



# Initiation du traitement chez les diabétiques

# Conflits d'intérêts

Benjamin Fauquert  
Médecin généraliste  
Formateur Cebam  
Enseignant DMG

Pas de conflit  
d'intérêts déclarés

[Benjamin.fauquert@ulb.ac.be](mailto:Benjamin.fauquert@ulb.ac.be)

Janvier 2019

## Recommandations sources

- ADA octobre 2018
- SIGN novembre 2017
- NICE mai 2017
- CDA 2013
- Dynamed sept 2018
- Uptodate oct 2018
- INAMI nov 2016
- Prescrire
- Minerva / CBIP

# Nouveautés

Targets for glycaemic control	Minor update
Metformin – glycaemic control	Updated
Metformin – hypoglycaemia, weight gain and adverse effects	Updated
Metformin – cardiovascular morbidity and mortality	Minor update
Sulphonylureas – glycaemic control	Updated
Sulphonylureas – hypoglycaemia, weight gain and adverse effects	Updated
Sulphonylureas – cardiovascular morbidity and mortality	Updated
Pioglitazone	Updated
Rosiglitazone	Completely revised
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors – glycaemic control	Updated
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors – hypoglycaemia, weight gain and adverse effects	Updated
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors – cardiovascular morbidity and mortality	Completely revised
Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors	New
Glucagon-like peptide-1 receptor agonists – glycaemic control	Updated
Glucagon-like peptide-1 receptor agonists – hypoglycaemia, weight gain and adverse effects	Updated
Glucagon-like peptide-1 receptor agonists – cardiovascular morbidity and mortality	Completely revised
Continuing oral agents when initiating basal insulin	Updated
Choosing basal insulin	Updated
Insulin initiation and intensification	Minor update
Algorithm for glucose lowering	Completely revised
Checklist for provision of information	Updated

# Objectifs de traitement

- $< 7\%$  generally recommended  
(ADA Grade A)
- $< 6.5\%$  si pas de risque d'hypo  
et pas de RCV (ACCORD)  
(ADA Grade C)  
généralement en début de traitement
- $< 8 - 8,5 \%$  pour des patients  
plus âgés (ADA/CDA)

## Objectifs de traitement

HbA1C >7,5 %

- Âge > 65 ans
- espérance de vie < 5 ans
- Risque d'hypoglycémies
- Co-morbidité importantes
- Complications cardio-vasculaires existantes
- Diabète ancien
- Attitude / préférences du patient
- Ressources / remboursements disponibles

# Types de molécules



# Types de molécules

	Metformine	Sulfamidés glinides	Incrétino mimétiques	Glitazones	Gliptines	Glifozines
cible	AMP kinase foie	Canal K+ Pancréas	GLP-1 pancréas	PPAR adipocytes	DPP-4 pancréas	SGLT-2 Rein
®	Glucophage	Daonil Diamicron Amarylle Minidiab Novonorm	Byetta Bydureon Trulicity Victoza Lyxumia	Actos	Vipidia Onglyza Trajenta Januvia Galvus	Invokana Forxiga Jardiance



Les groupes de principes actifs hypoglycémiants les plus couramment utilisés actuellement en Suisse, ainsi que leur mécanisme d'action :

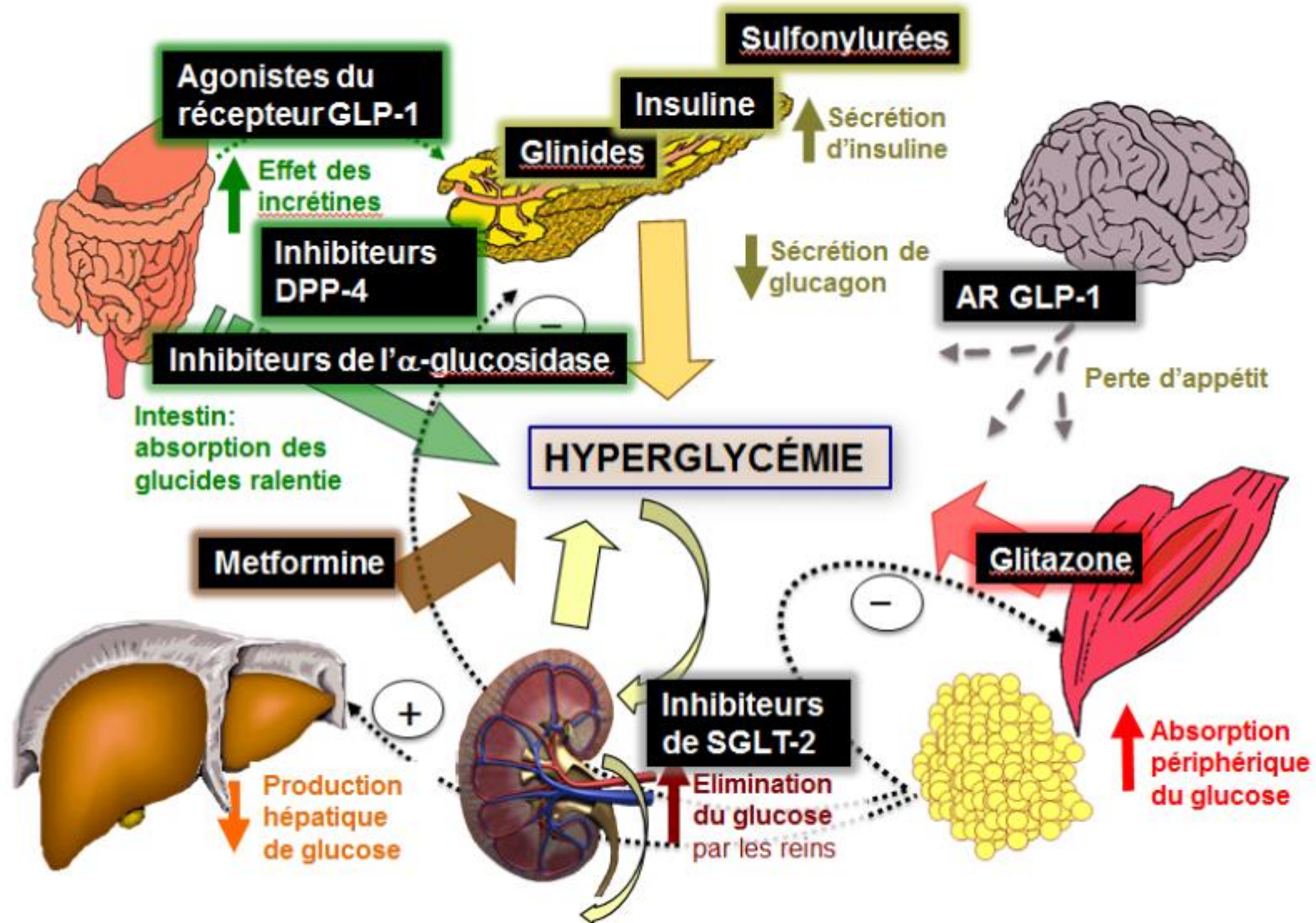


Figure 1 : Représentation schématique des mécanismes d'action des antidiabétiques, sur la base des anomalies pathophysiologiques (adapté d'après Inzucchi SE, Sherwin RS in: Cecil Medicine 2011)

# Effet sur la mortalité ?



	Metformine	Sulfamidés Glinides	Incrétino Mimétiques	Glitazones	Gliptines	Glifozines
	UKPDS ACCORD ADVENCE VADT	ADOPT UKPDS CAROLINA	LEADER ELIXA EXSCEL	PRO-ACTIVE	EXAMINE SAVOR-TIMI TECOS CARMELINA	CANVAS CREDENCE
morta lité	0 / ?	?	?	?	?	?
morta lité CV	?	?	?	?	?	?

# Balance bénéfices-risques



	Metformine	Sulfamidés glinides	Incrétino mimétiques	Glitazones	Gliptines	Glifozines
ES	Acidose Vit B12 gastro	gastro	(pancréatite) Tumeur thyroïde	OMI fractures (cancer vessie)	(pancréatite) (Insuf card – saxa.)	Amputation (cana.) acidose atypiq mycose vag. inf urinaire
hypo	0	++	+	0	0	0
poids	↓	↑	↓	↑	0	↓
RCV	↓	↑	↓ (lira.)	?	↑	↓ (empa.)
CI	*IRC 3b IRC 4 Anesthésie Contraste	*IRC 3a IRC 4 Allergie Insuf. Hép.	IRC 4 Exa. Lixi.	IRC 4  Insuf hép Insuf card	IRC 4  Insuf hép	IRC 3a

# Diabète et risque cardiovasculaire

1. RCV ne dépend pas du taux de sucre => à traiter à part
2. Etudes cliniques contradictoires

## Analyse de

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39.

## Question clinique

Est-il efficace de cibler un contrôle intensif de la glycémie chez des patients présentant depuis longtemps un diabète de type 2 en termes de prévention des événements cardiovasculaires ?

## Conclusion

Cette nouvelle RCT montre l'absence d'intérêt d'un traitement intensif visant une HbA1c plus basse chez des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire (fort) augmenté en termes de prévention des événements cardiovasculaires. La prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire reste l'objectif premier par rapport à un taux d'HbA1c plus bas que 7%.

# Lignes de traitement

Metformine (ou sulfamidé)

sulfamidés

Incretinomim.

glifozine

gliptine

glitazone



Dans l'ordre



# Lignes de traitement



metformine

sulfamidés

Incrétinom.

glifozine

gliptine

glitazone

Glitazone

glifozine  
glitazone

glitazone  
gliptine  
incretinom

glifozine  
glitazone

Su / glifozine  
gliptine  
incretinom.

Considérer  
insuline



# GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-4 MONTHS)

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)  
IF HbA<sub>1c</sub> ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW

ESTABLISHED ASCVD OR CKD

NO

WITHOUT ESTABLISHED ASCVD OR CKD

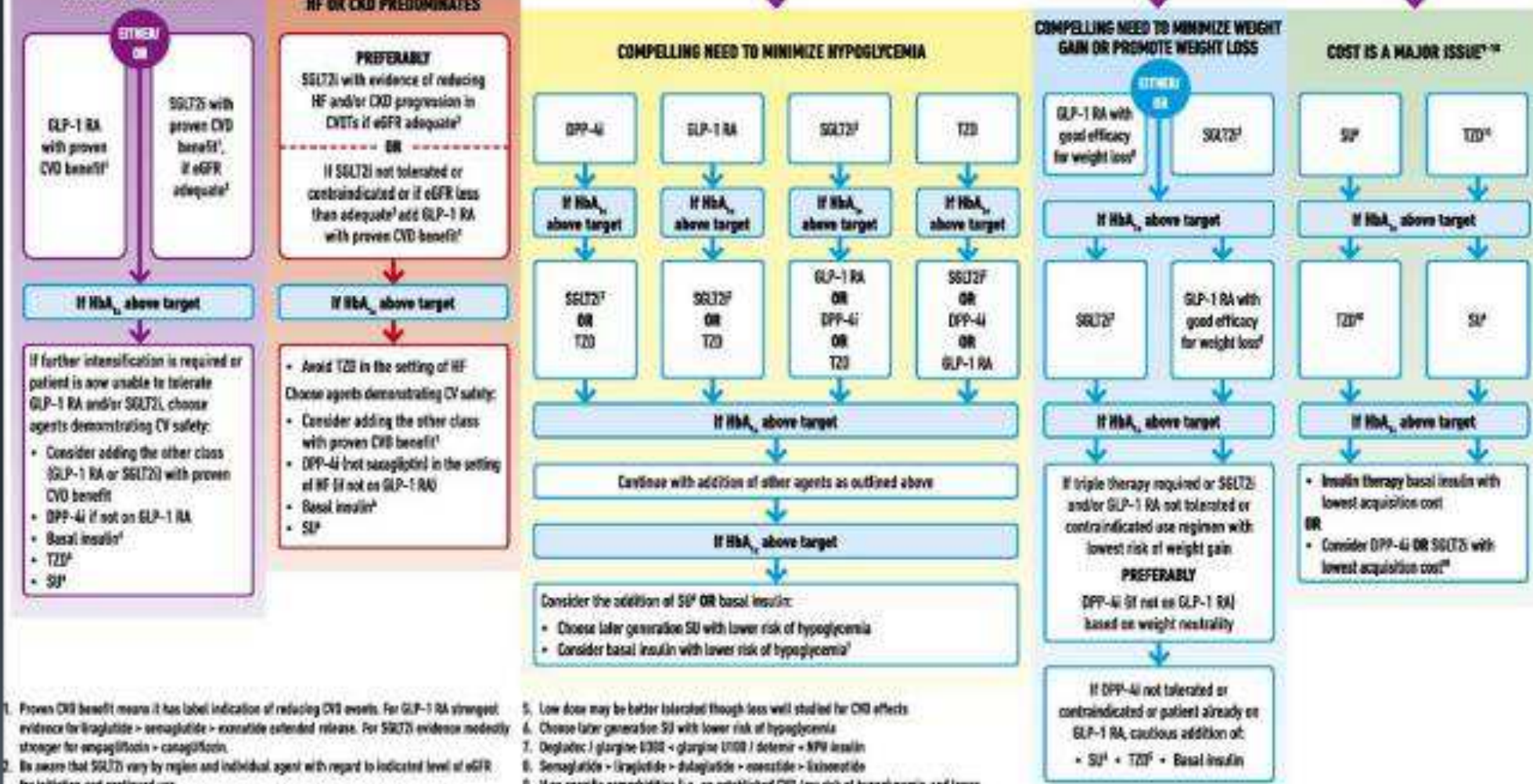
ASCVD PREDOMINATES

HF OR CKD PREDOMINATES

COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA

COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

COST IS A MAJOR ISSUE<sup>18</sup>



1. Proven CV benefit means it has label indication of reducing CV events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.  
 2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use  
 3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVTs  
 4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CV safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CV effects  
 6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia  
 7. Degludec / glargine U300 - glargine U100 / detemir - NPH insulin  
 8. Semaglutide - liraglutide - dulaglutide - exenatide - lixisenatide  
 9. If no specific comorbidities (i.e., no established CKD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)  
 10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

1st LINE In ADDITION to lifestyle measures		SET GLYCAEMIC TARGET: HbA1c <7% (53 mmol/mol) OR INDIVIDUALISED AS AGREED	
		USUAL APPROACH	ALTERNATIVE APPROACH: If osmotic symptoms or intolerant of metformin
	METFORMIN*		SULPHONYLUREA*
EFFICACY	MODERATE		HIGH
CV BENEFIT	YES		NO
HYPOGLYCAEMIA RISK	LOW		HIGH
WEIGHT	REDUCTION		GAIN
MAIN ADVERSE EVENTS	GASTROINTESTINAL		HYPOGLYCAEMIA
IN CKD STAGE 3A	MAXIMUM 2 g DAILY		CAREFUL MONITORING <sup>1</sup>

The following are also accepted by the SMC for first-line use where metformin and sulphonylureas are not tolerated:

- canagliflozin, dapagliflozin or empagliflozin (SGLT2 inhibitors);
- linagliptin, sitagliptin or vildagliptin (DPP-4 inhibitors);
- pioglitazone (thiazolidinedione)

IF SEVERE OSMOTIC SYMPTOMS WITH WEIGHT LOSS OR POSSIBILITY OF TYPE 1 DIABETES (URGENT - PHONE SECONDARY CARE IMMEDIATELY)

2nd LINE In ADDITION to lifestyle measures		IF NOT REACHING TARGET AFTER 3-6 MONTHS <sup>2</sup> , REVIEW ADHERENCE: THEN GUIDED BY PATIENT PROFILE			
		ADD ONE OF:			
		SULPHONYLUREA* OR	SGLT2 INHIBITOR* OR	DPP-4 INHIBITOR* OR	PIOGLITAZONE*
EFFICACY	HIGH	MODERATE	MODERATE	LOW/MODERATE	MODERATE
CV BENEFIT	NO	YES (SPECIFIC AGENTS) <sup>3</sup>	NO	NO	PROBABLE (BUT FLUID RETENTION)
HYPOGLYCAEMIA RISK	HIGH	LOW	LOW	LOW	LOW
WEIGHT	GAIN	LOSS	NEUTRAL	NEUTRAL	GAIN
MAIN ADVERSE EVENTS	HYPOGLYCAEMIA	GENITAL MYCOTIC	FEW	FEW	OEDEMA/FRACTURES <sup>5</sup>
IN CKD STAGE 3A	CAREFUL MONITORING <sup>1</sup>	DO NOT INITIATE <sup>4</sup>	REDUCE DOSE <sup>5</sup>	REDUCE DOSE <sup>5</sup>	DOSE UNCHANGED

3rd LINE In ADDITION to lifestyle measures		IF NOT REACHING TARGET AFTER 3-6 MONTHS, REVIEW ADHERENCE: THEN GUIDED BY PATIENT PROFILE <sup>7</sup>			
		ADD EITHER AN ADDITIONAL ORAL AGENT FROM A DIFFERENT CLASS			
		SULPHONYLUREA* OR	SGLT2 INHIBITOR* OR	DPP-4 INHIBITOR* OR	PIOGLITAZONE*
		OR AN INJECTABLE AGENT			
		If BMI >30 kg/m <sup>2</sup>		If BMI <30 kg/m <sup>2</sup>	
		GLP-1 AGONIST*		BASAL INSULIN*	
EFFICACY	HIGH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stop DPP-4 inhibitor</li> <li>• consider reducing sulphonylurea</li> <li>• continue metformin</li> <li>• can continue pioglitazone</li> <li>• can continue SGLT2 inhibitor</li> </ul>		HIGH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inject before bed</li> <li>• use NPH (isophane) insulin - or longer-acting analogues according to risk of hypoglycaemia<sup>10</sup></li> <li>• can continue metformin, pioglitazone, DPP-4 inhibitor or SGLT2 inhibitor</li> <li>• can reduce or stop sulphonylurea</li> </ul>
CV BENEFIT	YES (SPECIFIC AGENTS) <sup>3</sup>			NO	
HYPOGLYCAEMIA RISK	LOW			HIGHEST	
WEIGHT	LOSS			GAIN	
MAIN ADVERSE EVENTS	GASTROINTESTINAL			HYPOGLYCAEMIA	
IN CKD STAGE 3A	DOSE UNCHANGED <sup>9</sup>	DOSE UNCHANGED <sup>9</sup>	DOSE UNCHANGED <sup>9</sup>		

IF INSULIN INTENSIFICATION REQUIRED (NEED SPECIALIST INPUT)

4th LINE In ADDITION to lifestyle measures		IF NOT REACHING TARGET AFTER 3-6 MONTHS, REVIEW ADHERENCE: THEN GUIDED BY PATIENT PROFILE ADD ADDITIONAL AGENT(S) FROM 3rd LINE OPTIONS (NEED SPECIALIST INPUT)			
---	--	---	--	--	--

ADD PRANDIAL INSULIN OR SWITCH TO TWICE-DAILY MIXED BIPHASIC INSULIN



# Remboursements sans TDS



Remboursement en catégorie A si:

- 1° en association avec la metformine.
- 2° en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou le répaglinide
- 3° en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou le répaglinide.
- 4° en association avec une insuline basale (insulines NPH; insuline glargine) avec ou sans autre agent antidiabétique oral.
- 5° éventuellement en monothérapie uniquement pour des patients avec une insuffisance rénale de stade 3 ou 4 ou 5

PAS DE TRITHERAPIE

# Remboursements si TDS

metformine				
sulfamidés	Incrétinom.	glifozine	gliptine	glitazone
Glitazone	glifozine glitazone	glitazone gliptine incretinom	glifozine glitazone	Su / glifozine gliptine incretinom.

# CONSIDERING ORAL THERAPY IN COMBINATION WITH INJECTABLE THERAPIES



Si passage  
à  
l'injectable:

## METFORMIN



Continue treatment with metformin

## SGLT2i



If on SGLT2i, continue treatment

Consider adding SGLT2i if

- Established CVD
- If HbA<sub>1c</sub> above target or as weight reduction aid

## TZD<sup>1</sup>



Stop TZD when commencing insulin OR reduce dose



Beware

- DKA (euglycaemic)
- Instruct on sick-day rules
- Do not down-titrate insulin over-aggressively

## SULFONYLUREA



If on SU, stop or reduce dose by 50% when basal insulin initiated



Consider stopping SU if prandial insulin initiated or on a premix regimen

## DPP-4i



Stop DPP-4i if GLP-1 RA initiated

# Types de molécules

	Metformine	Sulfamidés glinides	Incrétino mimétiques	Glifozines	Gliptines	Glitazones
cible	AMP kinase foie	Canal K+ Pancréas	GLP-1 pancréas	SGLT-2 Rein	DPP-4 pancréas	PPAR adipocytes
®	Glucophage	Daonil Diamicron Amarylle Minidiab Novonorm	Byetta Bydureon Trulicity Victoza Lyxumia	Invokana Forxiga Jardiance	Vipidia Onglyza Trajenta Januvia Galvus	Actos

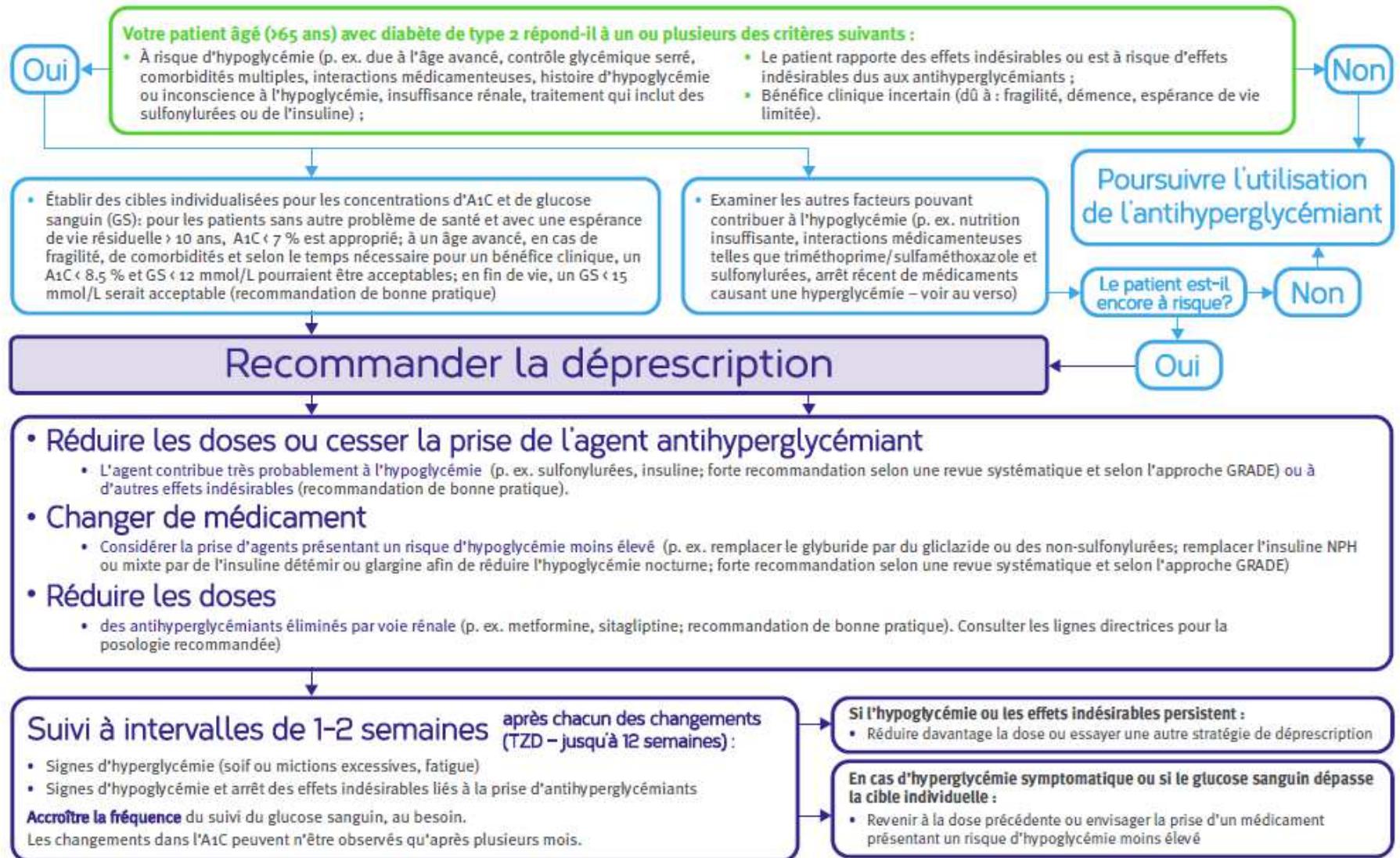
## HbA1C de départ

- < 9 % monothérapie
- > 9 % bithérapie
- > 10 % bithérapie
  - avec GLP-1
  - ou avec insuline rapide avt repas principal
  - ou avec insuline mixte 2 fois par jour

# Prescription raisonnée



Figure 1 | **Algorithme** de déprescription des antihyperglycémiant



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.  
Contact : [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.

Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons. Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:832-43 (ang). e452-85 (fr).



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE

Bruyère  
RESEARCH INSTITUTE



## Médicaments affectant le contrôle de la glycémie

- Médicaments pouvant causer une hyperglycémie (lorsque la prise de ces médicaments cesse, une hypoglycémie associée aux médicaments antihyperglycémiantes peut apparaître), p. ex. les quinolones (spécialement avec la gatifloxacine), bêtabloquants (excepté le carvedilol), thiazides, antipsychotiques atypiques (spécialement l'olanzapine et la clozapine), corticostéroïdes, inhibiteurs de la calcineurine (p. ex. cyclosporine, sirolimus, tacrolimus), inhibiteurs de protéase;
- Médicaments qui interagissent avec les antihyperglycémiantes (p. ex. triméthoprime/sulfaméthoxazole et sulfonyles);
- Substances et médicaments signalés parmi les causes d'hypoglycémie (p. ex. alcool, IMAOs, salicylates, quinolones, quinine, bêtabloquants, IECAs, pentamidine).

Farrell et al. « Déprescription Des Antihyperglycémiantes Chez Les Personnes Âgées: Guide de Pratique Clinique Fondé Sur Les Données Probantes ». Canadian Family Physician 63, n° 11 (1 novembre 2017): e452-65.



---

## Les cinq examens et traitements sur lesquels les médecins et les patients devraient s'interroger

par

La Société canadienne d'endocrinologie et de métabolisme

Dernière mise à jour : juin 2017

**1**

**Éviter de recommander l'autosurveillance glycémique de routine pluriquotidienne chez les adultes dont le diabète de type 2 est stabilisé à l'aide d'agents ne provoquant pas d'hypoglycémie.**





Life & Times

## Bad Medicine: A cure for type 2 diabetes

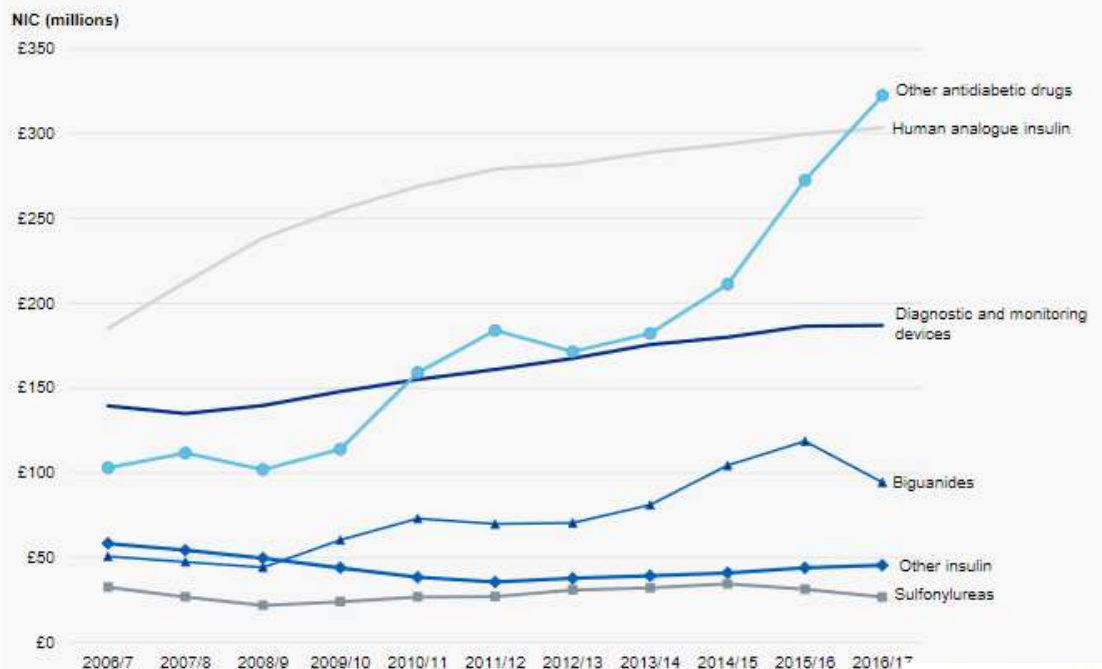
Des Spence

Br J Gen Pract 2018; 68 (676): 535. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp18X699629>

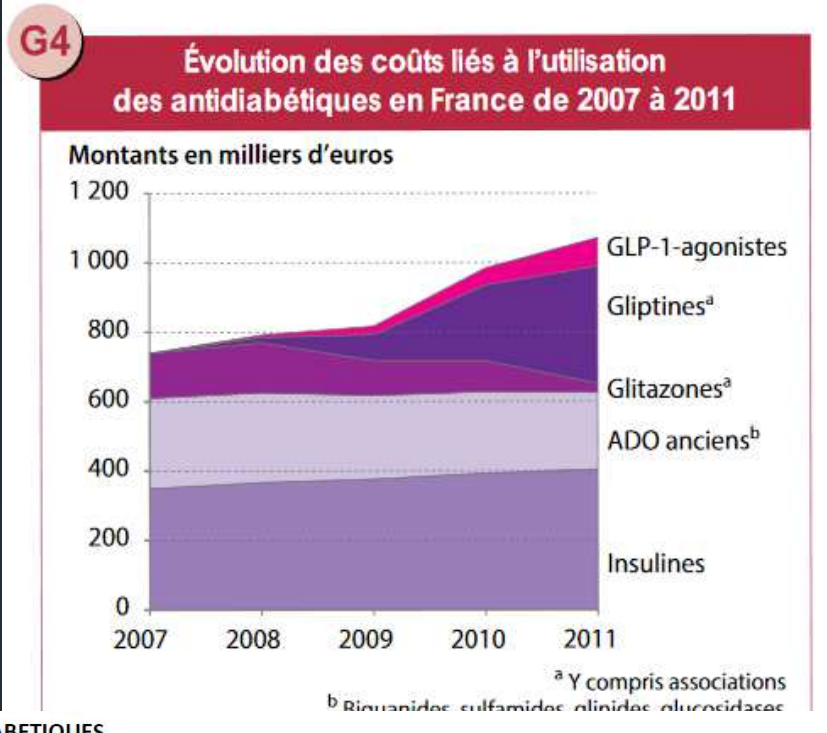
La perte de poids

*“The current confused narrative in diabetes is just plain wrong. There is a deafening silence from the specialist community about weight reduction and diabetic cure. Surely this is the most important breakthrough in diabetic care ever?”*

Figure 6: Net Ingredient Cost of different categories of Drugs used in diabetes (BNF 6.1) in England, 2006/07 to 2016/17

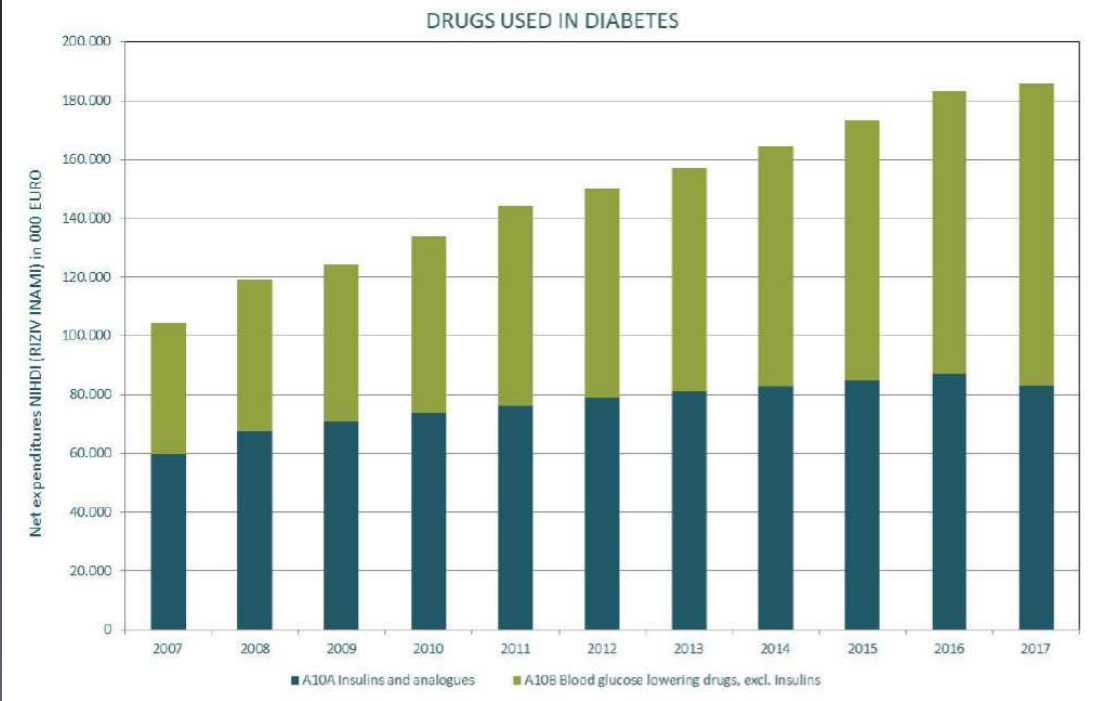


Source: ePACT

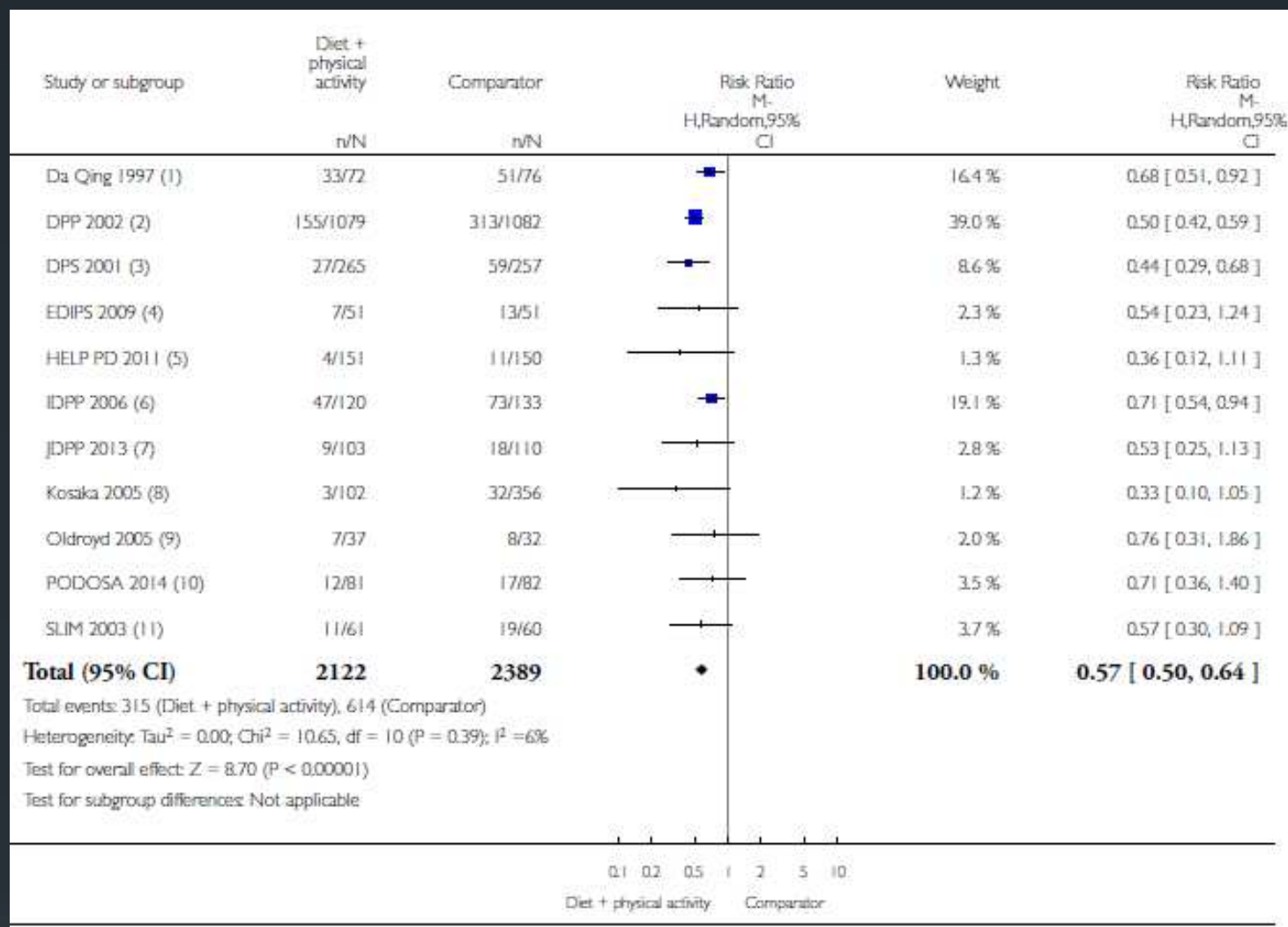


A10 – MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES

Figure 189: évolution des dépenses INAMI nettes annuelles (officine publique 2007 -2017) pour la classe ATC A10 – Médicaments antidiabétiques



Dépenses de santé



Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus (Review) 134

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

justed for clustering). In the diet only group, the incidence rate of T2DM (defined according to WHO 1985) was 10.0/100 person years (95% CI 7.5 to 12.5) compared with 15.7/100 person years (95% CI 12.7 to 18.7) in the standard treatment group (not



Zorgverlener

Patiënt

Student



[Registreer](#)

[Wachtwoord vergeten](#)

E-mail

Wachtwoord

Log in

Home

## COACHES MOUVEMENT SUR RÉFÉRENCE

Etant donné que 'Mouvement sur Référence' est un nouveau projet, toutes les communes bruxelloises ne disposent pas encore d'un coach MSR. Vous trouverez ci-dessous une liste de celles qui disposent déjà d'un coach MSR.

ATTENTION : Si vous voulez bénéficier des prix mentionnés ci-dessous, il est nécessaire d'être référé par votre médecin généraliste ([plus d'informations](#)).



CODE POSTAL - COMMUNE	NOM MSR-COACH	NUMÉRO DE TÉLÉPHONE	FICHE DE CONTACT
1000 - Bruxelles	Thomas De Smet	0484/58.50.28	<a href="#">Cliquer ici</a>
1030 - Schaerbeek	Koen Van Malderen	0456/02.49.05	<a href="#">Cliquer ici</a>
1070 - Anderlecht	Koen De Keersmaecker	0476/24.44.42	<a href="#">Cliquer ici</a>
1080 - Molenbeek-Saint-Jean	Arnaud Jacquet	0473/50.47.61	<a href="#">Cliquer ici</a>

[Retour à la page de démarrage du Mouvement sur Référence](#)





SPORT SUR ORDONNANCE

BOUGER POUR SE SOIGNER

« Si les nombreux bénéfices de l'activité physique pouvaient être condensés dans une seule pilule, cela constituerait simplement le médicament le plus prescrit au monde »  
(James Sallis, 2009)

[Page d'accueil](#) [Les communes adhérentes](#) [Espaces privés](#) [L'organisation](#) [Contact](#)

Les communes adhérentes

## Un réseau de communes partenaires

Depuis le 1er octobre 2018, deux communes proposent en Wallonie un dispositif de "sport sur ordonnance" en adhérant à notre charte de qualité.

Ottignies - LLN



Ottignies-Louvain-la-Neuve

Chaufontaine



## Quizz

- A combien réduire la dose de metformine en cas d'insuffisance rénale grade 3b ?
- A partir de quel âge propose-t-on un objectif de traitement  $> 7,5\%$  d'HbA1C

## Ressources

- <http://www.rmlb.be/fr/repertoire>
- <https://rmlgrandnamur.be/pro/medecin/>
- <http://www.rlm-bw.be/>
- <http://www.rlmrc.be>



# Bibliographie

- Hemmingsen, Bianca, Gabriel Gimenez-Perez, Didac Mauricio, Marta Roqué I Figuls, Maria-Inti Metzendorf, et Bernd Richter. « Diet, Physical Activity or Both for Prevention or Delay of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Associated Complications in People at Increased Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus ». The Cochrane Database of Systematic Reviews 12 (04 2017): CD003054.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003054.pub4>.
- Spence, Des. « Bad Medicine: A Cure for Type 2 Diabetes ». Br J Gen Pract 68, n° 676 (1 novembre 2018): 535-535.  
<https://doi.org/10.3399/bjgp18X699629>.
- Deprescribing.org