Introduction

Le **diabète** = **hyperglycémie chronique** résultant de la sécrétion diminuée d'insuline et/ou de la diminution de son efficacité.

Maladie grave et principale cause de cécité, de maladie rénale au stade terminal (MRST) et d'amputation non traumatique chez les adultes, et constitue un réel problème de santé publique.

Complications

Microvasculaires

- **Rétinopathie : cécité** chez les sujets de moins de 65 ans dans les pays occidentaux.
- **Néphropathie :** pouvant conduire à **l'insuffisance rénale chronique terminale**, qui conduit le patient à la dialyse ou à la greffe rénale.
- **Neuropathie périphérique :** fréquentes.
  La plupart sont asymptomatiques et découvertes par examen systématique.
  Elles peuvent parfois entraîner des douleurs nocturnes invalidantes.

Macrovasculaires

- **Complications cardio-vasculaires**, comprenant les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux.
- **Complications métaboliques** : Coma hyper-osmolaire, acidocétose.

Étiologie / Clinique

Majorité des cas : cause inconnue
(conséquence de prédispositions génétiques et de facteurs liés à l'environnement)
Secondaires d'étiologie connue

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Causes	Destruction auto-immune des cellules ß des îlots de Langerhans, situées dans le pancréas, et responsables de la sécrétion de l'insuline	Altération de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité
Circonstances d'apparition	- Généralement avant 30 ans - Début brutal - Syndrome cardinal : polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement, asthénie, cétonurie, glycosurie, en relation avec une hyperglycémie massive	- Contexte d'hérédité familiale - Sujets de plus de 40 ans - Surpoids - Souvent asymptomatique (diagnostic fortuit) - Pathologies associées : hypertension artérielle, dyslipidémie
Traitement	- Insulinothérapie - Diététique	- Mesures hygiénodiététiques (alimentation équilibrée, activité physique) - Associées éventuellement à un traitement médicamenteux

Diagnostic

CDA : Canadian Diabetes Association ADA : American Diabetes Association

Diagnostic	Glycémie à jeun	HGOP 75g	Glycémie aléatoire	HbA1C
Prédiabète	CDA: **6.1-6.9mmol/L** ADA: 5.6-6.9mmol/L Anomalie de la glycémie à jeun	**7.8-11.0mmol/L** Intolérance au glucose	N/A	CDA: **6.0-6.4%** ADA: 5.7-6.4% Prédiabète
Diabète	**≥7mmol/L** (≥ 1,26 g/L)	**≥11.1mmol/L** (≥ 2 g/L)	**≥11.1mmol/L et Sx**	**≥6.5%**

- Sx (Symptômes du diabète) : Polyurie, Polydipsie, Amaigrissement.

Note : Syndrome métabolique : est un trouble très courant, caractérisé par une constellation d'anomalies dont l'obésité abdominale, l'hypertension, la dyslipidémie et l'hyperglycémie.

➔ Risque de maladies cardiovasculaires élevé.

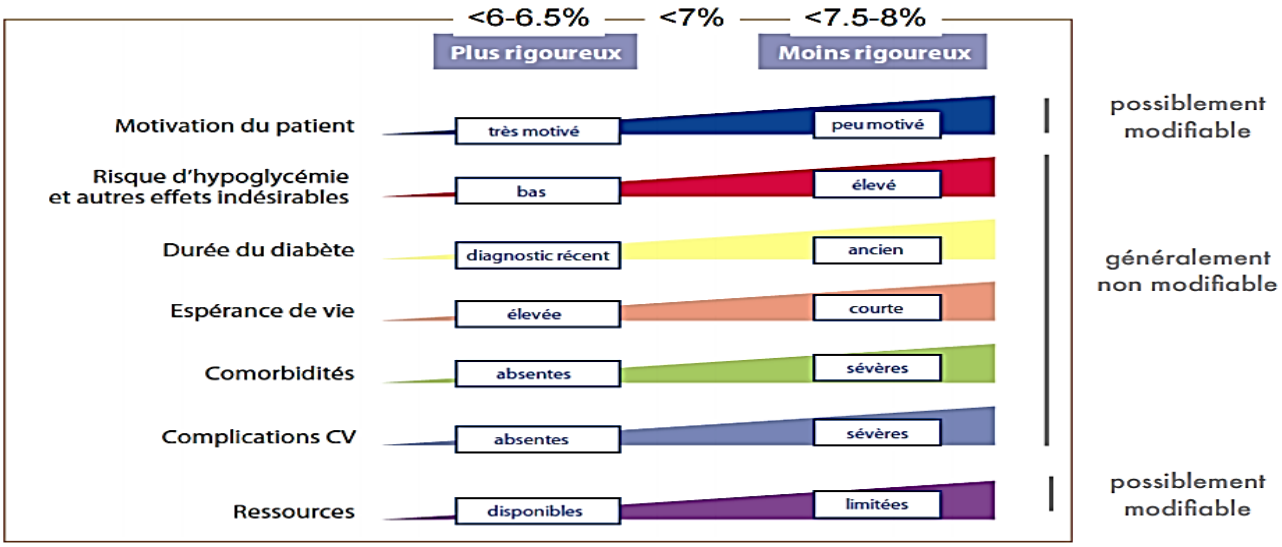
OBJECTIFS du Traitement

1- Maintenir la glycémie autour de sa valeur normale

« Individualisation des 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 agé, comorbidités, sujet aux hypoglycémies, etc.
- Eviter les hypoglycemies

- Eléments pouvant guider une cible d'HbA1c



2- Prise en charge précoce et stricte des cofacteurs de risque

- **Pression Artérielle** : contrôle tensionnel strict < 130 /80 mmHg
- **Lipides** : cibles pour le LDL-cholestérol graduées selon un niveau de risque cardiovasculaire croissant :
  - LDL- cholestérol **< 1.9 g/l** (patients **sans autre facteur de risque**, dépourvu de microangiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans)
  - LDL- cholestérol **< 1.6 g/l** (patients présentant au plus **un facteur de risque** additionnel)
  - LDL- cholestérol **< 1.3 g/l** (patients présentant au moins **deux facteurs de risque** additionnels et dont le diabète évolue depuis moins de 10 ans).
  - LDL- cholestérol **< 1 g/l** (chez les patients en **prévention secondaire** ou à risque équivalent :
    - ✓ soit **ayant une atteinte rénale** (albuminurie >300 mg/j ou DFG <60ml/min),
    - ✓ soit un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux facteurs de risque additionnels)
- **Arrêt du tabac**
- **↓ Poids (obésité)**

Traitement : Mesures Non Pharmacologique

Règles hygiéno-diététiques

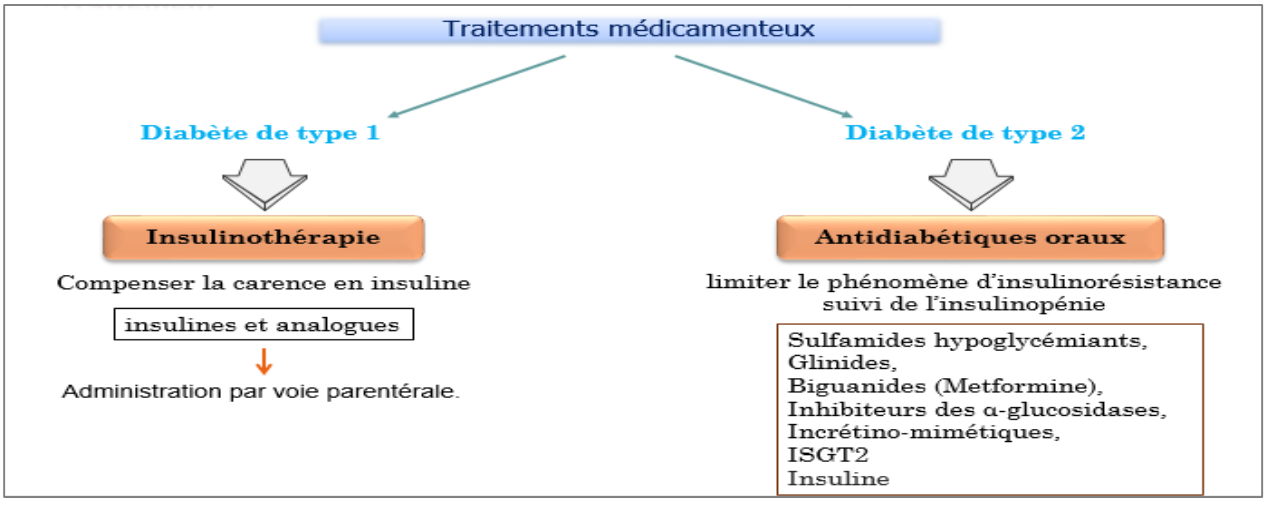
Perte de poids 5 à 10 % améliore la sensibilité à l'insuline.
Modifications de la qualité des nutriments :
– réduction des lipides surtout saturés.
– réduction des sucres simples.
– réduction de la consommation d'alcool.
Si nécessaire, un régime modérément hypocalorique.

Exercice physique

L'activité physique régulière (150 min/ semaine réparties en 3 jours) à condition d'adapter la glycémie en fonction de l'activité.
➔ activités d'endurance sont les plus recommandées (jogging, randonnées, golf, natation, vélo, marche rapide, aérobique, danse, yoga).
➔ Déconseillés : sports de combat, plongée, escalade, squash, haltérophilie.

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**



Traitements médicamenteux du DIABETE de type 1

INSULINOTHERAPIE

Types d'insuline

Type d'insuline (marque)	*Délai d'action*	*Pic d'action*	*Durée d'action*
Insulines prandiales (bolus)			
Analogues de l'insuline à action rapide (limpides)			
Insuline asparte (NovoRapid®)	10 à 15 min	1 à 1,5 h	3 à 5 h
Insuline glulisine (Apidra®)	10 à 15 min	1 à 1,5 h	3 à 5 h
Insuline lispro (Humalog®)	10 à 15 min	1 à 2 h	3,5 à 4,75 h
Insulines à action régulière (limpides)			
Humulin®-R	30 min	2 à 3 h	6,5 h
Novolin® ge Toronto			
Insulines basales			
Insulines à action intermédiaire (troubles)			
Humulin® -N	1 à 3 h	5 à 8 h	Jusqu'à 18 h
Novolin® ge NPH			
Analogues de l'insuline à action prolongée (limpides)			
Insuline détémir (Levemir®)			
Insuline glargine (Lantus®)	90 min	Sans objet	Jusqu'à 24 h (glargine : 24 h; détémir : 16 à 24 h)
Insulines prémélangées			
Insulines régulière et NPH prémélangées (troubles)	Un flacon ou une cartouche contient un pourcentage fixe d'insuline (pourcentage d'insuline à action rapide ou à courte durée d'action par rapport au pourcentage d'insuline à action intermédiaire)		
Humulin® 30/70			
Novolin® ge 30/70, 40/60, 50/50			
Analogues de l'insuline prémélangés (troubles)			
insuline asparte biphasique (NovoMix® 30)			
insuline lispro/lispro protamine (Humalog® Mix25 et Mix50)			

<u>Mise en route de l'insulinothérapie</u> : (+ éducation thérapeutique initiale et continue)

- ✓ immédiatement après le diagnostic du diabète 1.
- ✓ en cas de Grossesse diabétique / Diabète gestationnel

Mise en route du traitement souvent **empirique** :

- doses modestes
- en augmentant par 2 UI la posologie jusqu'à obtenir un équilibre glycémique sur 24 heures proche de la normale.

Note :
Les besoins journaliers en insuline sont en moyenne de 0,7 à 0,8 unité par kg. Ils sont répartis entre **40 % pour le débit basal** et **60 % pour l'insuline prandiale**.

Le risque hypoglycémique devient significatif à partir d'une dose > 0.75 U/kg (adulte) ou 0.85 U/kg (enfant)

<u>Principes de l'insulinothérapie</u> :

– Le traitement doit comporter **plusieurs administrations d'insulines** permettant de couvrir l'ensemble du nycthémère en respectant les variations glycémiques physiologiques.

– **Régulation glycémique nocturne** (objectif : obtenir au moins 5 jours sur 7 une glycémie au réveil < 1,2 g/L sans hypoglycémie nocturne).

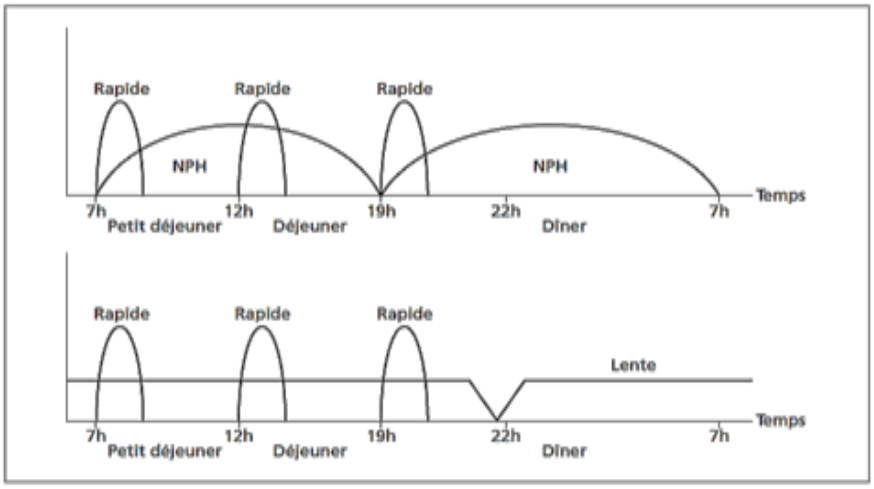
– **autodétermination glycémique** avant chaque injection afin de pouvoir réaliser un éventuel **correctif des doses** d'insuline d'action rapide (1 à 2 unités d'insuline), voire des **délais entre injection** d'insuline et début des repas.

- **adaptée à chaque malade** (selon les objectifs thérapeutiques, le mode de vie, l'alimentation, l'âge, l'état général de santé, la motivation, la capacité du sujet de reconnaître l'hypoglycémie et ses aptitudes en matière d'autogestion et en tenant compte de facteurs sociaux et financiers).
- **toujours associée à une alimentation équilibrée** :
  - ✓ Régime préconisé est normocalorique équilibré (55 % de glucides, 30 % de lipides et 15 % de protides).
  - ✓ Fragmentation des apports glucidiques (répartition des apports en 3 repas essentiels avec des collations variables, jusqu'à 3 par jour).

Schéma « basal-bolus (ou basal-prandial) »

1 ou 2 inj /jr d'insuline basale (insuline à action intermédiaire ou prolongée)

à chaque repas : 1 inj d'insuline prandiale (en bolus), soit sous forme d'une insuline à courte durée d'action ou d'un analogue de l'insuline à action rapide.



1. Exemples de schémas d'insulinothérapie optimisée.

La dose d'insuline prandiale doit tenir compte de la teneur en glucides et de l'indice glycémique des aliments, de l'activité physique pratiquée avant ou après le repas et du fait que le rapport glucides/insuline peut ne pas être le même à tous les repas (déjeuner, dîner, souper). Les insulines prandiales peuvent aussi servir pour des doses de correction en cas d'hyperglycémie.

Schéma « en 02 injections quotidiennes »

Pour commencer une insulinothérapie en 2 injections, **il est habituel de la répartir dans la proportion 2/3 le matin + 1/3 le soir**.

Pour chaque injection, le mélange des insulines à action rapide et intermédiaire se fait dans le **rapport 1/3 (rapide) et 2/3 (intermédiaire).**

Ensuite, adapter les doses d'après les règles décrites plus loin.

3 repas classiques + 3 collations correspondant au profil des insulines utilisées.
C'est la répartition des 6 repas glucidiques qui est primordiale !

- diminution des glucides au petit déjeuner (période mal couverte par l'insuline) au profit de la collation du milieu de la matinée qui doit répondre au pic d'action de l'insuline rapide injectée le matin.

insulinothérapie

Enfant

- Même principe que pour l'adulte
- Ajustement lors des consultations (tous les 2 mois).
- Pendant la puberté : ↑ doses jusqu'à 1,5 u/kg/j, voire plus selon les cas.

Personne âgé

Le protocole d'insulinothérapie est fonction du profil glycémique du patient mais se limite à 1, voire 2 injections par jour selon l'un des schémas suivants :

– une injection le matin d'insuline lente ou intermédiaire en cas d'hypoglycémie nocturne ;
– une injection le soir d'insuline lente ou intermédiaire si le patient présente des glycémies matinales très élevées ;
– une injection matin et soir d'insuline intermédiaire.

Femme enceinte

- L'équilibre du diabète doit être « parfait »
- Schémas d'insulinothérapie optimisés soit par pompe portable, soit par insulinothérapie sous-cutanée conventionnelle de type «basal-prandial»
- Surveillance de l'alimentation 2 000 cal/j (55 % glucides, 30 % lipides et 15 % protides) mais peut être abaissée à 1 600 cal/j en cas de surcharge pondérale.

Lors de l'accouchement : assurer un équilibre glycémique si possible entre 0,6 à 1 g/L ➔ perfusion continue IV d'insuline + perfusion de sérum glucosé (posologie de chacune est adaptée en fonction du résultat de la glycémie capillaire mesurée toutes les demi- heures).

Diabète gestationnel

- L'équilibre du diabète doit être « parfait »
- Objectif : Glycémie à jeun < 0,95 g/L, postprandiale 1 h < 1,40 g/L et postprandiale 2 h < 1,20 g/L
- Mesures diététiques : 30 à 32 kcal/kg de poids chez une femme normale et 25 kcal/kg de poids chez une femme en surpoids ou obèse, sans jamais descendre en dessous de 1 600 kcal/jour. + une activité physique modérée et régulière si pas contre-indications.
- Si le régime est insuffisant ➔ insulinothérapie.
- L'autocontrôle glycémique pluriquotidien : minimum 4 fois par jour : le matin et après chacun des trois repas.

Traitement d'appoint pour la maitrise glycémique

- ↑ incidences d'obésité ➔ intérêt croissant à l'égard des médicaments oraux qui améliorent la sensibilité à l'insuline.
- Utilisation de metformine dans le traitement du diabète de type 1 :
  - réduit les besoins en insuline et le rapport cholestérol total/ cholestérol-LDL,
  - peut mener à une perte de poids modeste,
  - n'entraîne pas une amélioration du taux d'HbA1c.
- L'utilisation de metformine dans le traitement du diabète de type 1 n'est pas une indication homologuée et elle peut être potentiellement nocive dans un contexte d'insuffisance rénale ou cardiaque.

OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE

Adaptation posologique

L'adaptation des doses est plus compliquée et est triple :

- rétrospective d'après les expériences précédentes (basée sur les résultats glycémiques des 7 à 15 jours précédents).
- prospective d'après ce qu'on envisage comme changement d'alimentation et comme exercice physique.
- immédiate d'après la glycémie du moment.

La tendance actuelle consiste à pratiquer **l'insulinothérapie fonctionnelle** c'est- à- dire à **adapter la dose d'insuline rapide en fonction de l'apport glycémique apporté par les repas** → nécessite d'excellentes connaissances diététiques.

***1- régler la posologie de l'insuline basale* :** en fonction des glycémies à distance des repas, notamment le matin au réveil.

- Si malaise hypoglycémique inexpliqué la nuit de la veille ou si glycémie du réveil **< 0.60 g/l** : baisser de 2 unités.
- Si glycémie du matin au réveil **> 1.80g/l** plusieurs jours de suite (trois par exemple), augmenter de 2 unités.

2- Pour régler la posologie de l'insuline rapide ((injectée avant le petit déjeuner ou déjeuner ou diner) :

- Si malaise hypoglycémique inexpliqué ou si glycémie avant repas **< 0.60 g/l** : baisser de 1/2 unité si la dose < 5 unités, de 1 unité si la dose est comprise entre 5 et 15 unités, de 2 unités si la dose > 15 unités.
- Si la glycémie avant le repas **> 1.80 g/l** deux jours de suite, augmenter l'insuline rapide de 1/2 unité si la dose < 5unités, de 1 unité si la dose est comprise entre 5 et 15 unités, de 2 unités si la dose > 15 unités.

Les ajustements sont de l'ordre de ± 1 à 3 U par insuline, et ne devraient pas dépasser 10 % des besoins totaux d'un jour à l'autre.

- Il est important de connaitre l'insuline qui agit au moment où la glycémie est mesurée : c'est celle-ci qui sera adaptée.
- Si les 2 insulines (lente et rapide) agissent en même temps, on adaptera la dose d'insuline rapide.
- La dose peut être ajustée tous les jours pour l'insuline NPH, détémir, glargine ou toutes les semaines pour toutes les insulines basales.

Note : Il existe d'autres méthodes pour l'adaptation de la posologie de l'insuline.

Adaptation posologique

- Phénomène de l'aube :

Chez les non-diabétiques, la glycémie a tendance à s'élever pendant les 2-3 h qui précèdent le réveil : c'est le phénomène de l'aube (dû à l'augmentation physiologique de (GH)sg , avec résistance à l'action de l'insuline et accroissement de la production de glucose par le foie.

Chez les sujets diabétiques, ce phénomène est aggravé par la diminution en fin de nuit, de l'action de l'insuline retard injectée la veille au soir (surtout si elle a eu lieu avant le souper) : il faut postposer cette injection retard jusqu'au coucher ou utiliser une insuline à + longue durée d'action.

- Exercice physique :

L'adaptation des doses d'insulines doit aussi intégrer l'activité physique et les sports.

- Pour toutes les insulines, les besoins peuvent être diminués en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique et chez le sujet âgé.
- Au contraire, certaines maladies intercurrentes, notamment les infections, augmentent ces besoins.
- Ces situations nécessitent un renforcement de la surveillance métabolique et/ou une adaptation de posologie.

Adaptation posologique

Et interactions médicamenteuses

β-bloquants peuvent masquer certains signes d'hypoglycémie.

Interaction	Conséquence	Conduite à tenir
Insuline + certains médicaments (IEC, ß- bloquants, salicylés à fortes doses, octréotide)	Hypoglycémie	Auto surveillance glycémique. Adaptation posologique (si déséquilibre)
Insuline + (progestatifs macrodosés, neuroleptiques à fortes doses, corticoïdes, ß2- stimulants injectables).	Hyperglycémie	
Insuline + (amphotéricine B IV, corticoïdes, diurétiques ou laxatifs stimulants).	Hypokaliémie	

Optimisation de l'administration

Incompatibilités physico-chimiques

- ❑ L'insuline est incompatible en mélange avec l'aminophylline, le chlorothiazide, la cytarabine, la dobutamine, le pentobarbital, le phénobarbital, le thiopental, la phénytoïne, la ranitidine.
- ❑ Elle présente également un phénomène d'adsorption sur le verre et les matières plastiques (PVC, EVA, polyoléfines). Mais cette interaction de surface ne semble pas avoir d'impact clinique significatif.

Optimisation de l'administration

❑ Administration par voie parentérale (IV, IM, IP, SC).

IV, IM, IP ➔ insulines rapides

IV : réservée au traitement des **urgences** métaboliques (action en 5 min environ).

Sous-cutanée : les délais et durées d'action en fonction des préparations galéniques mais également de facteurs comme : l'épaisseur du tissu cutané, le lieu d'injection, etc.

- vitesses d'absorption de l'insuline : abdomen > épaule > fesse > cuisse.
  - Inj insuline rapide ➔ abdomen
  - Inj insuline retard ➔ cuisse
- recourir au même site pour un horaire donné.
- changer de secteur d'injection au sein d'un même site pour éviter les lipodystrophies.

- Bien homogénéisées par agitation lente (retournements) avant administration les insulines d'action intermédiaire (en suspension)
- Le coton et l'alcool ne sont pas indispensables à la technique d'injection.
- Une peau propre suffit.
- sortir l'insuline du réfrigérateur 1h avant la première utilisation pour qu'elle atteigne la température ambiante.

Dispositifs d'administration (voie sous-cutanée)

→ 2 types (adm par patient lui-même) :

Seringues à usage unique

- Graduées en UI (seringues de 0,3 ; 0,5 et 1 ml)
- nécessitent l'utilisation d'insuline à 100 UI/ml.
- L'insuline pour seringues est commercialisée sous forme de flacons (solutions ou suspensions injectables) à maintenir à 4°C.
- Le flacon doit être réchauffé avant utilisation.

Stylos injecteurs

Réutilisables ou Préremplis

- Stylo contenant une cartouche d'insuline.
- La dose à administrer est réglée, puis injectée à l'aide d'un bouton-poussoir.
- Meilleur confort du malade.
- Quelques précautions : vérification du bon fonctionnement du stylo à vide avant injection ; purge du stylo si présence d'une bulle d'air.

Pompes de perfusion continue (portables)

- utilisation d'insuline à 100 UI/ml.
- avantages : absorption plus reproductible et plus prédictible / ~ normoglycémie.
- inconvénients : risque majeur d'acidocétose et absence de signes d'alarme de l'hypoglycémie.
- limitées aux patients à horaires de vie variable, présentant un diabète instable impossible à équilibrer, atteints de diabète aigu d'installation récente pour une période limitée dans l'intention de favoriser une rémission, aux femmes enceintes hospitalisées pendant les 2 dernières semaines de grossesse et en encadrement de l'accouchement ou d'une période opératoire.

Pompes implantables

- réservée à certains patients diabétiques très instables.
- nécessitent une insuline spéciale, hautement concentrée (400 UI/ml) et stable à 37° C : Insuplant.
- Elles sont remplies tous les 2 ou 3 mois selon les besoins en insuline du patient.
- La pose par chirurgie sous anesthésie générale.

Choix de l'aiguille : Contribue à une administration optimale de l'insuline.

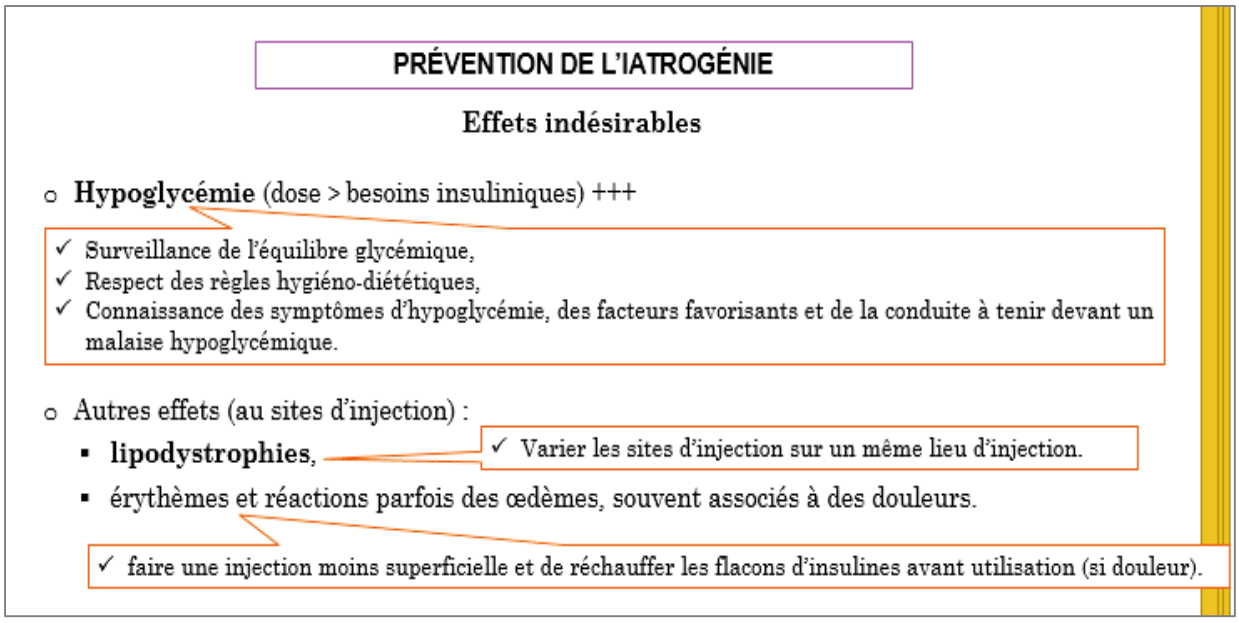
Aiguille trop courte ➔ reflux de l'insuline au niveau superficiel ➔ prolongation du délai d'action.

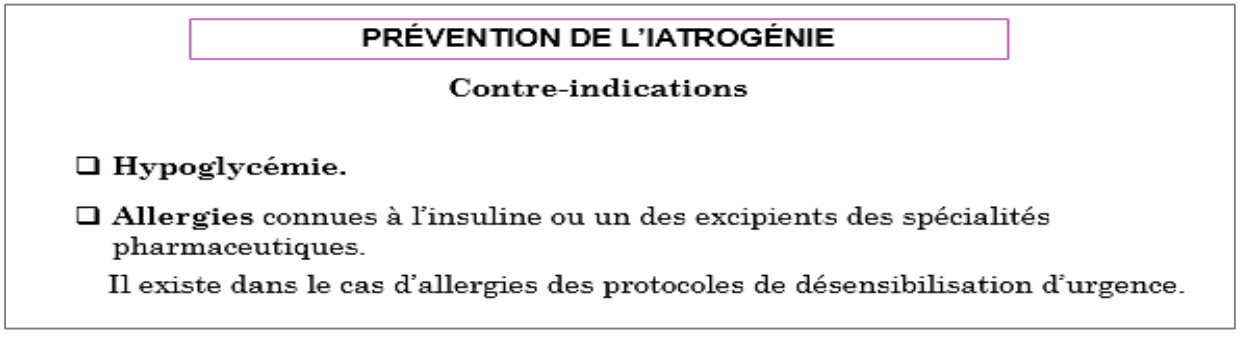
Aiguille trop longue ➔ risque d'injection en IM raccourcissant le délai et la durée d'action.

- ❑ Chez l'adulte : aiguilles de 8 mm.
- ❑ Chez les patients obèses : aiguilles de 12,7 mm.
- ❑ Chez les enfants : aiguilles de 5 mm.

Conservation de l'insuline

- Avant ouverture : stocker au réfrigérateur (T° : 2 - 8°C), à distance de la partie congélateur et à l'abri de la lumière.
- Ne jamais congeler.
- Après ouverture et utilisation : conserver à T° ambiante (18 à 25°C), à l'abri de conditions extrêmes, dans son emballage extérieur.
- Le délai de conservation après ouverture est variable selon les insulines (consulter notice du médicament).
- Noter la date d'ouverture.





Traitements médicamenteux du DIABETE de type 2

ADO	Mecanisme	Avantages	Inconvénients	Coût
Biguanides (Metformine)	• Activation AMP-kinase (autre ?) • ↓ **Production hépatique de glucose**	• Recul très important • Pas d'hypoglycémie • Neutre sur le poids • ↓ Évènements CV	• Gastro intestinaux • Acidose lactique (rare) • Carence en B12 • Contre indications	Bas
Sulfonylureas	• Fermeture des canaux K_{ATP} •↑ **Insulino sécrétion**	• Recul très important • ↓ Risque microvasculaire	• Hypoglycémie • ↑ Poids • Faible durabilité • ? Blunts ischemic preconditioning	Bas
Meglitinides (Répaglinide)	• Fermeture des canaux K_{ATP} • ↑ Insulino sécrétion	• ↓ Glycémies postprandiales •Souplesse de la titration	• Hypoglycémie • ↑ Poids • ? Blunts ischemic preconditioning • Nombre de prises	Inter médi aire.

ADO	Mecanisme	Avantages	Inconvénients	Coût
Inhibiteurs des α-Glucosidases	• Inhibition des α-Glucosidases • retarde la digestion des sucres/ absorption	• Pas d'hypoglycémie • Non systémique • ↓ Postprandial glucose • ↓ Évènements CV ?	• Gastrointestinaux • Nombre de prises • ↓ Hba1c modeste	Bas.
DPP-4 inhibiteurs (Gliptines)	• **Inhibition DPP-4** • **Augmentation des taux d'incrétines (GLP-1, GIP)**	• **Pas d'hypoglycémie** • **Bien tolérés**	• **Angioedème / urticaire** • **Pancréatites ?** • **↑ Ins cardiaque ?**	**Élevé**
Chélateurs des acides biliaires	• Chélation acides bil • ↓ Production hépatique de glucose ?	• Pas d'hypoglycémie • ↓ LDL-C	• Gastrointestinaux • ↓ Hba1c modeste • Nombre de prises	**Élevé**
Dopamine-2 agonists	• Active récepteurs DA • Alters hypothalamic control of metabolism • ↑ Insulinosensibilité	• Pas d'hypoglycémie • ↓ évènements cardio vasculaires ?	• ↓ Hba1c modeste • Vertiges, fatigue • Nausées • Rhinite	**Élevé**
Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)	• **Inhibition des SGLT2 dans le tube contourné proximal** • **Augmentation de la glycosurie**	•**↓ Poids** • **Pas d'hypoglycémie** • **↓ Pression artérielle** • **Efficace à tout stade**	• **Infections GU** • **Polyurie** • **Déplétion volume** • **↑ LDL-C** • **↑Cr (transitoire)**	**Élevé**

Injectable	Mécanismes	Avantages	Inconvénients	Cost
Amyline mimé-tiques (Pramlintide)	• Activation des récepteurs de l'amyline • ↓ glucagon • ↓ vidange gastrique • ↑ Satiété	• ↓ Poids • ↓ Glycémies postprandiales	• Gastrointestinaux • Modeste ↓ Hba1c • Injectable • Hypo si dose d'insuline non réduite • Dosing frequency • Training requirements	High
Agoniste des récepteurs de GLP-1 (liraglutide Exenatide ...)	• **Activation GLP-1 R** • **↑ Insuline, ↓ glucagon** • **↓ vidange gastrique** •**↑ Satiété**	• **↓ Poids** • **Pas d'hypoglycémie** • **↓Glycémies postprandiales** • **↓ Some CV risk factors**	• **Gastrointestinaux** • **? Pancréatites** • **↑ Heart rate** • **K médullaire (rats)** • **Injectable** • **Formation nécessaire**	**Élevé**
Insuline	• **Activation des récepteurs de l' insuline** •**Myriad**	• **Universally effective** • **Unlimited efficacy** • **↓ risque microvasculaire**	• **Hypoglycemies** • **Prise de poids** • **Mitogenicité ?** • **Injectable** • **Réticence des patients** • **Éducation nécessaire**	**Variable**

Remarque :
Glitazones ou thiazolidinediones (pioglitazone : cancer de la vessie, rosiglitazone : risque cardiovasculaire et infarctus du myocarde) sont retirés du marché, suspendus, restriction d'utilisation (selon les pays).

Stratégies thérapeutiques « centrée sur le patient »

AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE DIABÈTE DE TYPE 2

Régime alimentaire + modification des habitudes de vie favorisant la pratique régulière d'une activité physique + éducation thérapeutique

A1C <1.5% supérieure à la cible	A1C ≥1.5% supérieure à la cible	Hyperglycémie symptomatique et/ou décompensation métabolique
↓	↓	↓
+/- Monothérapie	+ Monothérapie ou Bithérapie	Insuline +/- autre médicament

Réévaluation de la réponse thérapeutique

- La réévaluation de la réponse au traitement (**efficacité et tolérance**) 3-6 mois après son introduction voire plus rapidement en cas de signes cliniques de non-contrôle, de survenue d'hypoglycémies ou d'intolérance au traitement.
- Tenir compte de l'adhésion du patient.

- ❑ Réponse thérapeutique satisfaisante + absence EI + objectif atteint ➔ TRT peut être maintenu.
- ❑ Réponse thérapeutique satisfaisante + absence EI + objectif non atteint ➔ TRT en cours peut être maintenu et renforcé par l'introduction d'une nouvelle classe thérapeutique.
- ❑ Réponse thérapeutique insuffisante + absence EI ➔ Substitution par une autre classe thérapeutique peut être envisagée.
- ❑ Survenue EI significatifs ➔ Arrêt du traitement ou adaptation posologique quelle que soit la réponse thérapeutique observée.

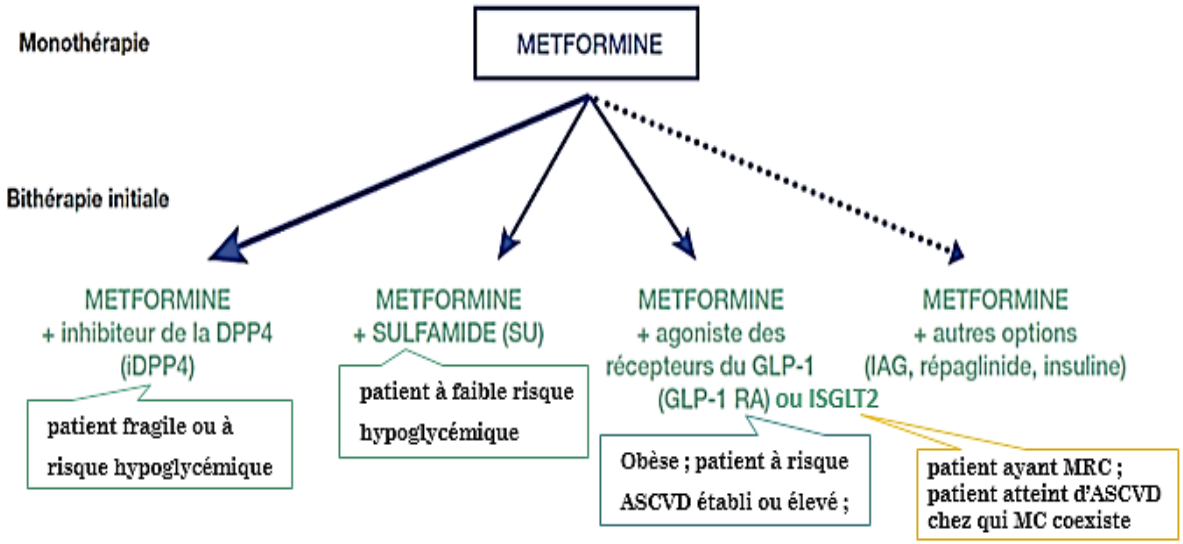
Critères de choix thérapeutiques

Le **choix de l'antidiabétique** se fait en fonction du degré de l'hyperglycémie, de son pouvoir hypoglycémiant et de l'objectif thérapeutique,
Mais aussi, **maladies cardiovasculaires** et d'autres facteurs liés au patient **ASCVD, MC ou MRC**, **poids**, **risque hypoglycémique**, **tolérance et coût** du traitement, et des **préférences du patient.**

Choix du Traitement initiale

Mesures non pharmacologiques + TRT

- ➢ **Monothérapie :**
  - **Metformine** en doses progressives jusqu'à DMT (2-3 g/j)
  - **SI CI / Intolérance à la metformine :**
    - IDDP-4
    - Sulfamide ou Répaglinide à faible dose
    - ISGLT2 ➔Patients atteints d'ASCVD chez lesquels l'HF coexiste
    - Patients atteints d'IRC, avec ou sans MCV ➔ envisagez l'utilisation d'un ISGLT2 ou, si contre-indiqué ou non préféré, un AGLP-1
    - IAG



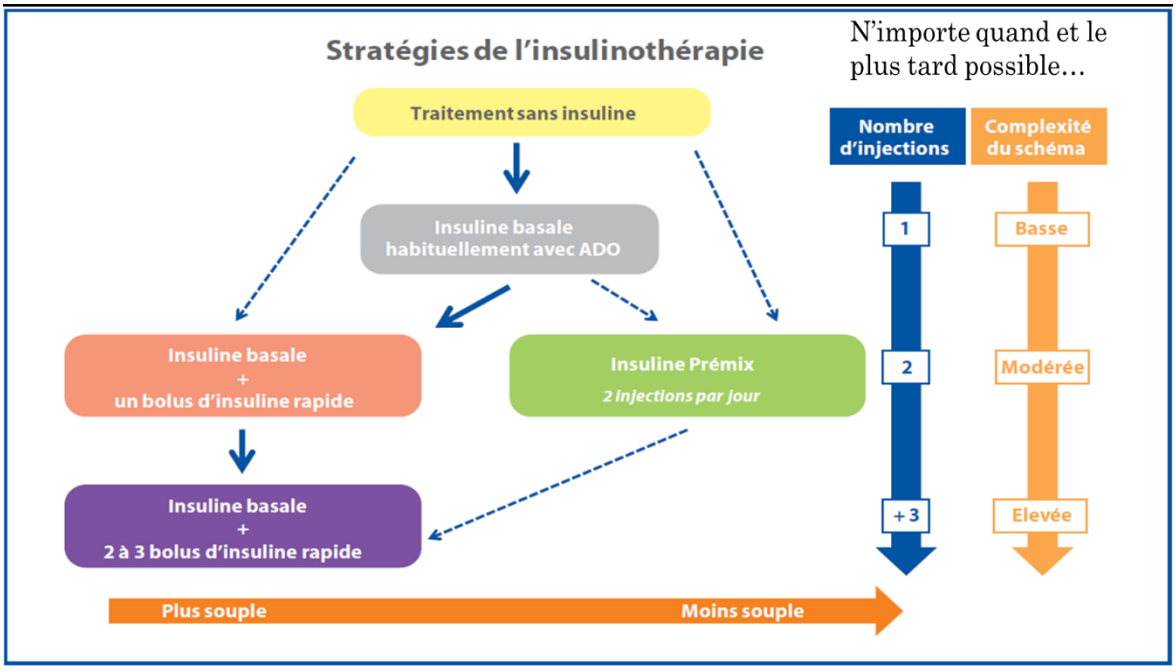
- Patient atteints d'ASCVD ➔ ARGLP-1 ou ISGLT2 (si DFG est adéquat).
- Patient sans ASCVD ou MRC ➔ ARGLP-1 ou ISGLT2 (si DFG est adéquat).
- Patient obèse ➔ ARGLP-1 ou ISGLT2 (si DFG est adéquat).
- Patient atteint d'ASCVD chez lesquels MC coexiste ➔ ISGLT2
- Patient ayant MRC avec ou sans MCV ➔ ISGLT2 ou, si contre-indiqué ou non toléré ou non préféré, un ARGLP-1
- Patient fragile ou à risque hypoglycémique (sans ASCVD ou MRC) ➔ IDDP-4
- Patient à faible risque hypoglycémique ➔ sulfamide.

ASCVD : Atherosclerotic cardiovascular disease MCV : maladie cardiovasculaire
MRC : maladie rénale chronique MC ou HF : maladie cardiaque

Des associations médicamenteuses (bithérapie voire trithérapie) seront réalisées en cas d'échec de la monothérapie.

- ✓ Bithérapie d'emblée possible si Hb1Ac > 9%
- ✓ Insulinothérapie d'emblée indiquée si Hb1Ac > 10% et syndrome cardinal /hyercatabolisme / hyperosmolarité ou cétonurie / céonémie.

Stratégie séquentielle d'insulinothérapie dans le diabète de type 2



Un recours à l'insulinothérapie sera envisagé :

- en cas d'échec des autres antidiabétiques, notamment trithérapie metformine + AR GLP-1 + sulfamide ou autre médicament.
- si HbAC1 > 10% et syndrome cardinal / hypercatabolisme/hyperosmolarité ou cétonurie/cétonémie.
- si suspicion d'un diabète de type 1

Association Insuline et autres Médicaments antidiabétiques :

Classe	Continuer?	Pourquoi?
Metformine	OUI	Des études ont démontré que ces agents sont efficaces lorsqu'ils sont associés à l'insuline et qu'ils causent moins d'hypoglycémie et de prise de poids que l'insuline seule.
iDPP-4	OUI	
arGLP-1	OUI	
iSGLT-2	OUI	
Acarbose	OUI	
Sécrétagogues de l'insuline	+/-	Ces agents peuvent entraîner plus d'hypoglycémie et de prise de poids, mais ils réduisent la dose d'insuline et le besoin de faire > 1 injection par jour. Songez à diminuer la dose des sécrétagogues de l'insuline si l'insulinothérapie est entamée.

Sécrétagogues de l'insuline : sulfamides hypoglycémiants, glitinides.

Note : arrêt des sulfamides si administration d'insuline prandiale ou prémix.

L'insuline basale est habituellement initiée, en commençant par 10 UI/j ou 0,1 - 0,2 UI/kg de poids corporel /jour, en fonction du degré d'hyperglycémie.

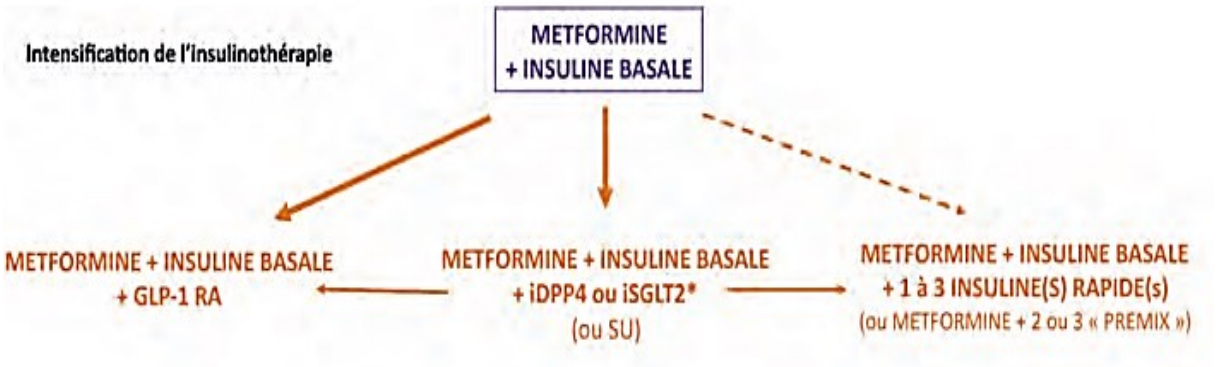
Sa dose est ajustée :

- en l'augmentant de 2UI tous les 3 jours jusqu'à atteinte de l'objectif sans hypoglycémie.
- en cas d'hypoglycémie inexpliquée en la diminuant de 10 – 20 %.

L'insuline prandiale est habituellement initiée à 4UI/j ou 10% de la dose d'insuline basale. Cette posologie est diminuée si HbAC1 < 10%.

Sa dose est ajustée :

- en l'augmentant de 1- 2 UI ou 10-15% tous les 3 jours jusqu'à atteinte de l'objectif sans hypoglycémie.
- en cas d'hypoglycémie inexpliquée en la diminuant de 10 – 20 %.



Critères de choix thérapeutiques

Enfant	basé sur la diététique et l'activité physique. Si nécessaire un traitement par antidiabétique oral (metformine).
Femme enceinte	arrêt des antidiabétiques oraux. mise en place de l'insulinothérapie. Surveillance de l'alimentation.
Personne âgé	**Respect stricte des contre-indications.** ➢ **Monothérapie** ➢ **Bithérapie** ➢ **Insulinothérapie**

Biguanides en l'absence d'insuffisance rénale et sous surveillance très stricte de la fonction rénale (> 70 ans +++).
Sulfamide (risque hypoglycémie) => demi-vie courte et puissance intermédiaire.
Glinides, Inhibiteurs ddp-4, analogues GLP-1 avec précautions
Inhibiteurs des α-glucosidases sont souvent évités (mal tolérés)

Arrêt du traitement

- Sulfamides / Glinides / IDPP-4 / AGLP-1 ➔ Si baisse HbA1c de moins de 0,5 % et HbA1c reste > objectif thérapeutique (3-6 mois après) [Thérapeutique correcte]
- Sulfamides / Glinides ➔ Si Hypoglycémies répétées et sévères

Optimisation de l'administration

Analogues du GLP- 1 sont administrés par **voie sous-cutanée** à l'aide de stylos injecteurs.

- Injections dans la cuisse, dans l'abdomen ou dans le bras.
- Administration de l'exénatide : 2 inj quotidiennes dans l'heure précédant le petit-déjeuner et le dîner ou avant les deux repas principaux de la journée, jamais après un repas.
- Administration de liraglutide : 1 inj quotidienne à n'importe quel moment de la journée, indépendamment des repas.
- Le site et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose mais il est toutefois préférable de conserver un horaire identique chaque jour, le plus adapté au patient.

Conservation Analogues du GLP- 1

Comme pour les insulines

- Avant ouverture : stocker au réfrigérateur (T°: 2 - 8°C), à distance de la partie congélateur et à l'abri de la lumière.
- Ne jamais congeler.
- Après ouverture et utilisation : conserver soit à T° ambiante, soit au réfrigérateur.
- Le délai de conservation après ouverture ne doit pas dépasser les 30 jours.
- Noter la date d'ouverture.

Prévention des effets Iatrogènes

Contre-indications

- Diabète de type 1 si non associés à l'insuline.
- Grossesse et allaitement.

IR : insuffisance rénale,
IH : insuffisance hépatique

Classe	Contre-indications
Metformine	IR, IH, affection aigues susceptibles d'altérer la fonction rénale, situations susceptibles d'entraîner une hypoxie tissulaire sévère (risque d'acidose lactique)
Sulfamides hypoglycémiants	IR, IH, éthylisme chronique (risque d'accumulation toxique). Allergie, patient présentant un risque d'hypoglycémie important, Age > 75 ans
Glinides	Hypersensibilité, IH sévère, acidocétose avec ou sans coma, enfant < 12 ans
α-glucosidases	Hypersensibilité (acarbose), pathologies digestives, IR, âge<15 ans
Analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la ddp-4	Hypersensibilité, acidocétose diabétique
ISGLT2	Hypersensibilité, IR

IR : contre-indication diffère d'une molécule à une autre **selon le stade et DFG.**

Interactions médicamenteuses

Lors d'associations médicamenteuses, des adaptations posologiques seront parfois nécessaires :

- avec médicaments majorant l'effet hypoglycémiant surtout de l'insuline, des sulfamides hypoglycémiants et des glinides.
- metformine + diurétiques ou produits de contraste iodés ➔ ↑ risque d'acidose lactique (surveillance de la créatininémie, suspension temporaire du biguanide lors d'exploration radiologique).
- IDDP-4 devrait être arrêté si administration AR GLP-1 (même profil).

Associations médicamenteuses contre-indiquées et déconseillées.

Antidiabétiques	Autres médicaments	Niveaux	Mécanismes	Remarques et conseils
Tous	danazol	AD	Effet diabétogène du danazol	Si association inévitable, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique
Tous (incrétines par manque de données)	alcool	AD	Majoration par l'alcool des réactions hypoglycémiques	Attention aux médicaments contenant de l'alcool
Sulfamides hypoglycémiants	miconazole (voie générale et gel buccal)	CI	Risque de manifestations hypoglycémiques majeures	
Sulfamides hypoglycémiants	phénylbutazone (voie générale)	AD	Majoration du risque hypoglycémique	Choix d'un autre anti-inflammatoire
Répaglinide	gemfibrozil	CI	Majoration de la rétention hydrosodée d'où majoration du risque d'insuffisance cardiaque	
Inhibiteurs des α-glucosidases	adsorbants intestinaux et enzymes digestives	AD	Diminution de l'action de l'inhibiteur des α-glucosidases	Pas d'administration simultanée

Gestion des effets indésirables

Classe	Effets indésirables	Prévention
Biguanides	Acidose lactique	Respect strict des contre-indications Surveillance de la créatininémie Arrêt du traitement 2 jours avant et après administration d'un produit de contraste iodé. Prise du médicament au cours du repas
	Troubles digestifs	Augmentation progressivement des doses. Possible d'associer un antispasmodique ou un pansement digestif.
	↓ taux sérique vit B12	Surveillance et supplémentation si déficience (patient ayant anémie ou neuropathie)
Sulfamides hypoglycémiants	Hypoglycémie	Respect strict des contre-indications Choix adapté du sulfamide hypoglycémiant et de sa posologie, Éducation thérapeutique du diabétique et de son entourage (symptômes d'hypoglycémie, facteurs favorisants et conduite à tenir.
	Troubles cutanéomuqueux.	Arrêt du traitement (régression en quelques jours).
Glinides	Hypoglycémie	Respect strict des contre-indications Respecter le schéma d'administration préconisé à savoir « 1 repas, une prise ; pas de repas, pas de prise ».
	Réactions d'hypersensibilité cutanée	Arrêt du traitement
Inhibiteurs des α- glucosidases	Troubles digestifs	principale cause d'arrêt de traitement. Prendre le médicament au début des repas.
Analogues du GLP-1	Troubles digestifs	Instaurer le traitement à la posologie la plus faible (0,5 µg 2 × / j pour l'exénatide et 0,6 mg/j pour le liraglutide) et d'augmenter progressivement les doses. manger doucement et/ou de fractionner les repas (ralentissement de la vidange gastrique).
	Hypoglycémie (en cas d'association à insuline ou un sulfamide hypoglycémiant).	diminution des doses du sulfamide hypoglycémiant associé. Surveillance et respect des règles hygiéno-diététiques.
	Pancréatites	Surveillance clinique.

Classe	Effets indésirables	Prévention
Inhibiteurs SGLT2	lésion rénale aiguë, déshydratation et hypotension orthostatique canagliflozine a été associée à un risque accru d'amputation des membres inférieurs et un risque de fracture !!!	précautions en cas d'association avec des diurétiques et / ou ECA / ARAII
Inhibiteurs de la dpp-4	Réactions allergiques Troubles hépatiques (vildagliptine) Risque Hypoglycémie (en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant).	Arrêt du traitement. contrôles de la fonction hépatique avant l'instauration d'un traitement puis à intervalles de 3 mois pendant la première année puis régulièrement par la suite. Si ↑ transaminases confirmé ➔ surveillance régulière jusqu'à normalisation des paramètres hépatiques. En cas de persistance de l'élévation des taux d'ASAT ou d'ALAT ≥ 3 x la LSN ➔ arrêt du traitement.

Conseils au Patient et Education thérapeutique

➢ Surveillance du diabète

- La **Surveillance biologique** est un élément essentiel dans le suivi du diabétique avec notamment **une autosurveillance** basée sur :
  - le contrôle urinaire (glycosurie voire cétonurie en cas de diabète insulinodépendant)
  - le contrôle sanguin (glycémie, hémoglobine glyquée).
- La **Surveillance clinique :** poids, état des pieds, signes fonctionnels d'hyperglycémie tels que la soif, signes d'hypoglycémie.
  - Le pharmacien pourra insister sur les moyens de prévenir et de gérer **les accidents hypoglycémiques** et sur **l'hygiène corporelle** notamment les soins des pieds.

- Conseiller de **relever les résultats** des différents tests dans un carnet de suivi qui permettent d'ajuster l'alimentation et l'activité physique et d'optimiser éventuellement le traitement médicamenteux.
- Prodiguer des **conseils sur les techniques** et les différents **matériels** destinés à l'**autosurveillance** (Bandelettes réactives, Lecteurs de glycémie, Autopiqueurs, Lancettes ...etc.)
- Donner des **instructions pour l'élimination du Matériel usagé** (aiguilles, seringues, stylos....)

Conseils au Patient et Education thérapeutique

➢ Thérapeutiques

- Informer sur la thérapeutique et son administration

  rappeler au patient les règles de bonne utilisation :
  - le nombre de prises et moment de ces prises
  - les modalités d'administration
  - les différents effets indésirables et interactions, notamment en cas d'automédication
  - Les conditions de conservation

➢ Hygiène de vie

- **Conseils hygiéno-diététiques** (hygiène + alimentation + activité physique)
- **Conseils relatifs au voyage** : sensibiliser le malade à préparer soigneusement son départ (quantité suffisante en médicaments, matériels d'administration et d'autosurveillance, glucagon, justificatif au port de seringues dans les bagages, transport de l'insuline dans des sacs isothermiques s'il existe un risque d'exposition à des températures élevées, faire attention au décalage horaire).
- **Soins préventifs des pieds** : examiner quotidiennement et attentivement les pieds, les laver à l'eau tiède, les sécher surtout entre les orteils, appliquer une crème hydratante si nécessaire, porter des chaussures adaptées (confortables, ne favorisant pas la transpiration) et les enlever le plus souvent possible, porter des chaussettes en coton, laine ou soie en évitant les élastiques serrant le mollet.