

# LE MONITEUR des pharmacies



FORMATION

CAHIER  
DÉTACHABLE

Cahier 2 - n° 3449 du 21 janvier 2023

ORDONNANCE



## Le diabète de type 2

ISSN0026-9689 - Ne peut être vendu séparément / Photo : iStock

P. 2 PATHOLOGIE | P. 6 THÉRAPEUTIQUE | P. 12 ANALYSE D'ORDONNANCE |  
P. 14 CONSEILS ASSOCIÉS | P. 16 L'ESSENTIEL À RETENIR

Retrouvez nos formations en ligne [lemoniteurdespharmacies.fr](https://lemoniteurdespharmacies.fr)



# Le diabète de type 2 en 5 questions

Le diabète est une maladie métabolique qui correspond à une hyperglycémie chronique. D'installation progressive et silencieuse, le diabète de type 2 nécessite un dépistage précoce car il peut être à l'origine de nombreuses complications.

## CHIFFRES

- En 2020, plus 3 millions de personnes ont été traitées pour un diabète en France, soit 3 % de la population (contre 6 % de la population en 2012).
- 2 % de la population souffrirait d'un diabète non dépisté, soit 500 000 à 900 000 Français.
- Le type 2 du diabète est la forme la plus fréquente (92 % des cas de diabète).
- L'âge moyen des diabétiques de type 2 en France en 2019 est de 67,6 ans.
- En France, le diabète est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes.

## 2 QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE ?

- Le diabète de type 2 est une maladie complexe qui résulte de l'interaction de facteurs environnementaux, sociaux et génétiques. Plusieurs facteurs de risque sont identifiés parmi lesquels le surpoids (**IMC**  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), la sédentarité, les antécédents familiaux de diabète chez un parent du premier degré et, pour une femme, les antécédents personnels de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un ou plusieurs enfants de poids de naissance supérieur à 4 kg. Le tabagisme est également un facteur de risque reconnu.
- Une anomalie détectée de la glycorégulation (voir tableau), une dyslipidémie ou une hypertension artérielle représentent également des facteurs de risque.
- Enfin, l'âge, le fait d'être d'origine non caucasienne et la précarité (affectant la consommation de fruits, légumes et viande) peuvent aussi entrer en compte.

## 1 COMMENT SE MANIFESTE-T-IL ?

- Contrairement au diabète de type 1 qui survient brutalement, le diabète de type 2 est une maladie silencieuse qui peut évoluer pendant plusieurs années sans aucune manifestation clinique.
- Des symptômes discrets peuvent toutefois apparaître tels qu'une augmentation de la faim et de la soif (polydipsie), un besoin fréquent d'uriner (polyurie), une fatigue persistante, une perte de poids alors que l'appétit augmente, une cicatrisation plus lente, des infections plus régulières.
- Généralement, le diabète de type 2 est découvert à l'occasion d'un bilan biologique systématique. Dans 30 % des cas, le diagnostic est établi lors de l'exploration de complications vasculaires.

## 3 COMMENT LE DIAGNOSTIC EST-IL POSÉ ?

- Le diagnostic repose sur la valeur de la glycémie. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le diabète est défini par une glycémie supérieure ou égale à 1,26 g/l après un jeûne de 8 heures et vérifiée à 2 reprises, ou par une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l, 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose, ou encore par la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée

## ANOMALIES DE LA GLYCORÉGULATION

Glycémie à jeun (en g/l) \ Glycémie 2 h après une charge orale de 75 g de glucose (en g/l)	Glycémie à jeun (en g/l)		
	Glycémie < 1,10	1,10 < glycémie < 1,26	Glycémie $\geq 1,26$
Glycémie < 1,40	Normal	Hyperglycémie modérée	Diabète
1,40 < glycémie < 2	Intolérance au glucose	Intolérance au glucose	Diabète
Glycémie $\geq 2$	Diabète	Diabète	Diabète

à une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l à n'importe quel moment de la journée.

- L'OMS définit aussi le stade de prédiabète, état intermédiaire entre une glycémie considérée comme normale et une glycémie supérieure à la norme, mais qui n'atteint pas le seuil diagnostique de diabète. Cet état inclut l'hyperglycémie modérée à jeun et l'intolérance au glucose (voir tableau).
- Des examens complémentaires servent à dépister d'éventuelles complications (fonction rénale, fond d'œil, électrocardiogramme, test au monofilament pour mesurer la sensibilité des pieds et déceler une neuropathie, etc.).

## 4 QUELLES SONT LES COMPLICATIONS ?

### Complications aiguës

#### Complications hyperglycémiques

- L'acidocétose est due à une carence en insuline et se caractérise par une hyperglycémie associée à une hypercétonémie et à une acidose métabolique. Elle est plus rare avec le diabète de type 2 qu'avec celui de type 1, mais peut apparaître à la suite d'un facteur intercurrent (infection, corticothérapie) ou d'un arrêt intempestif d'une insulinothérapie. L'acidocétose se manifeste par des troubles digestifs, une haleine à odeur de pomme, une dyspnée et éventuellement, dans les cas graves, par des troubles de la conscience.
- De physiopathologie proche mais sans acidose ni cétonémie, le syndrome hyperosmolaire (anciennement appelé coma hyperosmolaire) est une complication de plus mauvais pronostic. Elle survient principalement chez les sujets âgés et déshydratés. Les signes cliniques sont des signes de déshydratation, des troubles de la vigilance et une détérioration intellectuelle.

#### Complications liées au traitement

- Les hypoglycémies sont liées principalement à un traitement par insuline ou insulinosécréteur (sulfamides hypoglycémisants ou glinides). L'éducation thérapeutique doit permettre aux patients d'en connaître les causes (surdosage accidentel, insuffisance d'apport glucidique, vomissements, activité physique intense) et les prodromes (sueurs, tachycardie, pâleur, tremblements, asthénie). Par ailleurs, de nombreux autres médicaments sont hypoglycémisants et majorent ce risque lorsqu'ils sont associés à l'insuline ou aux insulinosécréteurs, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le tramadol, les  $\beta$ -bloquants (même en collyre) qui en outre masquent les signes d'hypoglycémie.
- L'acidose lactique est rare mais grave, généralement liée à l'utilisation de la metformine dans un contexte de contre-indications. En inhibant la néoglucogenèse à partir des lactates, la metformine peut en effet augmenter la lactacidémie et provoquer des crampes, d'importants troubles digestifs et une dyspnée. L'acidose lactique, favorisée par le jeûne prolongé, la consommation d'alcool et une accumulation de metformine en cas d'altération de la fonction rénale, peut mener au coma et être potentiellement létale.

## L'ESSENTIEL

- Le diabète de type 2 évolue sur plusieurs années en restant longtemps asymptomatique.
- Un dépistage ciblé, prenant en compte les facteurs de risque, permet de poser un diagnostic précoce afin de limiter les complications.
- Les complications liées à la micro et à la macroangiopathie doivent faire l'objet d'un suivi annuel.

### Complications chroniques

- Il s'agit de complications microvasculaires ou microangiopathies (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires ou macroangiopathies, telles qu'un infarctus du myocarde, une artérite, un accident vasculaire cérébral (AVC). Le diabète constitue en effet la première cause d'insuffisance rénale terminale, de cécité avant l'âge de 55 ans et d'amputation de membre inférieur. Il multiplie par deux le risque d'infarctus, d'AVC ou d'artériopathie des membres inférieurs.
- Les symptômes de la neuropathie diabétique dépendent du type de nerfs touchés. Il peut s'agir notamment d'une hypotension, d'une constipation, de douleurs des membres inférieurs et d'une perte de sensibilité. La neuropathie peut aussi être à l'origine de déformations perturbant la statique et la dynamique du pied et d'une hyperkératose susceptible d'être le siège d'ulcérations (mal perforant plantaire) aggravées par des retards de cicatrisation dus à l'artérite.
- Une atteinte du système immunitaire est aussi possible avec un risque accru d'infections mycosiques et bactériennes.

## 5 QUEL SUM EST À PRÉVOIR ?

- Un dosage de l'**hémoglobine glyquée (HbA1c)** est recommandé chaque trimestre. L'auto-surveillance glycémique est indispensable en cas de traitement par insulinosécréteur ou insuline. Elle est également conseillée aux patients chez qui l'objectif glycémique n'est pas atteint et aux femmes enceintes.
- Un fond d'œil, un électrocardiogramme et un contrôle de la fonction rénale sont à réaliser 1 fois par an (rythme à adapter selon la symptomatologie et le risque pour chaque patient), ainsi qu'un bilan lipidique.
- Un dépistage de la neuropathie périphérique et une surveillance des pieds doivent être régulièrement réalisés. ■

Par **Marianne Maugez**, pharmacienne, avec la collaboration du **D<sup>r</sup> Jean-François Thébaut**, cardiologue et vice-président de la Fédération française des diabétiques

#### INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC)

Indice calculé en divisant le poids du patient par sa taille au carré. On considère qu'un patient est en surpoids si son IMC est supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup> et obèse si son IMC est supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>.

#### HÉMOGLOBINE GLYQUÉE (HbA1c)

Fraction exprimée en pourcentage d'hémoglobine qui fixe irréversiblement le glucose. Compte tenu de la durée de vie des globules rouges, le taux d'HbA1c est corrélé à la moyenne glycémique des 3 à 4 mois précédant son dosage.

# Physiopathologie et pharmacodynamie

Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle qui résulte notamment d'une insulino-résistance et d'une diminution progressive de la sécrétion d'insuline. Le traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques permettant une meilleure utilisation de l'insuline par les tissus périphériques, associées, en cas d'efficacité insuffisante, à des médicaments antidiabétiques oraux et/ou injectables.

## LA PHYSIOPATHOLOGIE

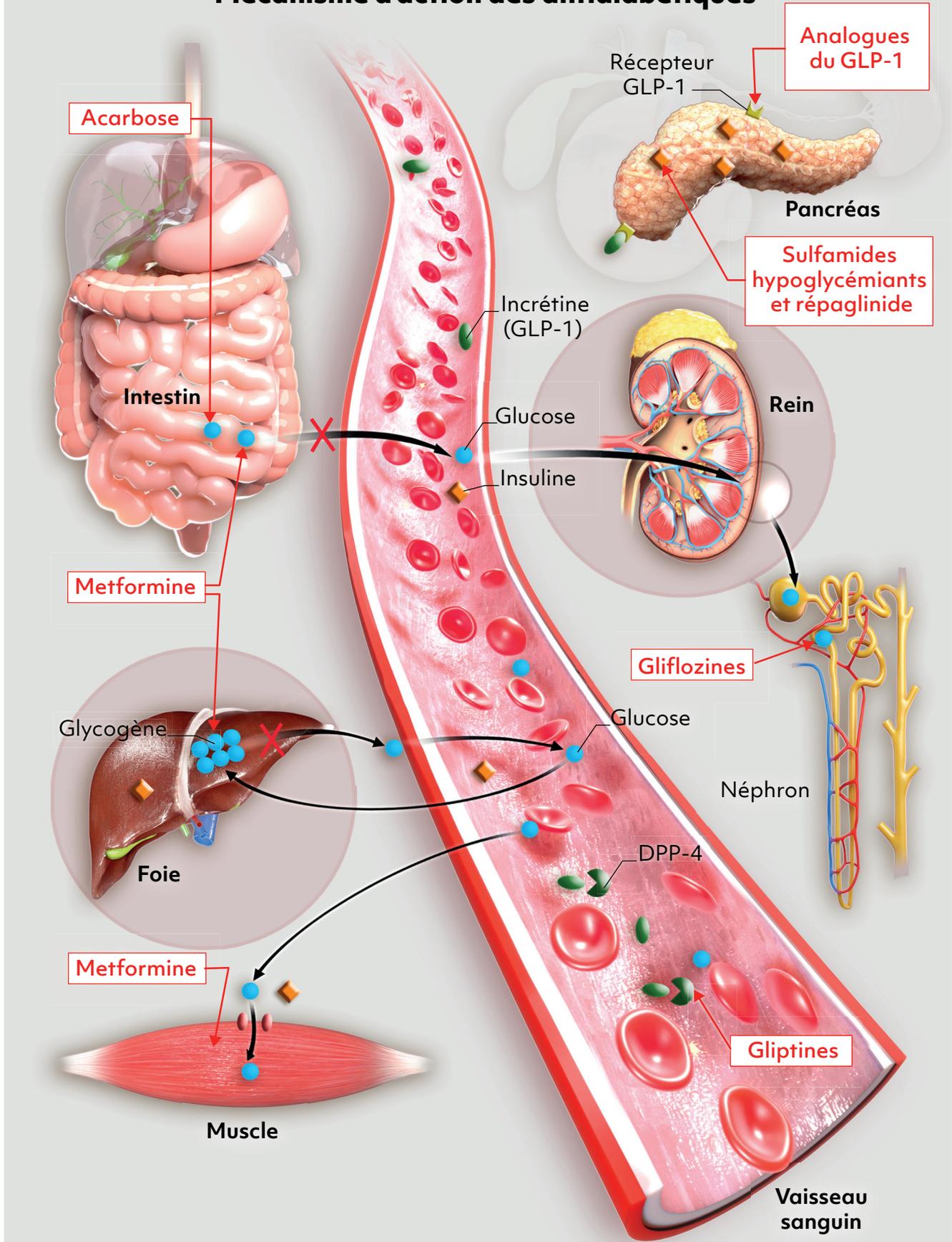
- Le diabète de type 2 est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique consécutive à deux mécanismes majeurs : une insulino-résistance et une altération des capacités d'insulinosécrétion.
- L'insuline est une hormone naturellement produite par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Elle est sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie pour réguler le taux de glucose circulant, en permettant son entrée dans les cellules des tissus cibles. Le glucose est alors utilisé comme source d'énergie (cellules musculaires) ou stocké sous forme de glycogène pour une utilisation ultérieure (foie).
- L'insulino-résistance, le plus souvent liée à un excès d'adiposité abdominale associée à la sédentarité, correspond à une réduction de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline (diminution de la captation musculaire du glucose, augmentation de la production hépatique de glucose et libération d'acides gras libres par le tissu adipeux).
- En compensation, le pancréas augmente sa production d'insuline. Cela aboutit à un épuisement des cellules bêta et à une insulino-pénie.
- D'autres mécanismes sont mis en cause dans l'apparition du diabète de type 2 tels qu'une sécrétion inappropriée de glucagon et la diminution de l'effet des incrétines (dont celui du glucagon-like peptide-1 ou GLP-1), hormones intestinales stimulant la sécrétion post-prandiale d'insuline de façon glucose-dépendante.

## LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

- La base du traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques (réduction pondérale, régime de type méditerranéen), couplées à une activité physique.
- Le traitement médicamenteux fait appel à diverses classes thérapeutiques aux sites d'action différents :
  - **la metformine** est un biguanide qui diminue la production hépatique et l'absorption intestinale du glucose et augmente la sensibilité musculaire à l'insuline. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline.
  - **l'acarbose** inhibe l' $\alpha$ -glucosidase (enzyme participant à l'hydrolyse des polysaccharides en monosaccharides) et ralentit l'absorption intestinale du glucose.
  - **les sulfamides hypoglycémifiants et le répaglinide** agissent sur le pancréas en stimulant la sécrétion d'insuline, indépendamment de la glycémie.
  - **les gliflozines ou inhibiteurs de SGLT-2** agissent au niveau rénal en inhibant le cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) qui participe à la réabsorption tubulaire du glucose. Ils augmentent ainsi l'élimination urinaire du glucose.
  - **les analogues du GLP-1** se fixent sur les récepteurs pancréatiques du GLP-1 et miment son effet (stimulation de la sécrétion d'insuline en fonction de la glycémie, diminution de celle de glucagon, ralentissement de la vidange gastrique et augmentation de la sensation de satiété).
  - **les gliptines ou inhibiteurs de la DPP-4** (dipeptidylpeptidase-4) empêchent la dégradation physiologique des incrétines, ce qui augmente leur concentration plasmatique.
  - **l'insuline** est utilisée en cas de diabète très déséquilibré ou lorsque les autres médicaments sont insuffisants au contrôle glycémique. ■

Par **Marianne Maugez**, pharmacienne

## Mécanisme d'action des antidiabétiques



Michel Saemann

# Comment traiter le diabète de type 2 ?

L'objectif du traitement est de diminuer la glycémie pour éviter les complications liées au diabète. Lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique, fixé en fonction du profil du patient, une thérapeutique médicamenteuse individualisée est mise en place.

## STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- La prise en charge du diabète de type 2 a pour but d'éviter les complications liées à la microangiopathie et à la macroangiopathie, en corrigeant l'hyperglycémie.
- L'objectif glycémique, déterminé en termes d'hémoglobine glyquée ou HbA1c, est fixé par le médecin en fonction du profil du patient (comorbidités, âge, espérance de vie, etc.) et varie généralement entre 6,5 et 8 %, voire 9 % chez le patient âgé polypathologique (voir tableau). Dans la majorité des cas, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée.
- Les mesures hygiéno-diététiques (lutte contre la sédentarité, pratique d'une activité physique adaptée, alimentation équilibrée) constituent la base du traitement initial. Une perte de poids modérée (5 à 10 % du poids initial) a démontré un effet bénéfique sur la glycémie et l'HbA1c.
- L'efficacité de ces mesures est évaluée au bout de 3 à 6 mois avant d'envisager, si l'HbA1c reste supérieure à l'objectif,

un traitement médicamenteux, en parallèle des mesures hygiéno-diététiques. En concertation avec le patient, le médecin peut également proposer d'emblée un traitement s'il estime que la mise en place des règles hygiéno-diététiques ne suffira pas à atteindre l'objectif glycémique.

- Le traitement médicamenteux est instauré aux posologies minimales recommandées afin de favoriser la tolérance, puis les posologies sont augmentées progressivement jusqu'à atteindre l'objectif glycémique. Son efficacité et sa tolérance doivent être réévaluées au bout de 3 à 6 mois, voire avant, en cas de signes d'hyperglycémie ou d'intolérance (hypoglycémie, prise de poids).

- D'après l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD), le choix de la classe thérapeutique, voire d'une molécule, doit être dicté par le profil du patient (insuffisance rénale, maladie cardiovasculaire athéromateuse, insuffisance cardiaque, obésité).

- Un traitement ne doit pas être maintenu chez un **patient non répondeur**. Il convient alors de changer de classe thérapeutique.

## Monothérapie

- En l'absence de signes cliniques (polyuropolydipsie, amaigrissement), le traitement est débuté par une monothérapie. La metformine est utilisée en première intention.

- En cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine (persistance de troubles digestifs malgré une augmentation progressive des doses et un fractionnement en 2 ou 3 prises par jour au cours des repas), les sulfamides hypoglycémifiants sont classiquement recommandés (avec surveillance des hypoglycémies et du poids). En cas de contre-indications ou d'intolérance, le répaglinide peut être proposé (du fait de sa demi-vie plus courte, il est moins impliqué dans la survenue d'hypoglycémie prolongée que les sulfamides), ou l'acarbose (inhibiteur d'alpha-glucosidase) si la survenue d'hypoglycémies est préoccupante.

- Toutefois, en cas d'intolérance à la metformine, la Société francophone du diabète (SFD, prise de position de 2021) et l'EASD (rapport de consensus ADA-EASD 2022) proposent des algorithmes personnalisés en fonction des profils

## Objectifs glycémiques en fonction des patients\*

Profil	HbA1c cible
Patient < 75 ans, avec espérance de vie > 5 ans, sans comorbidités	≤ 7 % voire ≤ 6,5 % (si le traitement n'est pas hypoglycémiant)
Patient < 75 ans, avec espérance de vie limitée et/ou comorbidités	≤ 8 %
Patient > 75 ans en bonne santé	≤ 7 %
Patient > 75 ans fragiles, polypathologiques et/ou à la santé très altérée	≤ 8 % ou < 9 %
Insuffisant rénal léger ou modéré	≤ 7 %
Insuffisant rénal sévère	≤ 8 %
Femme enceinte ou envisageant une grossesse	≤ 6,5 %

\* Adaptés de la prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements antihyperglycémifiants dans le diabète de type 2, 2021.



**EMMANUEL COSSON**, professeur des universités et chef de service au sein de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris : service d'endocrinologie diabétologie nutrition au centre hospitalier universitaire (CHU) Avicenne, unité ambulatoire d'endocrinologie diabétologie nutrition au CHU Jean-Verdier, soins de suite et de réadaptation nutrition obésité au CHU René-Muret, en Seine-Saint-Denis.

de risque des patients (maladie cardiovasculaire, insuffisance rénale, obésité) et incluent dans leurs stratégies les nouvelles classes comme, notamment, les analogues du GLP-1 (injectables) ou les gliflozines, inhibitrices du SGLT-2 (ces deux classes médicamenteuses ne sont pas remboursées lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie).

### Bithérapie

- Une bithérapie est préconisée si la monothérapie ne permet pas d'atteindre l'objectif glycémique. La Haute Autorité de santé (HAS) propose également l'instauration d'une bithérapie dès l'annonce du diagnostic en cas de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3 g/l ou une HbA1c supérieure à 10 % (dès 9 % selon la SFD).
- L'association metformine/sulfamide hypoglycémiant est la bithérapie à privilégier selon la HAS (recommandations de janvier 2013). Cependant, compte tenu des risques de prise de poids et d'hypoglycémies avec les sulfamides, la SFD préconise l'association de la metformine avec une gliptine (inhibiteur de la DPP-4), à un analogue du GLP-1 ou à une gliflozine.
- Si l'objectif d'HbA1c est non atteint, il est possible de changer de bithérapie en veillant à changer de classe thérapeutique (il a été démontré que l'association metformine/analogue du GLP-1 est la plus efficace sur l'HbA1c).

### Trithérapie

- Elle s'envisage lorsque l'objectif n'est pas atteint avec une bithérapie.
- Les trithérapies orales permettent de surseoir à la prescription d'un traitement injectable. Les combinaisons metformine/gliflozine/gliptine, metformine/gliptine/sulfamide ou metformine/

gliflozine/sulfamide sont préconisées par la SFD.

- Les associations incluant une gliflozine ou un analogue du GLP-1 sont particulièrement indiquées chez les patients présentant un IMC inférieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>.

### Insulinothérapie

- Pouvant être envisagée à chaque étape décisionnelle, l'insuline peut être proposée d'emblée en cas de diabète très

### A l'officine, quel message diffuser aux patients prédiabétiques ?

Il ne faut pas banaliser les résultats glycémiques en étant faussement rassurant et, au contraire, insister sur le risque extrêmement important d'évolution vers un diabète de type 2. Des études randomisées ont prouvé qu'au stade de prédiabète, les mesures hygiéno-diététiques (perte de poids en cas de surpoids, modification de l'alimentation et pratique d'une activité physique) permettaient de retarder l'apparition du diabète. Le prédiabète, qui concerne souvent des personnes en situation d'obésité, est donc une étape clé pour prodiguer ces conseils. C'est pourquoi le dépistage est fondamental. Les pharmaciens doivent encourager ce dépistage par une glycémie à jeun, notamment chez leurs patients obèses ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2, traités pour hypertension artérielle, hypercholestérolémie ou ayant fait un infarctus du myocarde.

### Que faut-il retenir sur les classes thérapeutiques les plus récentes ?

La Société francophone du diabète (SFD) rejoint les recommandations américaines et européennes qui favorisent deux classes (analogues de GLP-1) et inhibiteurs de SGLT2 (iSGLT2) dans le cadre de la protection d'organes. En effet, on ne raisonne dorénavant plus seulement en matière d'efficacité sur l'hémoglobine glyquée, mais aussi en matière de vertus cardio ou néphroprotectrices. Les analogues de GLP-1 et les iSGLT2 présentent un intérêt sur la protection cardiovasculaire et sont, de ce fait, à privilégier par rapport aux autres classes thérapeutiques chez les patients concernés. Les iSGLT2 diminuent en outre les hospitalisations liées aux insuffisances cardiaques et sont néphroprotecteurs. Avec ces deux classes thérapeutiques, il faut surtout être attentif à la majoration du risque d'hypoglycémie en cas de coprescription de sulfamides ou d'insuline (ce qui peut nécessiter d'en adapter les doses) et de troubles digestifs avec les analogues de GLP-1 (bien veiller à une titration progressive) et des cas d'acidocétose avec les iSGLT2. Celle-ci survient dans un contexte d'insulinopénie. C'est pourquoi ces médicaments ne conviennent pas aux personnes vivant avec un diabète de type 1, même si on recherche une cardioprotection. Chez les personnes avec un diabète de type 2, il faut être vigilant lorsqu'elles sont insulinotraitées avec 3 ou 4 injections par jour et conseiller la recherche capillaire ou urinaire de corps cétoniques dès que la glycémie est supérieure à 1,8 g/l.

- déséquilibré ou instaurée en cas d'échec des autres traitements (le passage à une quadrithérapie orale ne se justifie pas).
- Elle nécessite une phase d'éducation thérapeutique du patient (technique d'injection, gestion des hypoglycémies, autosurveillance glycémique, etc.).

### PATIENT NON RÉPONDEUR

Patient dont le taux d'HbA1c n'a pas diminué d'au moins 0,5 % au bout de 6 mois de traitement bien suivi à la dose maximale bien tolérée.

- L'instauration du traitement peut quasiment toujours être proposée en ambulatoire. L'intervention d'une infirmière ou d'un infirmier à domicile peut parfois être nécessaire mais doit rester transitoire, le but étant d'autonomiser le patient.
- Il est recommandé de commencer le traitement par une injection quotidienne d'insuline basale à petite dose (6 à 10 U/jour), indifféremment matin ou soir, avant d'adapter la posologie selon les besoins du patient.

### Profils particuliers

#### Insuffisance rénale

- Chez l'insuffisant rénal modéré, l'HbA<sub>1c</sub> visée reste inférieure ou égale à 7 %, comme en population générale. La posologie de nombreux antidiabétiques doit être adaptée (notamment celle de la metformine, de l'acarbose, du glimépiride ou de l'insuline). Du fait de leur mode d'action, les gliflozines sont peu, voire pas efficaces sur la glycémie si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et ne peuvent être utilisés en monothérapie dans ce cas.
- Chez l'insuffisant rénal sévère, l'objectif est moins ambitieux (HbA<sub>1c</sub> ≤ 8 %). Seuls l'insuline, le répaglinide, certains analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide et semaglutide) et les gliptines peuvent être utilisés, avec une réduction de leur dose.

#### Grossesse

- Les femmes en âge de procréer doivent être informées des risques que représente un diabète non parfaitement contrôlé sur la grossesse (avortement spontané, prééclampsie) et sur le développement fœtal. L'objectif glycémique visé avant et durant la grossesse est un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur ou égal à 6,5 %.
- L'insulinothérapie constitue le

## VIGILANCE !

### Certaines contre-indications doivent être connues :

- **Metformine** : insuffisance rénale sévère ou affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale (déshydratation, infection grave), pathologies pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (insuffisance cardiaque ou respiratoire), insuffisance hépatocellulaire, alcoolisme.
- **Sulfamides** : insuffisance rénale ou hépatique sévère, grossesse et allaitement, patient de plus de 65 ans pour glipizide LP.
- **Acarbose** : maladie inflammatoire de l'intestin, obstruction intestinale, insuffisance rénale ou hépatique sévère, grossesse et allaitement.
- **Répaglinide** : insuffisance hépatique sévère, grossesse et allaitement.
- **Gliptines** : grossesse et allaitement.
- **Analogues de la GLP-1** : grossesse et allaitement.
- **Gliflozines** : grossesse et allaitement.

traitement de base. Elle doit être instaurée avant la conception. Le Centre de référence sur les agents tératogènes (Crat) rapporte que la metformine n'est pas associée à un risque malformatif.

## TRAITEMENTS

### La metformine

Elle agit sur la glycémie basale et postprandiale. Elle a également un effet favorable sur le métabolisme lipidique. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

**Effets indésirables** : les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, perte d'appétit) sont fréquents à l'instauration du traitement et régressent généralement spontanément. Pour les prévenir, diviser les prises, augmenter progressivement les posologies et prendre la metformine au cours d'un repas.

L'acidose lactique est une complication très rare mais grave, favorisée par la consommation d'alcool et par une dégradation aiguë de la fonction rénale (évaluer la fonction rénale avant la mise sous traitement puis régulièrement). En cas de déshydratation, la metformine doit être suspendue.

**Interactions** : voir tableau.

### Les sulfamides hypoglycémiantes

Antidiabétiques oraux historiques, les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas, indépendamment de la glycémie.

**Effets indésirables** : du fait de leur mode d'action, leur principal effet indésirable est le risque d'hypoglycémie, notamment en cas de prise alimentaire irrégulière ou de saut d'un repas. Les autres effets indésirables sont une possible prise de poids, des troubles digestifs, une atteinte hépatique, des

## Interactions contre-indiquées

Principe actif	Médicament associé	Risque
<b>Metformine</b>	Produit de contraste iodé	Acidose lactique par augmentation des concentrations de metformine (risque d'altération de la fonction rénale)
<b>Sulfamides hypoglycémiantes</b>	Miconazole	Risque d'hypoglycémie sévère, voire de coma
<b>Répaglinide</b>	Gemfibrozil	Risque d'hypoglycémie sévère, voire de coma

Source : Thésaurus des interactions médicamenteuses, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), octobre 2020.

éruptions cutanées (avec risque de photosensibilisation) et un effet antabuse en cas de consommation d'alcool (avec le glibenclamide notamment).

**Interactions :** voir tableau page 8. L'association avec le danazol est déconseillée (effet diabétogène de ce dernier).

### Le répaglinide

Le répaglinide a un mode d'action proche de celui des sulfamides hypoglycémisants.

**Effets indésirables :** le répaglinide est pourvoyeur d'hypoglycémie, mais grâce à sa demi-vie courte (environ 1 heure), les hypoglycémies graves et prolongées sont moins fréquentes qu'avec les sulfamides.

## L'ESSENTIEL

- L'objectif glycémique est individualisé. Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est visée dans la majorité des cas.
- La prise en charge du diabète de type 2 repose en premier lieu sur les règles hygiéno-diététiques.
- Sauf contre-indication, la metformine est le traitement médicamenteux de première intention. Si une monothérapie ne suffit pas, le traitement sera complété selon le profil du patient.

**Interactions :** voir tableau ci-dessous. Les associations avec la ciclosporine, le déférasirox ou le triméthoprime risquent d'augmenter les concentrations plasmatiques de répaglinide et sont déconseillées.

### L'acarbose

L'acarbose (Glucor) est le dernier représentant des inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidase. Il permet une diminution de l'hyperglycémie postprandiale sans induire d'hypoglycémie.

## Analogues du GLP-1 (antidiabétiques injectables non insuliniques)

DCI / Spécialités	Posologie / Administration	Conservation
<b>Dulaglutide</b> <b>Trulicity</b> sol. inj. en stylo prérempli 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg et 4,5 mg, boîte de 4 stylos avec aiguille intégrée.	En monothérapie : 0,75 mg/semaine. En association : 1,5 mg/semaine augmenté à 3 mg voire 4,5 mg/semaine en respectant un intervalle de 4 semaines entre chaque augmentation.  Administration SC 1 fois par semaine à n'importe quel moment de la journée, indépendamment des repas.	- Avant utilisation : au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C. - Après ouverture : à température ne dépassant pas + 30 °C pendant 14 jours.
<b>Exenatide</b> <b>Byetta</b> sol. inj. en stylo prérempli 5 µg et 10 µg, boîte de 1 cartouche de 60 doses, aiguilles non fournies <sup>1</sup> .	5 µg 2 fois par jour pendant 1 mois puis 10 µg 2 fois par jour.  Administration SC dans l'heure qui précède le petit déjeuner et le dîner.  Intervalle d'au moins 6 heures entre les injections.	- Avant utilisation : au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C. - Après ouverture : à température ne dépassant pas + 25 °C pendant 30 jours.
<b>Liraglutide<sup>2</sup></b> <b>Victoza</b> sol. inj. en stylo prérempli 6 mg/ml, boîte de 2 cartouches multidoses à utiliser avec des aiguilles NovoFine ou Novo Twist à usage unique non fournies <sup>1</sup> .	0,6 mg/j pendant au moins une semaine puis 1,2 mg/j. Dose maximale : 1,8 mg/j.  Administration SC 1 fois par jour à n'importe quel moment de la journée, indépendamment des repas.	- Avant utilisation : au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C. - Après ouverture : à température ambiante ou au réfrigérateur pendant 30 jours.
<b>Semaglutide</b> <b>Ozempic</b> sol. inj. en stylo prérempli 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg, boîte de 1 cartouche fournie avec 4 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.	0,25 mg/semaine puis 0,5 mg/semaine pouvant être augmenté à 1 mg/semaine en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque augmentation. Dose maximale : 2 mg/semaine.  Administration SC 1 fois par semaine à n'importe quel moment de la journée, indépendamment des repas.	- Avant utilisation : au réfrigérateur entre + 2 et + 8 °C. - Après ouverture : à température ne dépassant pas + 30 °C ou au réfrigérateur pendant 6 semaines.

SC : sous-cutanée.

<sup>1</sup> Le diamètre des aiguilles est déterminé en fonction du patient par le prescripteur.

<sup>2</sup> La liraglutide est également commercialisée en association avec de l'insuline dégludec dans la spécialité Xultophy.

Source : base de données publique des médicaments.

## Principaux antidiabétiques oraux

DCI	Spécialités/ Présentations	Posologie	A savoir
<b>Biguanides</b>			
<b>Metformine</b>	<b>Glucophage S</b> cp 500 mg et 850 mg et cp séc. 1 000 mg <b>Stagid</b> cp séc. 700 mg	500 à 850 mg 2 à 3 fois par jour. Posologie maximale : - 3 g/j si DFG ≥ 60 ml/min, - 2 g/j si 45 ≤ DFG < 60 ml/min, - 1 g/j si 30 ≤ DFG < 45 ml/min.	A prendre au cours ou en fin de repas. Surveillance régulière du DFG.
<b>Sulfamides hypoglycémiants</b>			
<b>Glibenclamide</b>	<b>Daonil S</b> cp séc. 5 mg <b>Glibenclamide</b> (génériques) <b>S</b> cp séc. 2,5 mg	1,25 à 2,5 mg/j. Augmentation progressive jusqu'à 15 mg/j.	En 1 à 3 prises, à administrer avant un repas. Assurer une prise alimentaire régulière.
<b>Gliclazide</b>	<b>Diamicon S</b> cp séc. LM 60 mg <b>Gliclazide</b> (génériques) <b>S</b> cp LM 30 mg et cp séc. 80 mg	Comprimé LM : 30 à 120 mg/j (intervalle d'au moins 1 mois entre chaque palier). Comprimé 80 mg : 80 à 240 mg/j.	Comprimé LM : prise unique le matin au cours du petit déjeuner. Les comprimés à 80 mg sont administrés en plusieurs prises par jour. Assurer une prise alimentaire régulière.
<b>Glimépiride</b>	<b>Amarel S</b> cp séc. 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg	1 à 6 mg/j (intervalle de 1 à 2 semaines entre chaque palier).	A prendre immédiatement avant ou pendant le premier repas principal.
<b>Glipizide</b>	<b>Ozidia</b> cp LP 5 et 10 mg	5 à 20 mg/j (intervalle de 1 semaine entre chaque palier).	Prise quotidienne unique au cours du petit déjeuner. Assurer une prise alimentaire régulière. Contre-indiqué à partir de 65 ans.
<b>Glinides</b>			
<b>Repaglinide</b>	<b>Novonorm S</b> cp 0,5 mg, 1 mg et 2 mg	0,5 à 16 mg/j (intervalle de 1 semaine entre chaque palier).	Répartir en plusieurs prises 15 minutes avant les repas. Assurer une prise alimentaire régulière.
<b>Inhibiteurs de la DPP-4 (Gliptines)</b>			
<b>Saxagliptine</b>	<b>Onglyza</b> cp 5 mg	5 mg/j.	Administration pendant ou en dehors des repas.
<b>Sitagliptine</b>	<b>Januvia S</b> cp 50 mg et 100 mg <b>Xelevia</b> cp 50 mg et 100 mg	100 mg/j en 1 prise.	
<b>Vildagliptine</b>	<b>Galvus S</b> cp 50 mg	50 à 100 mg/j en 1 à 2 prises.	
<b>Inhibiteurs du SGLT-2 (Gliflozines)</b>			
<b>Dapagliflozine</b>	<b>Forxiga</b> cp 10 mg	10 mg/j.	Administration pendant ou en dehors des repas. Surveillance de la fonction rénale avant instauration et au moins 1 fois par an.
<b>Empagliflozine</b>	<b>Jardiance</b> cp 10 mg et 25 mg	10 à 25 mg/j.	
<b>Associations fixes d'antidiabétiques oraux</b>			
<b>Metformine + glibenclamide</b>	<b>Glucovance</b> cp <b>NR</b> 500 mg/2,5 mg ; 500 mg/5 mg ; 1 000 mg/5 mg	Augmentation progressive des doses jusqu'à un maximum de 3 000 mg/15 mg/j.	Répartir les doses journalières en 3 prises au moment des repas (suffisamment riches en glucides pour éviter une hypoglycémie).
<b>Saxagliptine + metformine</b>	<b>Komboglyze</b> cp 2,5 mg/1 000 mg	1 cp 2 fois par jour.	A prendre au cours des repas.
<b>Sitagliptine + metformine</b>	<b>Janumet</b> cp 50 mg/1 000 mg <b>Velmetia</b> cp 50 mg/1 000 mg		
<b>Vildagliptine + metformine</b>	<b>Eucreas S</b> cp 50 mg/1 000 mg		
<b>Dapagliflozine + metformine</b>	<b>Xigduo</b> cp 5 mg/1 000 mg	1 cp 2 fois par jour.	A prendre au cours des repas. Surveillance de la fonction rénale avant instauration et au moins 1 fois par an.
<b>Empagliflozine + metformine</b>	<b>Synjardy</b> cp 5 mg/1 000 mg et 12,5 mg/1 000 mg		

LM : à libération modifiée - DFG : débit de filtration glomérulaire - DPP4 : dipeptidyl peptidase-4 - LP : libération prolongée - SGLT-2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2.

**S** : substituable **NR** : non remboursé.

Source : base de données publique des médicaments.

## TÉMOIGNAGE

### JEAN-MARC, 55 ANS

L'annonce de mon diabète, il y a 5 ans, a été une grande surprise. J'étais fatigué depuis plusieurs semaines, je pensais au stress du travail et ma femme à un problème de thyroïde. A l'occasion d'un bilan, mon médecin m'a annoncé que j'étais diabétique. Pour moi, il s'agissait d'une maladie de « vieux » donc je n'y croyais pas. Il a été question de possibles complications, de consultations avec des spécialistes, de nouvelles règles de vie et de traitement. Cela faisait beaucoup de choses à intégrer et je n'étais pas prêt. Petit à petit, à force de discussions avec ma femme et mon médecin, j'ai modifié mon alimentation et j'ai repris le sport que j'avais abandonné depuis le lycée ! J'ai perdu un peu de poids et mon traitement par metformine m'a permis d'équilibrer ma glycémie. J'ai finalement appris à prendre soin de moi pour contrôler la maladie.

- **Effets indésirables** : les principaux sont des troubles digestifs dus à l'augmentation de la fermentation des hydrates de carbone dans le côlon, atténués par une administration en début de repas. Des cas d'hépatite fulminante ont été décrits (pouvant justifier une surveillance des enzymes hépatiques au cours des 6 à 12 premiers mois de traitement).

#### Les analogues du GLP-1

Ils reproduisent l'effet du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), une incrétiline, hormone intestinale agissant sur l'homéostasie glucidique en stimulant, en fonction de la glycémie, la sécrétion d'insuline. Leur intérêt réside dans leur effet sur la perte de poids (classe à privilégier selon la SFD et l'EASD chez les patients obèses) et la diminution de l'HbA1c. Le dulaglutide et le liraglutide ont également montré un bénéfice cardiovasculaire et sont préconisés en cas de maladie athéromateuse.

**Effets indésirables** : les plus fréquents sont les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), généralement en début de traitement. Des cas de lithiases biliaires et de pancréatites aiguës ont été très rarement observés. Du fait de leur mode d'action, les analogues du GLP-1 n'entraînent pas, seuls, d'hypoglycémie mais peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie liée aux sulfamides hypoglycémisants ou à l'insuline (et en nécessiter une adaptation posologique).

**Mise en garde** : des cas de mésusage des analogues du GLP-1 ont été observés en vue d'une perte de poids chez des patients non diabétiques.

#### Les gliptines

Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (dont la dénomination commune internationale, ou DCI, finit en gliptine) augmentent les concentrations plasmatiques d'incrétines endogènes.

**Effets indésirables** : des cas graves de réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angioedème, lésions cutanées exfoliatives) ont été décrits. Les gliptines ne provoquent pas d'hypoglycémie mais peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie liée aux sulfamides ou à l'insuline (et en nécessiter une adaptation posologique).

**Interactions** : l'association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou à un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II augmente le risque d'**angioedème bradykinique**.

#### Les gliflozines

Les inhibiteurs du SGLT-2 (dont la DCI finit en gliflozine), dernière classe thérapeutique à avoir été développée dans le traitement du diabète, augmentent la glycosurie et la natriurèse et permettent une perte de poids (classe à privilégier selon la SFD et l'EASD en cas d'obésité). Ils ont également un effet cardio et néphroprotecteur (intérêt en cas d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale chronique).

**Effets indésirables** : l'augmentation de la glycosurie peut être associée à un risque accru d'infections urinaires et génitales. De rares cas de **gangrène de Fournier** ont été décrits. Des effets liés à la déplétion volémique (déshydratation, hypovolémie, hypotension) sont également à surveiller. Des cas, rares mais graves, d'acidocétose (au mécanisme non établi car survenant quelle que soit la valeur de la glycémie) ont été rapportés. Les gliflozines peuvent

augmenter le risque d'hypoglycémie liée aux sulfamides ou à l'insuline (et en nécessiter une adaptation posologique).

**Interactions** : l'association avec les diurétiques de l'anse ou thiazidiques peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension.

#### L'insuline

La SFD préconise une instauration d'insulinothérapie par un analogue lent, notamment la glargine 100 U, en raison d'un risque moindre d'hypoglycémie.

**Effets indésirables** : les hypoglycémies sont fréquentes. Une **lipodystrophie** peut survenir au point d'injection et être responsable d'un retard de résorption de l'insuline (éduquer les patients à varier les zones d'injection).

**Interactions** : la consommation d'alcool est déconseillée (risque d'hypoglycémie sévère), ainsi que l'association avec le danazol, en raison de son effet diabétogène. ■

Par **Marianne Maugez**, pharmacienne, avec la collaboration du **D' Jean-François Thébaud**, cardiologue et vice-président de la Fédération française des diabétiques

#### ANGIOEDÈME BRADYKINIQUE

Cédème sous-cutané ou sous-muqueux localisé au niveau du visage, de la langue ou des voies aériennes supérieures ou digestives. D'installation brutale, il peut mettre en jeu le pronostic vital.

#### GANGRÈNE DE FOURNIER

Fasciite nécrosante du périnée et des organes génitaux externes, potentiellement létale.

#### LIPODYSTROPHIE

Anomalie de répartition des graisses du tissu sous-cutané.

# Un changement de bithérapie

Les dernières analyses de M. R., 64 ans, ayant révélé une HbA1c à 8,3 %, son endocrinologue remplace son traitement habituel à base de metformine et dapagliflozine (Xigduo) par de la metformine et du sémaglutide (Ozempic). Il prescrit aussi du matériel pour autosurveillance glycémique et renouvelle un traitement pour éviter les récurrences d'infarctus du myocarde, dont M. R. a été victime il y a 4 ans.

**Dr Louis S.**  
Endocrinologue

Le 21 janvier 2023,  
M. Bertrand R., né le 26 janvier 1959  
1,76 m, 97 kg

Prescription relative au traitement de l'affection longue durée reconnue (liste ou hors liste)

**Acébutolol 200 mg** : 1 cp matin et soir  
**Kardégic 75 mg** : 1 sachet le matin  
**Ramipril 2,5 mg** : 1 cp matin et soir  
**Ezétimibe/atorvastatine 10 mg/80 mg (Liptruzet)** :  
1 cp le soir  
**Metformine 1000** : 1 cp matin et soir  
**Sémaglutide 0,25 mg (Ozempic)** : 1 injection  
par semaine pendant 1 mois  
puis **Sémaglutide 0,5 mg (Ozempic)** : 1 injection  
par semaine  
**Kit OneTouch Verio Reflect** : set d'initiation pour ASG  
en mg/dl  
**Bandelettes OneTouch Verio** : 2-3 par semaine  
**Lancettes OneTouch Delica** : 2-3 par semaine  
QSP 6 mois

Prescription sans rapport avec l'affection longue durée reconnue (maladies intercurrentes)

## QUEL EST LE CONTEXTE DE L'ORDONNANCE ?

### Que savez-vous du patient ?

- M. R. est diabétique depuis 10 ans. Bon vivant, il peine à perdre du poids. Il est plein de bonne volonté mais les mesures hygiéno-diététiques lui sont difficiles à suivre sur le long terme. Depuis 2 ans, son traitement initial par metformine a été intensifié par l'association metformine/dapagliflozine (Xigduo), qui lui a permis de perdre un peu de poids.
- M. R. a été victime d'un infarctus du myocarde il y a 4 ans et est traité depuis par acébutolol, aspirine à faible dose, ramipril et une association ezétimibe/atorvastatine.
- Son indice de masse corporelle reste à ce jour trop élevé, ainsi que sa glycémie. L'échec de la dapagliflozine a amené l'endocrinologue à contrôler sa fonction rénale, son efficacité étant conditionnée par le débit de filtration glomérulaire. Son dernier bilan était normal.

### Que lui a dit le médecin ?

L'endocrinologue remplace la dapagliflozine par un traitement injectable : il ne s'agit pas d'insuline, mais d'un médicament qui favorise sa sécrétion. Il a montré à M. R. comment pratiquer l'injection sous-cutanée. Il préconise aussi une autosurveillance glycémique (ASG) et lui en a expliqué le principe. L'endocrinologue conseille 3 mesures par semaine, le matin à jeun, et fixe comme objectif de glycémie une valeur comprise entre 80 et 120 mg/dl.

## LA PRESCRIPTION EST-ELLE COHÉRENTE ?

### Que comporte la prescription ?

- Un  $\beta$ -bloquant cardiosélectif : l'acébutolol.
- Un inhibiteur d'enzyme de conversion (IEC) : le ramipril, antihypertenseur particulièrement adapté chez un diabétique, car néphroprotecteur.
- Un antiagrégant plaquettaire : l'aspirine à faible dose.
- Deux hypocholestérolémiants : l'association ezétimibe/atorvastatine.
- Deux antidiabétiques :
  - la metformine, qui diminue la synthèse hépatique et l'absorption intestinale du glucose et augmente la sensibilité des tissus à l'insuline ;
  - le sémaglutide, un analogue du GLP-1, qui stimule la sécrétion d'insuline et réduit celle de glucagon lorsque la glycémie est élevée.
- Un lecteur de glycémie et ses consommables.

### Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique de référence ?

Oui. La metformine est l'antidiabétique utilisé en première intention en association avec les mesures hygiéno-diététiques. Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint, l'ajout d'une gliflozine est particulièrement recommandé, d'après la Société francophone du diabète (SFD), chez les patients obèses et hypertendus. Aujourd'hui, la substitution de la gliflozine par un analogue du GLP-1 est justifiée car l'effet hypoglycémiant est supérieur à celui des gliflozines. Les analogues de GLP-1 permettent également une perte de poids et une réduction des événements cardiovasculaires. D'après les préconisations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) relatives aux tensions d'approvisionnement d'Ozempic, la primo-prescription doit être réservée aux patients ayant une maladie athéromateuse avérée, ce qui est le cas de M. R.

### Les posologies sont-elles cohérentes ?

Oui. L'endocrinologue arrête Xigduo mais poursuit la metformine au même dosage et instaure progressivement le traitement d'Ozempic pour améliorer sa tolérance digestive, avec une injection de 0,25 mg par semaine pendant 1 mois avant de passer à 0,5 mg par semaine.

### Le traitement nécessite-t-il une surveillance particulière ?

- Chez les diabétiques de type 2 dont l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, mais non insulino-traités, la Haute Autorité de santé recommande une ASG à raison de 2 contrôles par semaine à 2 par jour, ce qui correspond bien au rythme prescrit. Le contrôle d'HbA1c dans 3 mois permettra d'évaluer si le traitement doit être intensifié.
- Le traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) nécessite un contrôle de l'ionogramme sanguin et celui par statine un contrôle lipidique, des créatines phosphokinases (CPK) et des transaminases.

## QUELS CONSEILS DE PRISE DONNER ?

### Concernant les médicaments habituels

- Ce renouvellement est l'occasion de vérifier que les médicaments sont bien tolérés et que certaines modalités de prise sont bien respectées.
- M. R. ne se plaint pas de fatigue, ni d'essoufflement ou de cauchemar qui pourraient être imputés au  $\beta$ -bloquant, ni de toux sèche liée à l'IEC. Le pharmacien lui rappelle l'importance d'éviter les changements brusques de position, et de se lever en deux temps pour éviter des manifestations d'hypotension orthostatique.
- Il ne souffre pas de crampes qui pourraient apparaître sous atorvastatine. Le pharmacien lui rappelle d'éviter la consommation de jus de pamplemousse, qui pourrait majorer ses effets indésirables. M. R. prend correctement Liptruzet le soir (meilleure efficacité compte tenu du métabolisme du cholestérol et des statines).
- La metformine pouvant fréquemment provoquer des troubles digestifs, le pharmacien vérifie que M. R. se rappelle qu'il est préférable de la prendre en fin de repas.

### Concernant Ozempic et le matériel d'autosurveillance

#### Comment utiliser les produits ?

- Sémaglutide : l'injection s'effectue par voie sous-cutanée sur une peau propre et saine et après lavage des mains, dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les aiguilles, fournies dans la boîte (NovoFine Plus), seront jetées dans la boîte à aiguilles (circuit des Dasri) fournie par la pharmacie. L'injection peut être pratiquée à n'importe quel moment de la journée, indifféremment des repas. Ozempic se conserve au réfrigérateur avant ouverture. Après, il doit être utilisé

## QU'EN PENSEZ-VOUS ?

**Trois semaines après la première délivrance d'Ozempic, M. B. appelle la pharmacie un samedi matin : il a oublié de faire son injection hier soir. Il se demande quand il doit la réaliser.**

- 1 - Dès aujourd'hui, samedi.
- 2 - Vendredi prochain.

**Réponse :** en cas d'oubli de dose, l'injection doit être réalisée dès que possible dans les 5 jours suivant l'oubli (au-delà, ne pas rattraper l'oubli). M. B. doit donc faire son injection aujourd'hui samedi et il pourra ensuite reprendre ses injections les vendredis. Si M. B. désire changer le jour de son injection, ce sera possible à condition de respecter un délai de 3 jours au moins entre 2 doses. Il fallait donc choisir la première proposition.

dans les 6 semaines et conservé au réfrigérateur ou à température inférieure à + 30 °C.

- Autosurveillance glycémique : se laver les mains à l'eau chaude et au savon (éviter la désinfection à l'alcool qui peut fausser le résultat). Piquer les côtés des doigts plutôt que la pulpe et préserver la pince (éviter le pouce et l'index).

### Quand commencer le traitement ?

M. R. étant encore en activité, l'endocrinologue lui a conseillé de faire ses injections le vendredi soir. En effet, des nausées peuvent survenir durant les 24 à 48 heures suivantes et seront plus facilement gérables le week-end, M. R. étant toujours en activité

### Le patient pourra-t-il juger de l'efficacité du traitement ?

M. B. devrait constater une augmentation de l'impression de satiété, une perte de poids et une amélioration progressive de ses glycémies capillaires au bout de 2 mois environ. La mesure dans 3 mois de l'HbA1c permettra également de vérifier l'efficacité.

### Quels sont les principaux effets indésirables d'Ozempic ?

Les troubles digestifs sont les effets indésirables les plus fréquents, surtout en début de traitement et durant 24 à 48 heures après l'injection. Ils sont limités par une augmentation progressive de la dose. Ils cèdent généralement à la poursuite du traitement.

### Quels signes nécessiteraient d'appeler le médecin ?

Une suspicion de pancréatite (signes digestifs importants avec douleurs abdominales intenses) nécessite une consultation en urgence. ■

Par **Delphine Guilloux**, en collaboration avec la **D<sup>re</sup> Sylvie Coudreau**, endocrinologue à Paris

# Accompagner le patient

Encourager le respect des mesures hygiéno-diététiques et la bonne adhésion thérapeutique aux traitements antidiabétiques en donnant des conseils d'administration et de gestion des effets indésirables est fondamental pour optimiser le contrôle de la glycémie.

## LE DIABÈTE DE TYPE 2 VU PAR LES PATIENTS

### Impact psychologique

- Le diabète de type 2 évoluant à bas bruit, certains patients asymptomatiques peuvent avoir tendance à banaliser la maladie.
- Inversement, d'autres prennent conscience qu'ils souffrent d'une maladie chronique, imposant un suivi au long cours et s'inquiètent des complications, d'autant que, dans 30 % des cas, celles-ci sont déjà présentes lors du diagnostic.

### Impact sur la vie quotidienne

Si certains patients considèrent les modifications des habitudes de vie inhérentes au traitement comme acceptables, d'autres les vivent comme une véritable contrainte.

## À DIRE AUX PATIENTS

### A propos de la pathologie

- Prendre le temps d'expliquer les raisons d'une insulinothérapie, car certains patients se pensent à tort diabétiques de type 1 : ils n'ont pas de maladie auto-immune mais l'élévation de leur glycémie nécessite un traitement par insuline.

### QUESTION DE PATIENT

« Comment concilier diabète et ramadan ? »



*Le ramadan peut fortement déséquilibrer un diabète du fait de l'alternance entre jeûne diurne et apports alimentaires importants sur une courte période le soir. Il est indispensable de consulter son médecin en amont en vue d'un ajustement du traitement et/ou du plan de prise. Essayer d'aménager tout de même trois véritables repas (petit déjeuner, déjeuner à la rupture du jeûne et dîner dans la nuit) mais éviter de grignoter tout au long de la soirée. Privilégier les légumes et les féculents (notamment l'orge et le boulgour qui ont un index glycémique plus faible que le riz ou les pâtes) et limiter la consommation de pâtisseries, feuilletés, beignets, fritures et fruits oléagineux. »*

- Encourager l'arrêt du tabac et le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire (hypercholestérolémie, hypertension artérielle).
- Expliquer au patient que les objectifs glycémiques sont individualisés en fonction de son profil (âge, antécédent cardiovasculaire, insuffisance rénale, grossesse, etc.). Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) doit être contrôlé tous les 3 mois.
- L'autosurveillance glycémique est recommandée en cas de traitement insulinosécréteur (sulfamides, répaglinide) ou par insuline, de déséquilibre du diabète et chez la femme enceinte. L'Assurance maladie prend en charge un lecteur de glycémie tous les 4 ans, et un autopiqueur par an. Chez les patients non insulino-requérants, la prise en charge des bandelettes est limitée à 200 par an.
- Vérifier que le patient bénéficie bien annuellement d'un suivi ophtalmologique, cardiaque et dentaire ainsi que d'un bilan lipidique et rénal. Des troubles neuropathiques doivent être recherchés au moins 1 fois par an (dépistage d'une hypotension orthostatique et d'une neuropathie des membres inférieurs et graduation de sa sévérité en vue d'une éventuelle prise en charge de soins en pédicure podologie par l'Assurance maladie).
- Encourager les vaccinations antigrippale, antipneumococcique et contre le Covid-19 et vérifier que celle contre le tétanos est à jour.
- Conseiller au patient d'avoir toujours sur lui sa carte de diabétique (téléchargeable sur [afd.asso.fr](http://afd.asso.fr)).

### A propos des traitements

#### Importance de l'adhésion thérapeutique

- L'insulinorésistance étant liée à un excès d'adiposité abdominale favorisée par la sédentarité, la base du traitement repose sur les mesures diététiques (perdre du poids si l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> – ou au moins ne pas en prendre –, limiter les apports glucidiques et lipidiques respectivement à 45 et 35 % des apports caloriques journaliers, éviter les sucres rapides à index glycémique élevé et privilégier les aliments glucidiques à index glycémique faible, en particulier les céréales complètes ou les légumes secs, riches en fibres qui freinent l'absorption intestinale des glucides, limiter les graisses saturées d'origine animale et privilégier les huiles végétales, augmenter la consommation de fruits et de légumes), et pratiquer régulièrement une activité physique adaptée (au moins 30 minutes 3 fois par semaine en privilégiant les activités d'endurance : cyclisme, marche, jogging ou natation). Un traitement médicamenteux ne dispense pas de ces mesures qui doivent être poursuivies en parallèle.

• Renseigner le patient sur le site d'action des médicaments lui permet de mieux comprendre leur utilité et leur intérêt : les sulfamides et le répaglinide agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas, la metformine et l'acarbose diminuent l'absorption intestinale du glucose – la metformine favorise en outre son utilisation par les muscles –, les gliptines et les analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) renforcent l'effet des hormones intestinales stimulant la sécrétion d'insuline, les gliflozines agissent au niveau rénal et favorisent l'élimination urinaire du glucose.

#### **Prévention et gestion des effets indésirables**

##### **• Hypoglycémie :**

- La prise de sulfamides ou de répaglinide, stimulant la sécrétion d'insuline indépendamment de la glycémie, doit être impérativement suivie dans le quart d'heure d'un repas suffisant.

- S'assurer que le patient connaisse les circonstances de survenue d'une hypoglycémie (repas sauté ou insuffisant, effort physique inhabituel ou intense, vomissements, consommation d'alcool, erreurs de dose) et sache la reconnaître : sueurs, pâleurs, tremblements, tachycardie, sensation de fringale, nervosité, troubles visuels en sont les prodromes classiques. Attention aux signes atypiques chez le sujet âgé (asthénie, nausées, troubles de l'humeur, dégradation psychomotrice, confusion).

- L'éduquer à renforcer les autocontrôles glycémiques en cas de traitement concomitant hypoglycémiant ( $\beta$ -bloquant, tramadol).

- Lui apprendre à gérer une hypoglycémie : resucrage oral avec 3 morceaux de sucre calibre n° 4 ou 3 sachets de sucre en poudre. Pratiquer un contrôle de glycémie 15 minutes après le resucrage et, si besoin, le compléter. En cas de traitement par acarbose (ralentisseur de l'absorption des disaccharides), préférer le glucose (monosaccharide) en sachets.

##### **• Autres effets indésirables :**

- Prendre la metformine et l'acarbose en cours de repas (avec les premières bouchées pour l'acarbose, en fin de repas pour la metformine) pour limiter les troubles digestifs que ces médicaments peuvent occasionner.

- Déconseiller la consommation d'alcool qui peut induire un effet antabuse (bouffées de chaleur, flush facial, sueurs, hypotension) avec certains sulfamides hypoglycémiant comme le glibenclamide, et majorer le risque d'acidose lactique sous metformine. Attention également au risque d'acidose lactique en cas d'examen d'imagerie nécessitant un produit de contraste iodé : arrêt temporaire de la metformine durant 48 heures à partir de l'examen.

- Sous gliflozines, la survenue de signes d'acidocétose (nausées,

## **ATTENTION AU PIED DIABÉTIQUE !**

La neuropathie et les retards de cicatrisation sont des facteurs de mal perforant plantaire (hyperkératose aux points d'appui évoluant en ulcération), de plaies et d'infections pouvant mener à une amputation.

En prévention :

- se laver quotidiennement les pieds à l'eau tiède (mais éviter les bains prolongés et trop chauds) et bien sécher les espaces interdigitaux ;
- appliquer une crème hydratante sur les zones sèches, ne pas utiliser de râpe en fer, éviter de couper les ongles trop courts, les couper en carré avec des angles légèrement arrondis ;
- ne pas marcher pieds nus, porter des chaussures confortables et des chaussettes en coton ou en laine (les changer chaque jour) ;
- inspecter ses pieds et ongles régulièrement (notamment avant et après la pratique sportive) et consulter en cas de lésion même non ressentie.

vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, dyspnée, confusion) ou évocateurs de gangrène de Fournier (douleur intense, érythème ou gonflement de la région périnéale, fièvre) impose l'arrêt du traitement et une consultation médicale immédiate.

- Déconseiller l'automédication, en particulier par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), susceptibles d'altérer la fonction rénale et de majorer le risque d'acidose lactique sous metformine, mais aussi de diminuer l'efficacité des gliflozines, conditionnée par le débit de filtration glomérulaire. ■

Par **Maitena Teknetzian**, pharmacienne enseignante en Institut de formation de soins infirmiers (Ifsi), avec la collaboration du **D<sup>r</sup> Raoul Duhirel**, endocrinologue à Saint-Malo (Ille-et-Vilaine)

## **EN SAVOIR PLUS**

### **La Fédération française des diabétiques (FFD)**

[www.afd.asso.fr](http://www.afd.asso.fr)

La FFD met à disposition sur son site des informations sur la maladie, ses traitements, le suivi médical et des conseils diététiques. Elle propose également un accompagnement par des patients experts bénévoles.

# L'ESSENTIEL À RETENIR

# Le diabète de type 2

## PATHOLOGIE

- Le diabète de type 2 associe une insulino-résistance des tissus périphériques, une insulino-pénie et une réduction de l'effet des incrétines.
- Les objectifs glycémiques sont individualisés en fonction du patient : si on vise une HbA1c  $\leq 7\%$  chez la plupart des patients, l'objectif peut être plus strict (HbA1c  $\leq 6,5\%$  chez la femme enceinte) ou moins sévère ( $\leq 8$  voire  $9\%$  chez certains sujets âgés ou insuffisants rénaux). L'HbA1c doit être dosée tous les 3 mois.
- Pour prévenir les complications, l'arrêt du tabac, le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire et un soin attentif des pieds s'imposent.

## PRISE EN CHARGE

### Non médicamenteux

La base du traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques (réduction pondérale, régime de type méditerranéen) couplées à une activité physique.

### Médicamenteux

Le choix du traitement est décidé en fonction du profil du patient (maladie cardiaque, insuffisance rénale, obésité, risque d'hypoglycémie).

#### Principaux effets indésirables

- Les sulfamides et le répaglinide sont pourvoyeurs d'hypoglycémie car ils stimulent la sécrétion d'insuline indépendamment de la glycémie. Ils s'administrent avant un repas qui doit être suffisant et pris dans le quart d'heure qui suit.
- Les gliptines et les analogues de GLP-1, qui permettent une sécrétion d'insuline en fonction de la

glycémie, ainsi que la metformine et les gliflozines non insulinosécrétrices, ne provoquent pas en eux-mêmes d'hypoglycémie, mais peuvent majorer une hypoglycémie induite par sulfamides ou insuline et nécessiter une adaptation posologique de ces derniers.

- Les gliflozines, qui augmentent l'excrétion urinaire du glucose et du sodium, peuvent induire une déplétion volémique avec déshydratation et risque d'hypotension orthostatique (y être attentif, notamment en cas de neuropathie, qui augmente le risque d'hypotension orthostatique). Elles peuvent aussi accroître le risque d'infections urogénitales et, plus rarement, entraîner une fasciite nécrosante périnéale potentiellement grave (interrompre le traitement en cas de douleur périnéale avec fièvre).

- La metformine et l'acarbose peuvent occasionner des troubles digestifs dont la survenue peut être limitée par une administration au cours d'un repas (avec les premières bouchées pour les inhibiteurs d' $\alpha$ -glucosidase, en fin de repas pour la metformine).

#### Principales interactions

- Produits de contraste iodés : arrêt de la metformine durant 48 heures à partir de l'examen d'imagerie (risque majoré d'acidose lactique).
- Miconazole : contre-indication avec les sulfamides (risque majoré d'hypoglycémie).
- Gemfibrozil : contre-indication avec le répaglinide (risque majoré d'hypoglycémie).
- $\beta$ -bloquants : masquent les signes annonciateurs d'hypoglycémie (renforcer l'autosurveillance glycémique).
- Diurétiques : augmentent le risque de déshydratation et d'hypotension avec les gliflozines.

## LE MONITEUR des pharmacies

11-15, quai de Dion-Bouton  
92 800 Puteaux  
lemoniteurdesharmacies.fr

#### La charte éditoriale :

lemoniteurdesharmacies.fr/Charte

Les déclarations publiques d'intérêt (DPI):  
lemoniteurdesharmacies.fr/DPI

Les bibliographies complètes:

lemoniteurdesharmacies.fr/Bibliographies

**Coordination :** Maïtena Teknetzian et Alexandra Blanc, pharmaciennes

**Rédaction en chef :** Laurent Lefort

**Secrétariat de rédaction :** Anthony Le Breton, Maya Roux

**Maquette :** Laurence Krief

Chaque Cahier Formation est relu par un membre du comité scientifique avant parution.

#### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Françoise Amoureux, pharmacienne d'officine et professeure associée (Bordeaux) ;  
Grégory Arpino, pharmacien d'officine ;  
Mireille Becchio, médecin généraliste ;  
Noëlle Davoust, pharmacienne d'officine et professeure associée (Rennes) ;  
Florence Deguine-Riaux, pharmacienne d'officine ;  
Eric Douriez, pharmacien d'officine ;  
Alessandra Dragoni, pharmacienne d'officine ;  
Jeanne Elie, pharmacienne d'officine ;  
Pierre Garcia-Santos, pharmacien d'officine ;  
Arnaud Lecerf, pharmacien responsable BPDO et pharmacien d'officine ;  
Caroline Wehrle, pharmacienne d'officine et professeure associée (Strasbourg) ;  
Patrick Wierre, docteur en pharmacie, expert à la Commission de la transparence ;  
Tony Zhao, pharmacien d'officine.

Editeur : 1Healthmedia-Health Initiative, SAS au capital de 2 000 € - RCS Paris 838 045 987

• Président, directeur de la publication : Julien Kouchner

• Imprimeur : Senefelder Misset, Pays-Bas

• N° de la commission paritaire : 0126 T 81808

- ISSN : 0026-9689

• Dépôt légal : à parution

• Prix du numéro : 8 €

**ABONNEMENT :** 48 numéros incluant les cahiers spéciaux (formation et thématique) + l'accès à l'intégralité du site lemoniteurdesharmacies.fr. Numéros servis sur une durée de 47 à 52 semaines.

Accès aux archives réservé pour les revues auxquelles vous êtes abonné.

Tarif : 329 € TTC TVA 2,1 %

- Drom-COM et autres pays : consulter le site internet lemoniteurdesharmacies.fr

Abonnement étudiants sur justificatif :

149 € TTC TVA 2,1 %