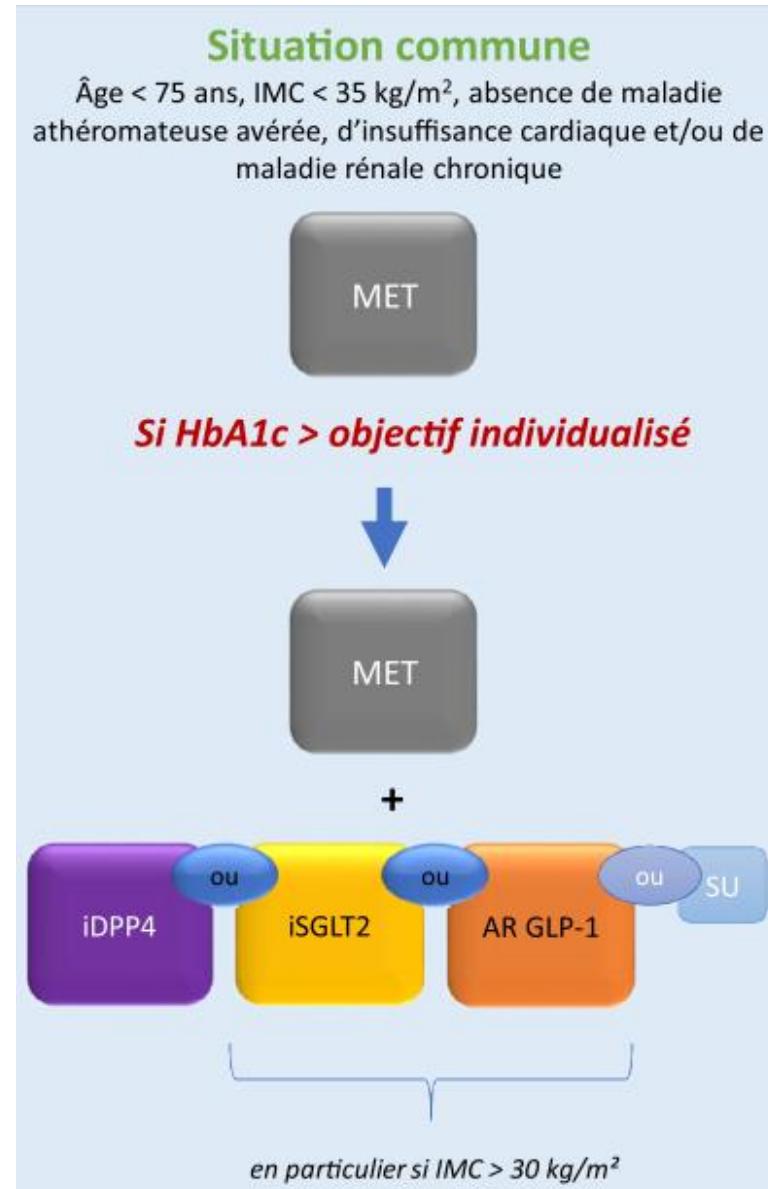
Total participants

Control	207	135	62
Surgery	303	236	115
Odds ratio (95% CI)	13.3 (8.5-20.7)	5.3 (2.9-9.8)	6.3 (2.1-18.9)

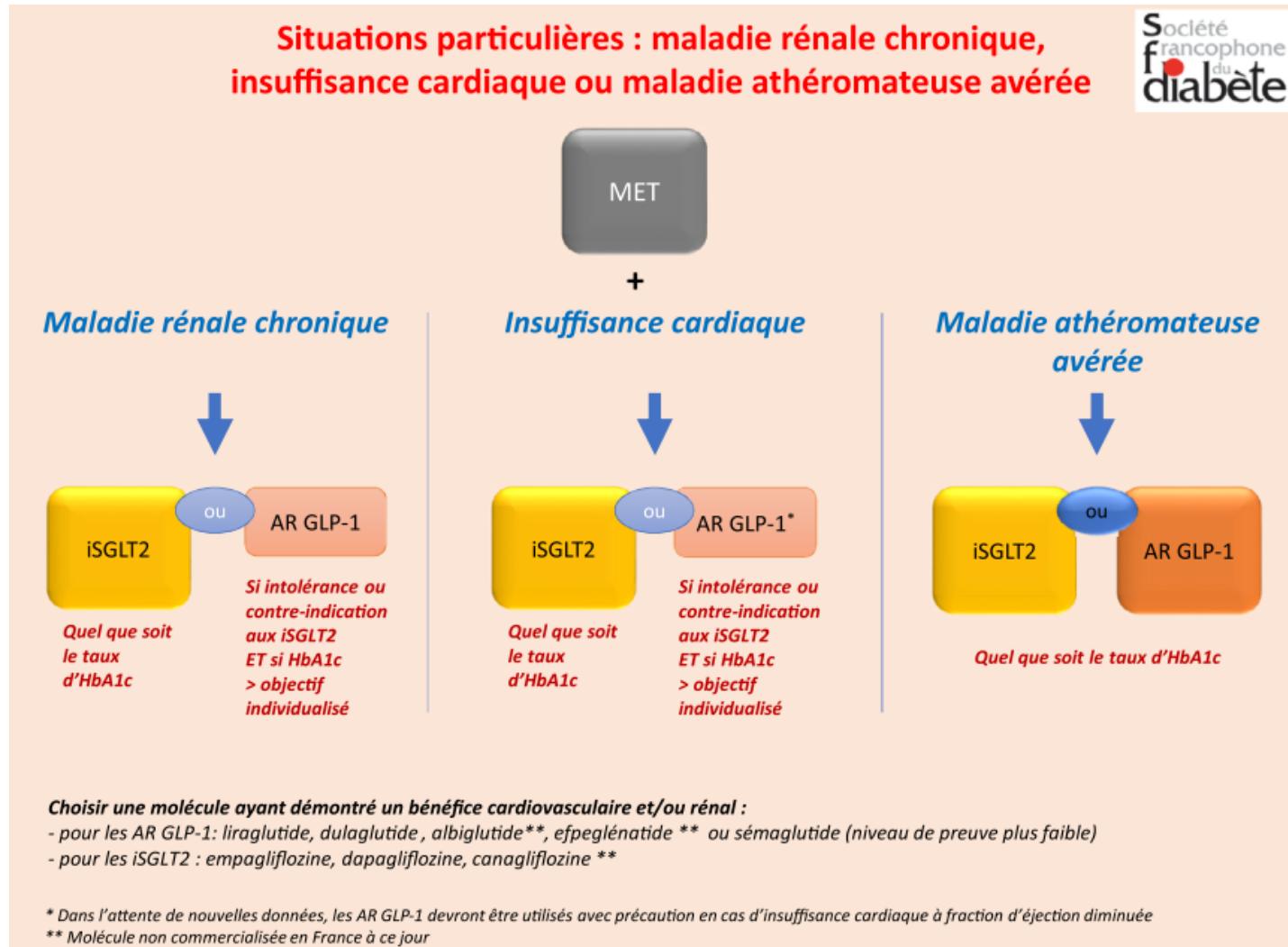
Prévalence de la rémission du diabète chez le groupe opéré vs le groupe contrôle.

Sjöström et al., JAMA, 2014

Stratégie thérapeutique prise de position de la Société Francophone du Diabète 2021



Stratégie thérapeutique prise de position de la Société Francophone du Diabète 2021



Situations cliniques

1. Vous voyez en consultation M. R, 59 ans, pour le suivi de son diabète de type 2 évoluant depuis 3 ans.
Il pèse 100 kg pour 1,72 m soit un IMC à $33,8 \text{ kg/m}^2$
La pression artérielle est à 143/89 mmHg
Il n'a pas de complications du diabète
Il fume 10 cigarettes par jour
Son traitement comporte de la metformine 1 g matin et soir et de la sitagliptine 100 mg par jour
Son HbA1c est à 8,9 %

Quelle modification thérapeutique proposez-vous en 1^{ère} intention ?

- Poursuivre le même traitement avec un contrôle de l'HbA1c à 3 mois
- Majorer la posologie de la metformine
- Remplacer la sitagliptine par un analogue du GLP1
- Remplacer la sitagliptine par un inhibiteur SGLT2
- Remplacer la metformine par un analogue du GLP1

Situations cliniques

1. Vous voyez en consultation M. R, 59 ans, pour le suivi de son diabète de type 2 évoluant depuis 3 ans.
Il pèse 100 kg pour 1,72 m soit un IMC à $33,8 \text{ kg/m}^2$
La pression artérielle est à 143/89 mmHg
Il n'a pas de complications du diabète
Il fume 10 cigarettes par jour
Son traitement comporte de la metformine 1 g matin et soir et de la sitagliptine 100 mg par jour
Son HbA1c est à 8,9 %

Quelle modification thérapeutique proposez-vous en 1^{ère} intention ?

- Poursuivre le même traitement avec un contrôle de l'HbA1c à 3 mois
- Majorer la posologie de la metformine
- Remplacer la sitagliptine par un analogue du GLP1**
- Remplacer la sitagliptine par un inhibiteur SGLT2
- Remplacer la metformine par un analogue du GLP1

Situations cliniques

2. Vous voyez en consultation M. R, 59 ans, pour le suivi de son diabète de type 2 connu depuis 7 ans.

Il pèse 85 kg pour 1,72 m soit un IMC à 28,7 kg/m²

La pression artérielle est à 143/89 mmHg

Il a une rétinopathie minime non proliférante et une microalbuminurie sans altération de la fonction rénale

Il fume 10 cigarettes par jour

Son traitement comporte de la metformine 1 g matin et soir et de la sitagliptine 100 mg par jour

Son HbA1c est à 8,2 %

Quelle modification thérapeutique proposez-vous en 1^{ère} intention ?

- a. Poursuivre le même traitement avec un contrôle de l'HbA1c à 3 mois
- b. Majorer la posologie de la metformine
- c. Remplacer la sitagliptine par un analogue du GLP1
- d. Remplacer la sitagliptine par un inhibiteur SGLT2
- e. Remplacer la metformine par un analogue du GLP1

Situations cliniques

2. Vous voyez en consultation M. R, 59 ans, pour le suivi de son diabète de type 2 connu depuis 7 ans.

Il pèse 85 kg pour 1,72 m soit un IMC à 28,7 kg/m²

La pression artérielle est à 143/89 mmHg

Il a une rétinopathie minime non proliférante et une microalbuminurie sans altération de la fonction rénale

Il fume 10 cigarettes par jour

Son traitement comporte de la metformine 1 g matin et soir et de la sitagliptine 100 mg par jour

Son HbA1c est à 8,2 %

Quelle modification thérapeutique proposez-vous en 1^{ère} intention ?

- a. Poursuivre le même traitement avec un contrôle de l'HbA1c à 3 mois
- b. Majorer la posologie de la metformine
- c. Remplacer la sitagliptine par un analogue du GLP1
- d. **Remplacer la sitagliptine par un inhibiteur SGLT2**
- e. Remplacer la metformine par un analogue du GLP1

Situations cliniques

2. Vous voyez en consultation M. R, 59 ans, pour le suivi de son diabète de type 2 connu depuis 10 ans.

Il pèse 85 kg pour 1,72 m soit un IMC à 28,7 kg/m²

La pression artérielle est à 143/89 mmHg

Il a une rétinopathie minime non proliférante et une microalbuminurie sans altération de la fonction rénale

Il fume 10 cigarettes par jour

Son traitement comporte de la metformine 1 g matin et soir et de la sitagliptine 100 mg par jour

Son HbA1c est à 12,4 %

Quelle modification thérapeutique proposez-vous en 1^{ère} intention ?

- a. Poursuivre le même traitement avec un contrôle de l'HbA1c à 3 mois
- b. Majorer la posologie de la metformine
- c. Remplacer la sitagliptine par un analogue du GLP1
- d. Remplacer la sitagliptine par un inhibiteur de SGLT2
- e. Introduire une injection d'insuline lente

Situations cliniques

2. Vous voyez en consultation M. R, 59 ans, pour le suivi de son diabète de type 2 connu depuis 10 ans.

Il pèse 85 kg pour 1,72 m soit un IMC à 28,7 kg/m²

La pression artérielle est à 143/89 mmHg

Il a une rétinopathie minime non proliférante et une microalbuminurie sans altération de la fonction rénale

Il fume 10 cigarettes par jour

Son traitement comporte de la metformine 1 g matin et soir et de la sitagliptine 100 mg par jour

Son HbA1c est à 12,4 %

Quelle modification thérapeutique proposez-vous en 1^{ère} intention ?

- a. Poursuivre le même traitement avec un contrôle de l'HbA1c à 3 mois
- b. Majorer la posologie de la metformine
- c. Remplacer la sitagliptine par un analogue du GLP1
- d. Remplacer la sitagliptine par un inhibiteur de SGLT2
- e. **Introduire une injection d'insuline lente**

