

# Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019

*Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: Position Statement of the Francophone Diabetes Society - 2019*

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bernard Charbonnel, Emmanuel Cosson, Bruno Detournay, Pierre Fontaine, André Grimaldi, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Hélène Hanaire, Alfred Penfornis, André Scheen, pour la Société Francophone du Diabète (SFD).



## Composition du groupe de travail de la SFD

Pr Bernard Bauduceau (endocrinologue-diabétologue, Saint-Mandé), Pr Lyse Bordier (endocrinologue-diabétologue, Saint-Mandé), Pr Bernard Charbonnel (endocrinologue-diabétologue, Nantes), Pr Emmanuel Cosson (endocrinologue-diabétologue, Bobigny), Pr Patrice Darmon (endocrinologue-diabétologue, Marseille), Dr Bruno Detournay (CEMKA-EVAL, Bourg-la-Reine), Pr Pierre Fontaine (endocrinologue-diabétologue, Lille), Pr André Grimaldi (endocrinologue-diabétologue, Paris), Pr Pierre Gourdy (endocrinologue-diabétologue, Toulouse), Pr Bruno Guerci (endocrinologue-diabétologue, Nancy), Pr Hélène Hanaire (endocrinologue-diabétologue, Toulouse ; présidente de la SFD), Pr Alfred Penfornis (endocrinologue-diabétologue, Corbeil-Essonnes), Pr André Scheen (endocrinologue-diabétologue, Liège, Belgique).

## Coordination de la rédaction

Pr Patrice Darmon (Marseille)

## Composition du groupe de relecture

Mme Carole Avril, Directrice Générale de la Fédération Française des Diabétiques (Paris)

Dr Éric Drahi, médecin généraliste (Saint-Jean-de-Braye)

Pr Jean Doucet, interniste gériatre et diabétologue, Professeur de Thérapeutique (Rouen)

Pr Serge Halimi, endocrinologue-diabétologue, Professeur Émérite de Nutrition (Grenoble)

Pr Anne-Marie Magnier, Professeur Honoraire de Médecine Générale (Paris, Sorbonne)

Dr Laurent Meyer, endocrinologue-diabétologue (Strasbourg)

Pr Ronan Roussel, endocrinologue-diabétologue (Paris, Diderot)

Dr Pierre Serusclat, endocrinologue-diabétologue (Vénissieux)

Pr Charles Thivolet, endocrinologue-diabétologue (Lyon)

## Correspondance

Société Francophone du Diabète (SFD)  
Secrétariat Permanent  
60 rue Saint-Lazare  
F-75009 Paris.  
secretariat@sfdiabete.org  
www.sfdiabete.org

Les membres du groupe de relecture ont émis un certain nombre de remarques et de suggestions sur ce texte. Certaines d'entre elles ont été prises en compte par le groupe de travail de la SFD, d'autres non. Cependant, tous les relecteurs susnommés ont accepté d'endosser la prise de position de la SFD dans la version finale présentée ici.

### Liens d'intérêt des membres du groupe de travail

- **Bernard Bauduceau** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Vitalaire.
- **Lyse Bordier** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Becton Dickinson (BD), Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
- **Bernard Charbonnel** déclare avoir reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences de la part des entreprises AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.
- **Emmanuel Cosson** déclare avoir bénéficié d'hospitalité, reçu des honoraires occasionnels pour des activités d'orateur ou de conseiller scientifique, et des supports financiers destinés à la recherche clinique dans un cadre institutionnel et sans bénéfice personnel de la part des laboratoires Abbott, AlphaDiab, Amgen, Ascencia, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Coloplast, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, HRA Pharma France, Insulet, Ipsen, Johnson & Johnson, LifesSan, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Servier, Ypsomed.
- **Patrice Darmon** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, AstraZeneca, Bastide Médical, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, LVL Médical, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
- **Bruno Detournay** déclare être employé de CEMKA-EVAL, un bureau d'études fournissant des prestations d'études et de conseils pour l'ensemble des acteurs privés et publics dans le champ de la santé. Il a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences pour les entreprises Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Sanofi.
- **Pierre Fontaine** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, AstraZeneca, Becton Dickinson (BD), Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
- **André Grimaldi** déclare avoir reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences de la part des entreprises Abbott, Amgen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Sanofi, Vitalaire.
- **Pierre Gourdy** déclare avoir reçu des honoraires occasionnels, à titre personnel ou institutionnel, pour des activités d'orateur, de conseiller scientifique ou de recherche clinique, de la part des entreprises Abbott, Amgen AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline,

Janssen, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.

- **Bruno Guerci** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dinno Santé, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Intarcia, Janssen Pharmaceutica, Johnson & Johnson, Medtronic, Menarini Diagnostic, Merck Sharp & Dohme (MSD), Metacure, Novartis, Novo Nordisk, Orkyn, Pfizer, Roche Diagnostic, Sanofi, Vitalaire.
- **Hélène Hanaire** déclare avoir reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences de la part des entreprises Abbott, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, et un soutien à la recherche des entreprises Abbott, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis.
- **Alfred Penforis** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, Amgen, Ascencia, AstraZeneca, Eli Lilly, Isis, Merck Sharp & Dohme (MSD), Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
- **André Scheen** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen Pharmaceutica, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier.

### Liens d'intérêt des membres du groupe de relecture

- **Carole Avril** déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec ce texte.
- **Jean Doucet** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (activité de conseil, rédaction de documents pédagogiques, conférence ou colloque) de la part des entreprises Lilly et Novo Nordisk, et des crédits pour une association de recherche clinique de la part des entreprises Merck Serono et Novo Nordisk.
- **Éric Drahi** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (activité de conseil) de la part des entreprises Merck Serono et Sanofi.
- **Serge Halimi** déclare avoir reçu des honoraires pour conseils, conférences, déplacements et/ou hébergements à but professionnel de la part des entreprises AstraZeneca, Becton Dickinson (BD), Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, LifeScan, Merck Sharp & Dohme (MSD), MSD Vaccins, Novartis, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi, Takeda.
- **Anne-Marie Magnier** déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec ce texte.
- **Laurent Meyer** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (activité de conseil) de la part des entreprises Abbott, Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk.

- **Ronan Roussel** déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, Amgen, AstraZeneca, Diabnext, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck Sharp & Dohme (MSD), Mundipharma, Novo Nordisk, Physiogenex, Sanofi, Vaiomer.
- **Pierre Serusclat** déclare avoir reçu des honoraires pour conseils, conférences, déplacements et/ou hébergements à but professionnel des entreprises Abbott, Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, LifeScan, Medtronic, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Roche Diagnostic, Sanofi-Aventis.
- **Charles Thivolet** déclare avoir reçu des honoraires pour conseils, conférences, déplacements et/ou hébergements à but professionnel des entreprises Abbott, Janssen, Lilly, Medtronic, Roche Diabetes Care, Sanofi.

## Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 - 2019

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bernard Charbonnel, Emmanuel Cosson, Bruno Detournay, Pierre Fontaine, André Grimaldi, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Hélène Hanaire, Alfred Penfornis, André Scheen, pour la Société Francophone du Diabète (SFD).

### Sommaire

Partie 1. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro- et la macroangiopathie

Partie 2. Médecine fondée sur les preuves et décision médicale partagée

Partie 3. Individualisation des objectifs glycémiques

Partie 4. Réévaluation de la réponse thérapeutique et règles d'arrêt des traitements

### Partie 5. Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (situation « commune »)

- A. Au moment de la découverte du diabète
- B. Si  $HbA_{1c} >$  objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie
- C. Si  $HbA_{1c} >$  objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée bien observée
- D. Si  $HbA_{1c} >$  objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et bithérapie à dose optimale bien observée
  1. Après une bithérapie metformine + iDPP4
  2. Après une bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant (SU)
  3. Après une bithérapie metformine + iSGLT2
  4. Après une bithérapie metformine + GLP-1 RA
- E. Si  $HbA_{1c} >$  objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + trithérapie orale incluant la metformine à dose optimale bien observée
- F. Initiation d'une insulinothérapie basale
- G. Si  $HbA_{1c} >$  objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + metformine + insuline basale bien titrée et bien observée
- H. En cas d'intolérance avérée ou de contre-indication à la metformine
- I. Ce que peut choisir le patient

### Partie 6. Populations particulières

- A. Patient âgé de plus de 75 ans
- B. Patient obèse avec  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$
- C. Patient présentant une maladie rénale chronique/insuffisance rénale chronique
- D. Patient présentant une insuffisance cardiaque
- E. Patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée (hors insuffisance cardiaque)
- F. Patiente enceinte ou envisageant de l'être

### Partie 7. Place de l'auto-surveillance glycémique chez le patient diabétique de type 2

### Partie 8. Dimension économique

## Partie 1. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro- et la macroangiopathie

### Avis n° 1 - Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro- et la macroangiopathie

- La prévention des complications du diabète de type 2 exige une prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque, passant obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique.
- Le bénéfice d'un équilibre glycémique optimal sur les complications microvasculaires, notamment rétinienne et rénale, est largement démontré. Ce bénéfice existe également pour les complications macrovasculaires (notamment les infarctus du myocarde [IDM]), mais ne devient significatif qu'après un temps plus prolongé de suivi, et s'estompe progressivement si l'équilibre glycémique se détériore.
- Un critère de substitution est un critère intermédiaire capable de prédire la survenue d'événements cliniques. Au regard de la littérature scientifique disponible, l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) peut être considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue des complications microvasculaires du diabète, mais pas pour celle des complications macrovasculaires.

## Partie 2. Médecine fondée sur les preuves et décision médicale partagée

### Avis n° 2 - Médecine fondée sur les preuves et décision médicale partagée

- La médecine fondée sur les preuves vise à prendre les meilleures décisions médicales personnalisées pour chaque patient et repose sur les connaissances scientifiques établies, mais aussi sur l'expertise et l'expérience du clinicien, le profil du patient, ses préférences et ses choix.
- L'approche centrée sur le patient implique une décision médicale partagée, fondée sur l'échange d'informations détaillées autour de toutes les options possibles et conclue par une prise de décision éclairée, acceptée mutuellement par le patient et le soignant.

## Partie 3. Individualisation des objectifs glycémiques

### Avis n° 3 - Individualisation des objectifs glycémiques (tableau I)

- L'objectif d'HbA<sub>1c</sub> doit être individualisé selon le profil du patient et co-décidé avec lui, et peut donc évoluer au fil du temps.
- Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA<sub>1c</sub> inférieure ou égale à 7 % (53 mmol/mol) est recommandée.
- Pour les patients diabétiques de type 2 dont le diabète est nouvellement diagnostiqué ET dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans ET sans maladie cardiovasculaire avérée, une cible d'HbA<sub>1c</sub> inférieure ou égale à 6,5 % (48 mmol/mol) est recommandée, sous réserve d'être atteinte par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie, puis, si cela est insuffisant, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie. Cette valeur cible est également préconisée chez les patientes diabétiques de type 2 enceintes ou envisageant de l'être (cf. Avis n° 28).
- Une cible d'HbA<sub>1c</sub> inférieure ou égale à 8 % (64 mmol/mol) sera proposée chez les patients présentant une espérance de vie limitée (< 5 ans) ou une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s), ainsi que chez les patients ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) ET pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères ; dans ces situations, si les patients sont traités par sulfamides hypoglycémisants (SU), glinides, ou insuline, il est recommandé de ne pas chercher à aller en-dessous de 7 % (53 mmol/mol) pour minimiser le risque hypoglycémique.
- Les objectifs glycémiques après l'âge de 75 ans ou en cas d'insuffisance rénale chronique sont détaillés dans des avis dédiés (cf. Avis n° 20 et n° 23).

**Tableau I. Objectifs d'HbA<sub>1c</sub> selon le profil du patient.**

|   | Profil du patient   | HbA <sub>1c</sub> cible  |
|---|---|--|
| Cas général   | La plupart des patients avec un DT2   | ≤ 7 %  |
|   | DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie, puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.               | ≤ 6,5 %  |
|   | Patients DT2 :<br>– avec une espérance de vie limitée (< 5 ans)<br>– avec une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s)<br>– ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères. | ≤ 8 %<br><b>sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline</b>   |
| Personnes âgées <sup>1</sup>                              | Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante.   | ≤ 7 % <sup>2</sup>   |
|   | Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée ».   | ≤ 8,5 % <sup>3</sup><br><b>sans aller au-dessous de 7,5 %<sup>3</sup> en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline<sup>4</sup></b>  |
|   | Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.   | < 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L<br><b>sans aller au-dessous de 8 % et de glycémies préprandiales à 1,40 g/L en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline<sup>4</sup></b> |
| Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)         | IRC modérée (stades 3A et 3B) <sup>5</sup>  | ≤ 7 % <sup>2</sup>   |
|   | IRC sévère et terminale (stade 4 et 5) <sup>5</sup>   | ≤ 8 %<br><b>sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par glinide ou insuline (SU contre-indiqués)</b>   |
| Patientes enceintes ou envisageant de l'être <sup>6</sup> | Avant d'envisager la grossesse  | ≤ 6,5 %  |
|   | Durant la grossesse   | ≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h   |

<sup>1</sup> De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous SU, glinide, ou insuline ; le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA<sub>1c</sub> est inférieure à 7 %, mais existe également si l'HbA<sub>1c</sub> est plus élevée.

<sup>2</sup> Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline.

<sup>3</sup> Ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.

<sup>4</sup> Il est préférable d'éviter de prescrire un SU ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».

<sup>5</sup> Stades 3A : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 45 et 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; 3B : DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; stade 4 : DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>6</sup> Diabète préexistant à la grossesse.

#### Partie 4. Réévaluation de la réponse thérapeutique et règles d'arrêt des traitements

##### Avis n° 4 - Réévaluation de la réponse thérapeutique et règles d'arrêt des traitements

- L'efficacité thérapeutique et la tolérance de tout médicament anti-hyperglycémiant devront être réévaluées 3 à 6 mois après son introduction – voire plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie, de la survenue d'hypoglycémies, ou d'une intolérance au traitement.

- Au moment de réévaluer la réponse thérapeutique, il convient de porter une attention particulière à l'adhésion du patient au traitement et de lutter contre toute inertie médicale, que ce soit pour arrêter un médicament insuffisamment efficace ou, à l'inverse, pour intensifier la stratégie de traitement si besoin.
- Les sulfamides hypoglycémiant (SU), les glinides, les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)\*, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase de type IV (iDPP4) et les agonistes du récepteur du

*glucagon-like peptide-1* (GLP-1 RA) seront arrêtés si la baisse d'HbA<sub>1c</sub> est de moins de 0,5 % (et que l'HbA<sub>1c</sub> reste supérieure à l'objectif) 3 à 6 mois après l'initiation du traitement, à condition que la titration ait été adéquate (SU, glinides, certains GLP-1 RA, certains iSGLT2\*), que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante, et en l'absence de facteur identifié de déséquilibre glycémique. En situation de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque\*\* ou de maladie rénale chronique, les iSGLT2\* et les GLP-1 RA ayant démontré un bénéfice seront généralement poursuivis quelle que soit la baisse de l'HbA<sub>1c</sub> (cf. Avis n° 25, n° 26 et n° 27).

- Sous SU et sous glinides, une attention particulière devra être portée au risque hypoglycémique, et ces agents seront arrêtés en cas d'hypoglycémies répétées ou sévères.
- La réévaluation de la réponse thérapeutique et les règles d'arrêt permettent d'éviter un « empilement » thérapeutique systématique au fil des années chez le patient diabétique de type 2.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40 %) (cf. Avis n° 26).

## Partie 5. Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (situation « commune »)

Dans les chapitres suivants seront abordées différentes situations cliniques dans lesquelles sont présentées les alternatives thérapeutiques possibles, fondées sur les données de la littérature et l'expérience des experts du groupe de travail de la SFD. La prise en compte de la troisième composante de la médecine fondée sur les preuves, les préférences du patient, consiste à présenter les avantages et inconvénients de chacune de ces alternatives thérapeutiques et à en discuter avec le patient. Les cliniciens peuvent s'aider, pour ce faire, d'outils d'aide à la décision tels que celui présenté dans le *tableau II*.

- Nous aborderons ici la stratégie thérapeutique chez les patients diabétiques de type 2 âgés de moins de 75 ans, avec un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 35 kg/m<sup>2</sup>, ne présentant ni maladie cardiovasculaire avérée, ni insuffisance cardiaque, ni maladie rénale chronique/insuffisance rénale chronique, et en dehors de tout contexte de grossesse ou de préparation à la grossesse. Ces situations particulières seront abordées dans la **Partie 8** du document. Les propositions du groupe de travail reposent sur une analyse de la littérature scientifique et des principales recommandations nationales et internationales disponibles à ce jour et relèvent de l'avis d'experts.

- Dans tous les cas, la mise en œuvre de modifications thérapeutiques du mode de vie, la participation et l'adhésion du patient au traitement devront être réévaluées avant tout changement et/ou toute intensification thérapeutique, dont les modalités devront, en outre, être co-décidées avec le patient. Tout changement et/ou toute intensification thérapeutique doit (doivent) être couplés à une éducation thérapeutique et à un accompagnement du patient.

### Avis n° 5 - Participation et adhésion thérapeutique du patient







- La mise en œuvre de modifications thérapeutiques du mode de vie (changement des habitudes alimentaires, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée), la participation et l'adhésion du patient au traitement devront être réévaluées avant tout changement et/ou toute intensification thérapeutique, dont les modalités devront, en outre, être co-décidées avec le patient.
- Tout changement et/ou toute intensification thérapeutique doit être couplés à une éducation thérapeutique et à un accompagnement du patient.

### A. Au moment de la découverte du diabète

#### Avis n° 6 - Au moment du diagnostic de diabète : modifications thérapeutiques du mode de vie

- Au moment du diagnostic, il est indispensable de proposer des modifications du mode de vie (changement des habitudes alimentaires, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée) et l'effet de ces mesures doit être évalué au bout de 3 à 6 mois avant de proposer une thérapeutique médicamenteuse – la metformine, sauf contre-indication ou intolérance vraie – si l'HbA<sub>1c</sub> reste supérieure à l'objectif.
- Si l'on estime, d'un commun accord avec le patient, que les modifications thérapeutiques du mode de vie ne suffiront pas pour atteindre l'objectif d'HbA<sub>1c</sub>, un traitement médicamenteux – la metformine, sauf contre-indication ou intolérance avérée – peut être proposé d'emblée.
- Les changements des habitudes alimentaires et d'activité physique doivent, à chaque fois que possible, donner lieu à un accord avec le patient sur des objectifs spécifiques, réalistes, mesurables, temporellement déterminés.

**Tableau II. Outil d'aide à la décision dans le traitement du diabète de type 2.**

|  |  Efficacité sur la baisse de la glycémie |  Risque d'hypoglycémie |  Effet sur le poids |  Modalité d'administration |  Bénéfices cardio-vasculaires en cas de maladie CV avérée |  |  Principaux effets secondaires |  |
|--|---|---|--|---|--|--|---|--|
|  |   |   |  |   | IDM, AVC, ou décès CV  | Insuffisance cardiaque   |   | Progression de la maladie rénale   |
| <b>Sulfamides hypoglycémisants et glinides</b> | ★ ★   | Oui + (glibenclamide ++)  | ↑  | 1 à 4 prises/jour   | Sécurité démontrée pour le glibépiride   |  | Absence de données  | Hypoglycémies, prise de poids  |
| <b>Inhibiteurs des α-glucosidases</b>          | ★   | Non   | ↔  | 3 à 4 prises/jour   | Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose  |  | Absence de données  | Effets digestifs fréquents (flatulences)   |
| <b>Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)</b>      | ★ ★   | Non   | ↔  | 1 à 2 prises/jour   | Sécurité démontrée   | • Sécurité démontrée pour sitagliptine<br>• Risque potentiel pour saxagliptine   | Effet neutre  | Risque rare de pancréatite aiguë et de douleurs articulaires   |
| <b>Agonistes des récepteurs du GLP-1</b>       | ★ ★ ★   | Non   | ↓ ↓  | sous-cutanées<br>1 inj./jour à<br>1 inj./semaine  | Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide et semaglutide   | • Sécurité démontrée si insuffisance cardiaque NYHA I à III<br>• Doute sur la sécurité si fraction d'éjection du VG < 40 % | Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et semaglutide                                | • Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées, lithiases biliaires)<br>• Risque de pancréatite aiguë ? *  |
| <b>Analogues lents de l'insuline</b>           | ★ ★ ★ ★   | Oui +++   | ↑ ↑  | sous-cutanées<br>1 inj./jour  | Sécurité démontrée pour glargine U100 et dégludec  |  | Effet neutre  | Hypoglycémies, prise de poids  |
| <b>Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)</b>      | ★ ★   | Non   | ↓ ↓  | 1 prise/jour  | Bénéfices démontrés pour empagliflozine et canagliflozine  | Bénéfices démontrés pour empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine  | Bénéfices sur la fonction rénale démontrés pour empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine                  | • Mycoses génitales<br>• Risque d'hypotension<br>• Risque rare d'acido-cétose<br>• Risque rare d'amputation ? * (canagliflozine)<br>• Risque rare de fractures ? * (canagliflozine)<br>• Risque exceptionnel de gangrène de Fournier ? |

Ce tableau résume les caractéristiques de chacune des familles de médicaments antidiabétiques et constitue une aide à la décision dans le choix du traitement médicamenteux de votre diabète de type 2 quand les modifications thérapeutiques du mode de vie (alimentation et activité physique) et la metformine (et les autres médicaments antidiabétiques que vous prenez peut-être) ne suffisent pas ou plus.

– Entourez avec votre médecin celles qui vous semblent intéressantes et possibles pour vous.

– Discutez avec lui de vos préférences pour décider ensemble du traitement le plus adapté pour vous.

### Avis n° 7 - Au moment du diagnostic de diabète : cas particuliers

- Au moment du diagnostic, on pourra proposer, en plus des modifications du mode de vie, une bithérapie d'emblée en cas de déséquilibre glycémique initial important ( $HbA_{1c} > 9\%$  ou  $75\text{ mmol/mol}$ ).
- Une insulinothérapie peut être indiquée d'emblée en cas de déséquilibre glycémique majeur ( $HbA_{1c} > 10\%$  ou  $86\text{ mmol/mol}$ ), en particulier en présence d'un syndrome polyuro-polydipsique et/ou d'une perte de poids involontaire, et est indispensable en cas d'hyperglycémie majeure avec hyperosmolarité ou en présence de

corps cétoniques (cétonurie ou cétonémie positive). Dans certains cas, le recours à l'insulinothérapie peut être transitoire et un relais par d'autres médicaments anti-hyperglycémisants peut être envisagé secondairement – sauf dans certaines situations particulières et notamment lorsque ce tableau clinique révèle en fait un diabète de type 1.

### B. Si $HbA_{1c} >$ objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie

#### Avis n° 8 - Objectif d' $HbA_{1c}$ non atteint malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie

Lorsque l'objectif d' $HbA_{1c}$  n'est pas atteint malgré les modifications du mode de vie, on proposera en première intention un traitement par metformine, à doses progressives jusqu'à la dose maximale tolérée (idéalement entre 2 et 3 g/jour), fractionnée en deux ou trois prises.

### C. Si $HbA_{1c} >$ objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée bien observée

#### Avis n° 9 – Objectif d' $HbA_{1c}$ non atteint sous metformine (figure 1)

- Chez un patient diabétique de type 2 indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, l'association metformine + iDPP4 constitue l'option présentant le meilleur compromis entre efficacité anti-hyperglycémique, profil de tolérance/sécurité et coût journalier de traitement lorsque l'objectif d' $HbA_{1c}$  n'est pas atteint sous metformine en monothérapie.

- L'association metformine + SU expose à un risque d'hypoglycémie et de prise de poids. Elle est moins onéreuse que la bithérapie metformine + iDPP4, mais elle nécessite, au moins chez certains patients plus à risque, une auto-surveillance glycémique. Elle peut être proposée à des patients à faible risque hypoglycémique.
- Le choix d'un iSGLT2\* ou d'un GLP-1 RA peut être envisagé lorsque l'objectif d' $HbA_{1c}$  n'est pas atteint sous metformine chez le patient obèse ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) en tenant compte d'un profil de tolérance moins bon que celui des iDPP4 et d'un coût supérieur à celui des sulfamides hypoglycémifiants. Ce choix s'impose chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque\*\* et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice (cf. Avis n° 25, n° 26 et n° 27).
- L'efficacité, la tolérance et l'observance des iDPP4, des iSGLT2\* et des GLP-1 RA devront être réévaluées à intervalles réguliers, compte tenu de leur prix supérieur à celui des SU. Parmi ces différentes classes, celle des GLP-1 RA est la plus onéreuse.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40 %) (cf. Avis n° 26).

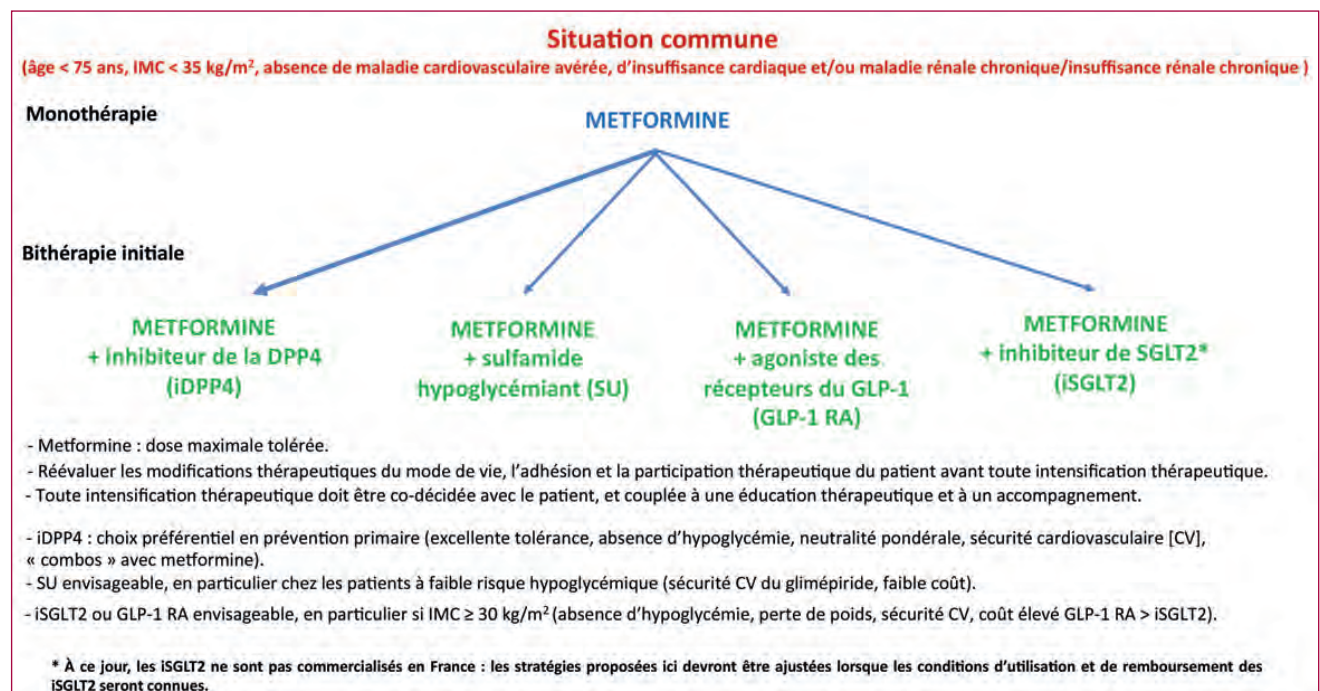


Figure 1. Stratégie thérapeutique si  $HbA_{1c} >$  objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient en situation « commune ».



## D. Si $HbA_{1c} >$ objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et bithérapie à dose optimale bien observée

### 1. Après une bithérapie metformine + iDPP4

#### Avis n° 10 - Objectif d' $HbA_{1c}$ non atteint sous bithérapie metformine + iDPP4 (figure 2)

- Lorsque l'objectif d' $HbA_{1c}$  n'est pas atteint sous bithérapie metformine + iDPP4, les deux options préférentielles sont les suivantes :
  - passer à une trithérapie orale metformine + iDPP4 + SU ou metformine + iDPP4 + iSGLT2\*, ce qui permet de sur-seoir à la prescription d'un traitement injectable ;
  - arrêter l'iDPP4 et passer à une association metformine + GLP-1 RA, plus efficace sur l' $HbA_{1c}$  et sur le poids. Il conviendra alors de privilégier le GLP-1 RA dont le coût journalier est le moins élevé.

- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2\* ou un GLP-1 RA est intéressant chez le patient obèse ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Ce choix s'impose chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque\*\* et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice (cf. Avis n° 25, n° 26 et n° 27).
- Une autre possibilité, moins pertinente à ce stade, est d'instaurer une insuline basale, en maintenant au moins la metformine (cf. Avis n° 15, n° 16 et n° 17).
- Dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation de l'iDPP4 (voir Avis n° 4), une bithérapie alternative metformine + SU ou metformine + iSGLT2\* pourra également être envisagée.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ( $< 40\%$ ) (cf. Avis n° 26).

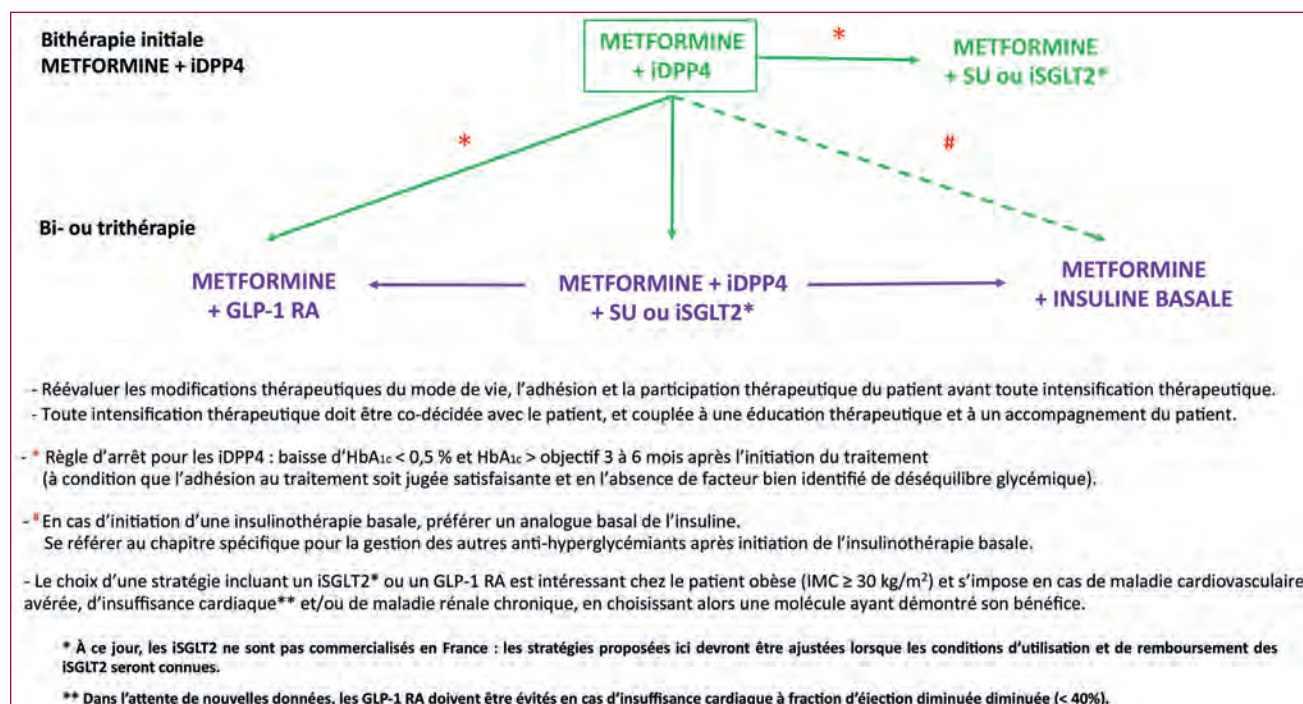


Figure 2. Stratégie thérapeutique si  $HbA_{1c} >$  objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + iDPP4 à dose optimale bien observée.

## 2. Après une bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant (SU)

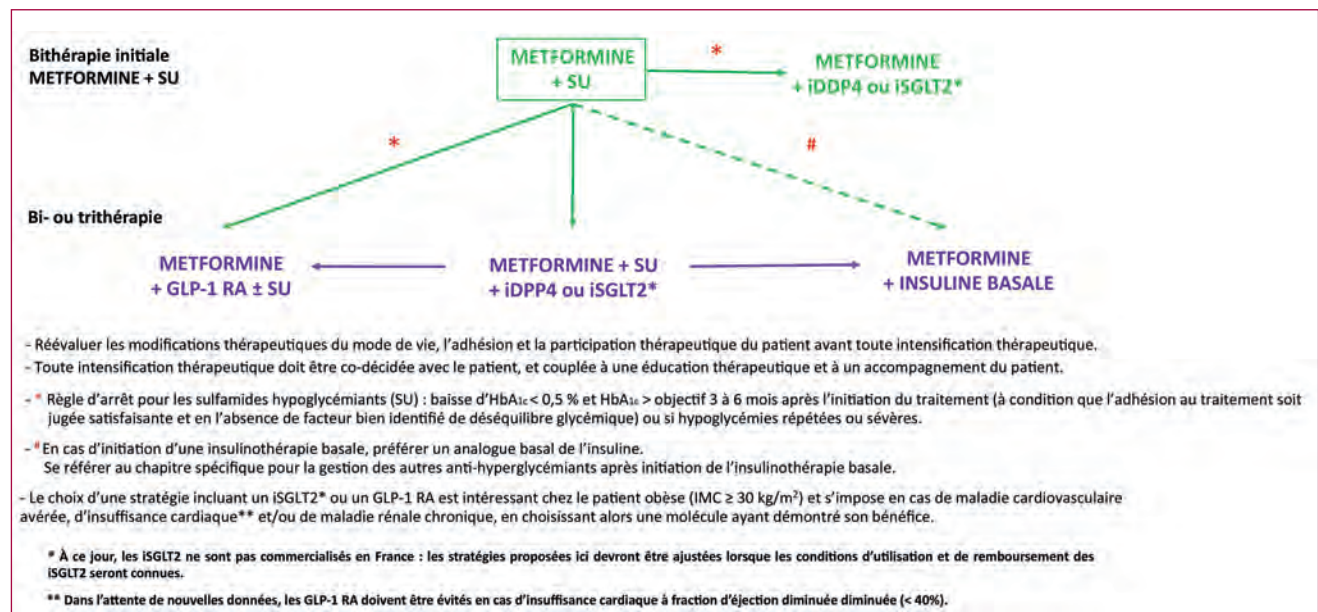
### Avis n° 11 - Objectif d'HbA<sub>1c</sub> non atteint sous bithérapie metformine + SU (figure 3)

- Lorsque l'objectif d'HbA<sub>1c</sub> n'est pas atteint sous bithérapie metformine + SU, les deux options préférentielles sont les suivantes :
  - passer à une trithérapie metformine + SU + iDPP4 ou metformine + SU + iSGLT2\*, ce qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable ;
  - ajouter un GLP-1 RA, avec le choix pour le clinicien d'arrêter ou de conserver le SU, en baissant sa posologie, quitte à le réintroduire ou à ré-augmenter sa posologie ensuite si nécessaire. Il conviendra de privilégier le GLP-1 RA dont le coût journalier est le moins élevé.

- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2\* ou un GLP-1 RA est intéressant chez le patient obèse (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Ce choix s'impose chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque\*\* et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice (cf. Avis n° 25, n° 26 et n° 27).
- Une autre possibilité, moins pertinente à ce stade, est d'instaurer une insuline basale, en maintenant au moins la metformine (cf. Avis n° 15, n° 16 et n° 17)
- En cas d'hypoglycémies répétées ou sévères avec le SU justifiant son arrêt, une bithérapie alternative metformine + iDPP4 ou metformine + iSGLT2\* pourra également être envisagée.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40 %) (cf. Avis n° 26).



**Figure 3.** Stratégie thérapeutique si HbA<sub>1c</sub> > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + SU à dose optimale bien observée.

### 3. Après une bithérapie metformine + iSGLT2

#### Avis n° 12 - Objectif d'HbA<sub>1c</sub> non atteint sous bithérapie metformine + iSGLT2\* (figure 4)

- Lorsque l'objectif d'HbA<sub>1c</sub> n'est pas atteint sous bithérapie metformine + iSGLT2\*, les deux options préférentielles sont les suivantes :
  - passer à une trithérapie metformine + iSGLT2\* + iDPP4 ou metformine + iSGLT2\* + SU, qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable ;
  - ajouter un GLP-1 RA, avec le choix pour le clinicien d'arrêter ou non l'iSGLT2\*, quitte à le réintroduire ensuite si nécessaire. Un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> constitue un bon argument clinique pour le choix d'un GLP-1 RA. Il conviendra de privilégier le GLP-1 RA dont le coût journalier est le moins élevé.
- Une autre possibilité, moins pertinente à ce stade, est d'instaurer une insuline basale, en maintenant au moins la metformine, et en conservant ou non l'iSGLT2\* selon le profil du patient et la réponse pondérale au produit (voir Avis n° 15, n° 16 et n° 17).

- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2\* ou un GLP-1 RA est intéressant chez le patient obèse (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Ce choix s'impose chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque\*\* et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice (cf. Avis n° 25, n° 26 et n° 27).
- Dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation de l'iSGLT2\* (cf. Avis n° 4), une bithérapie alternative metformine + SU ou metformine + iDPP4 pourra également être envisagée, mais aucune étude n'a démontré l'efficacité supérieure de ces alternatives dans cette situation.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40%) (cf. Avis n° 26).

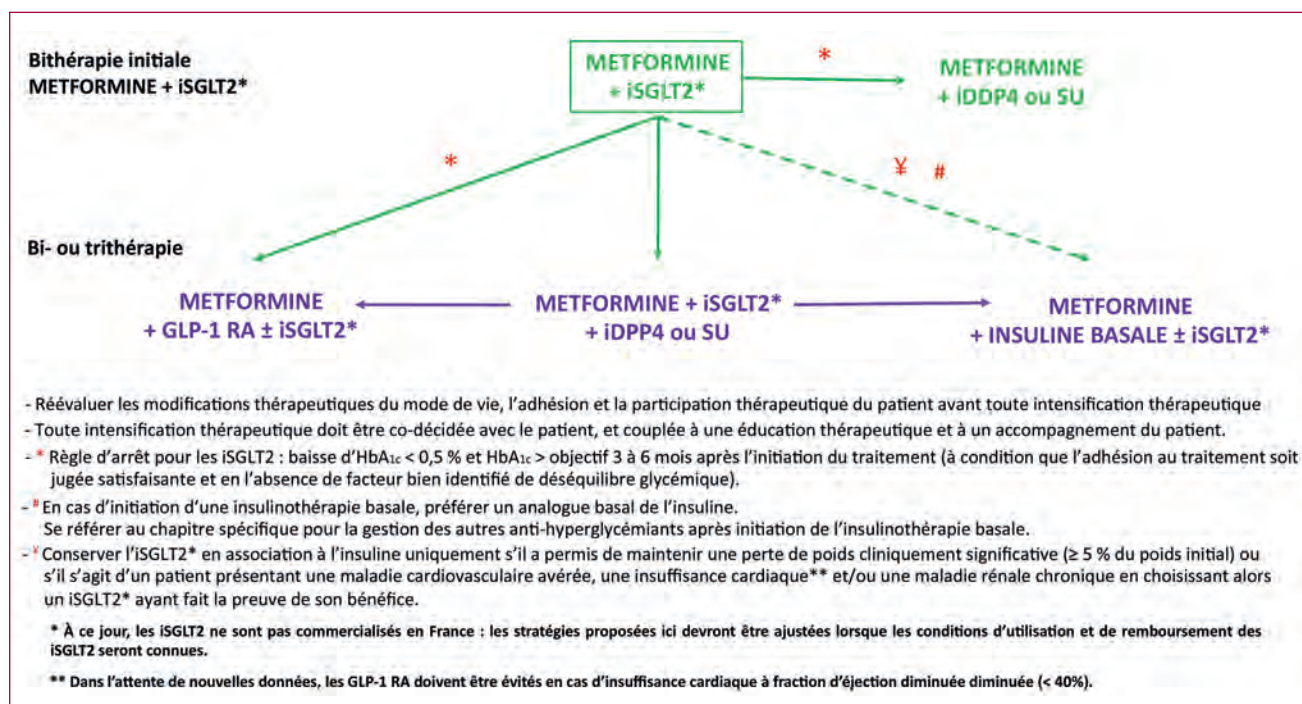


Figure 4. Stratégie thérapeutique si HbA<sub>1c</sub> > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + iSGLT2 à dose optimale bien observée.

#### 4. Après une bithérapie metformine + GLP-1 RA

##### Avis n° 13 - Objectif d'HbA<sub>1c</sub> non atteint sous bithérapie metformine + GLP-1 RA (figure 5)

- Lorsque l'objectif d'HbA<sub>1c</sub> n'est pas atteint sous bithérapie metformine + GLP-1 RA, les deux options préférentielles sont les suivantes :
  - instaurer une insulinothérapie basale, en maintenant la metformine, et en conservant ou non le GLP-1 RA selon le profil du patient et la réponse pondérale au produit (voir Avis n° 15, n° 16 et n° 17).
  - passer à une trithérapie metformine + GLP-1 RA + SU ou metformine + GLP-1 RA + iSGLT2\* ; en cas d'échec de cette trithérapie, il convient d'instaurer une insulinothérapie basale, en conservant ou non le GLP-1 RA selon le profil du patient et la réponse pondérale au produit (cf. Avis n° 15, n° 16 et n° 17)

- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2\* ou un GLP-1 RA est intéressant chez le patient obèse (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>). Ce choix s'impose chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque\*\* et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice (cf. Avis n° 25, n° 26 et n° 27).
- Dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation du GLP-1 RA (cf. Avis n° 4), une bithérapie metformine + SU ou metformine + iSGLT2\* pourra également être envisagée, mais aucune étude n'a démontré l'efficacité supérieure de ces alternatives en cas d'échec précoce d'une association metformine + GLP-1 RA.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40 %) (cf. Avis n° 26).

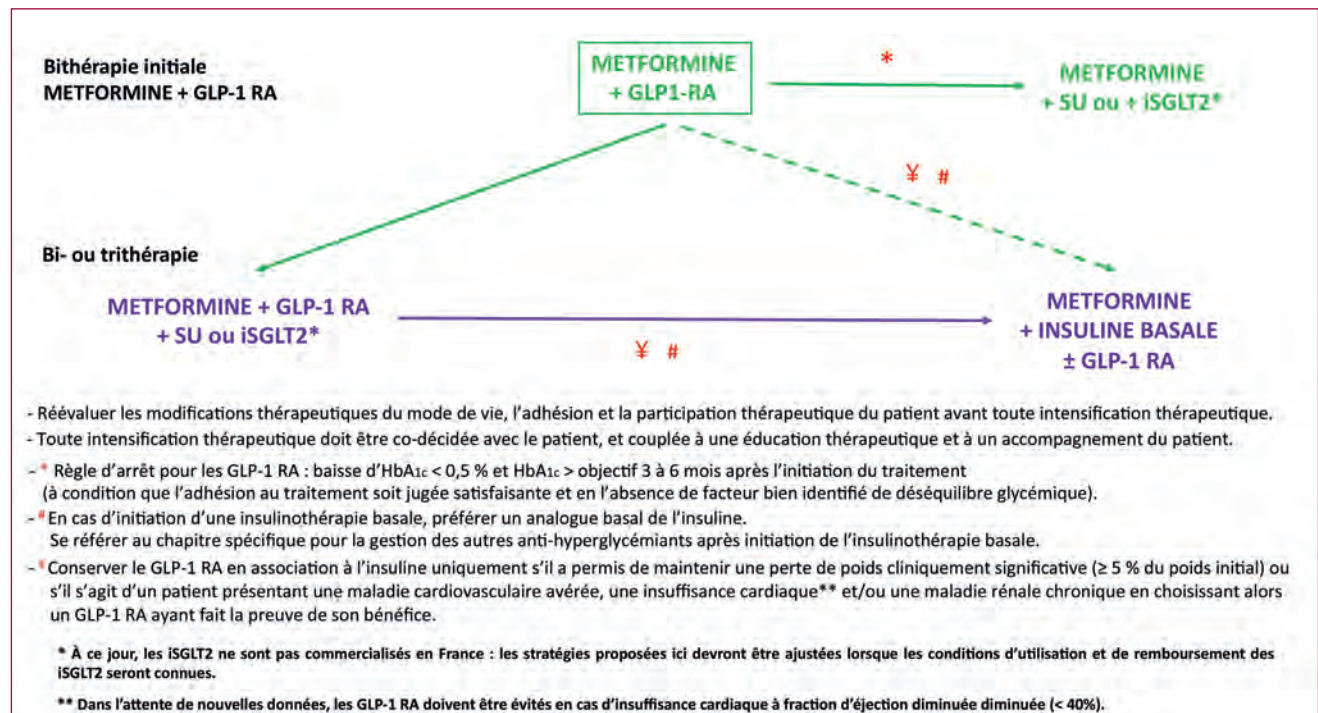


Figure 5. Stratégie thérapeutique si HbA<sub>1c</sub> > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + GLP-1 RA à dose optimale bien observée.

### E. Si $HbA_{1c} >$ objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + trithérapie orale incluant la metformine à dose optimale bien observée

#### Avis n° 14 - Objectif d' $HbA_{1c}$ non atteint sous trithérapie orale incluant la metformine (figure 6)

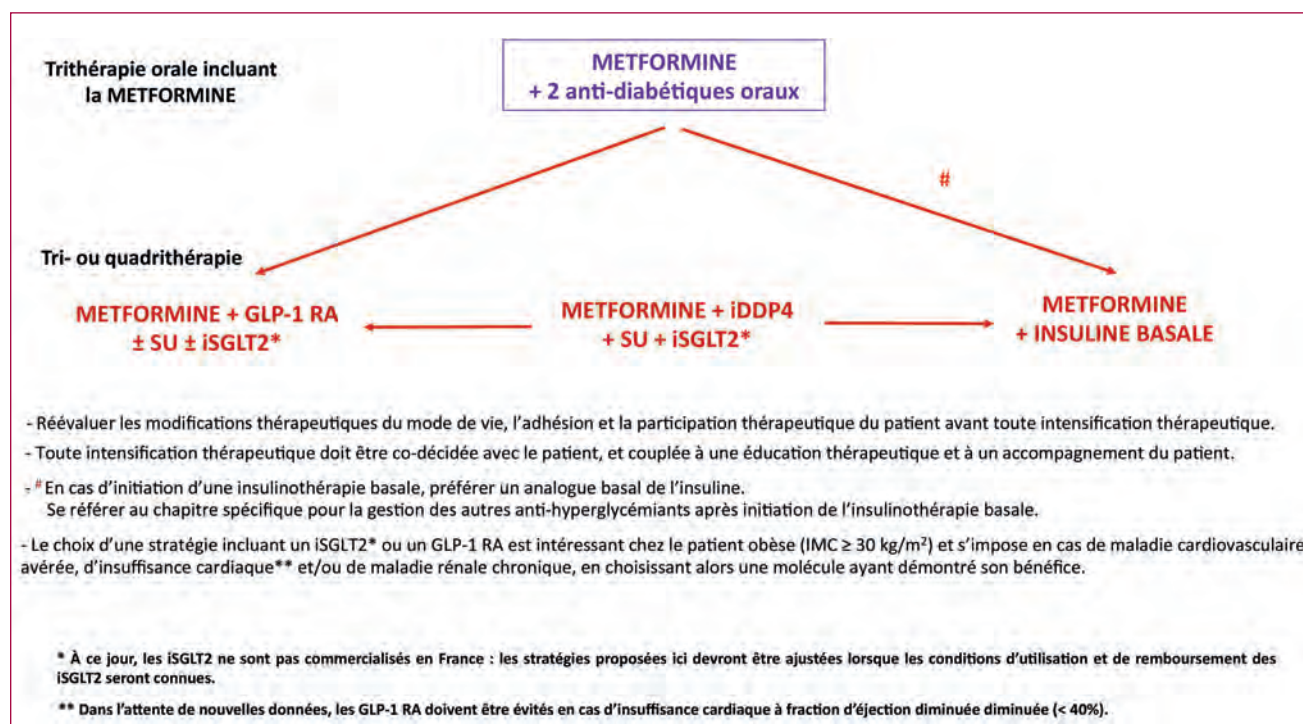
- Lorsque l'objectif d' $HbA_{1c}$  n'est pas atteint sous trithérapie orale incluant la metformine, le choix se fera entre :
  - une quadrithérapie orale (metformine + iDPP4 + iSGLT2\* + SU), ce qui permet de surseoir à un traitement injectable mais n'est validé par aucune étude de qualité ;
  - une association metformine + GLP-1 RA, en arrêtant toujours l'iDPP4 (sans objet avec un GLP-1 RA), et en arrêtant ou en conservant l'iSGLT2\* et/ou le SU (en baissant alors la posologie de ce dernier), quitte à les réintroduire secondairement si nécessaire ;
  - l'instauration d'une insulinothérapie basale, en maintenant au moins la metformine (cf. Avis n° 15, n° 16 et n° 17).

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les modalités d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

### F. Initiation d'une insulinothérapie basale

#### Avis n° 15 - Initiation d'une insulinothérapie basale

- Lors du passage à l'insuline, il est recommandé de commencer par une injection quotidienne d'insuline basale.
- La mise en route d'une insulinothérapie basale nécessite une phase de préparation (co-décision avec le patient), ainsi qu'une éducation thérapeutique du patient (et de son entourage).
- On pourra commencer par une injection quotidienne avec de petites doses – par exemple, 6 à 10 U par jour ou 0,1 à 0,2 U/kg par jour, à adapter en fonction du profil clinique du patient et du degré d'hyperglycémie. Il faudra mettre en place (ou renforcer) une auto-surveillance glycémique pour l'adaptation des doses d'insuline et la prévention des hypoglycémies. Dans la plupart des cas, pour obtenir une  $HbA_{1c} < 7\%$  (53 mmol/mol), il faudra viser une glycémie au réveil entre 0,80 g/L et 1,30 g/L et « titrer » l'insuline basale dans ce sens (par exemple : adaptation des doses d'insuline tous les 3 jours en fonction des glycémies au réveil, la dose pouvant être augmentée ou réduite de 1 ou 2 U).



**Figure 6.** Stratégie thérapeutique si  $HbA_{1c} >$  objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et trithérapie orale incluant la metformine, à dose maximale tolérée bien observée.

- L'objectif est d'autonomiser le patient (et/ou son entourage) par une démarche d'éducation thérapeutique. L'intervention d'un(e) infirmier(ère) à domicile peut être parfois nécessaire, transitoirement dans la mesure du possible, ou durablement, pour certains patients.
- L'initiation de l'insuline basale peut quasiment toujours être proposée en ambulatoire.
- Un suivi rapproché devra être proposé pour vérifier la bonne réalisation, l'efficacité et la tolérance de l'insulinothérapie, modifier le protocole d'adaptation des doses si nécessaire et adapter les traitements anti-hyperglycémiants associés.
- Le recours à un endocrinologue-diabétologue est souhaitable en cas de difficultés.

#### Avis n° 16 - Choix de l'insuline basale

- Lors de l'instauration d'une insuline basale, il est souhaitable de préférer un analogue lent de l'insuline à l'insuline *neutral protamine Hagedorn* (NPH), en raison d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique. Pour des raisons économiques, il est souhaitable de privilégier le produit dont le coût journalier de traitement est le plus faible, soit, à ce jour, un biosimilaire de la glargine U100.
- La pharmacocinétique des autres analogues lents de l'insuline (détémir, glargine U300, dégludec) les rend utiles dans un certain nombre de situations individuelles, en initiation ou en remplacement de la NPH ou de la glargine U100 (lorsque le risque hypoglycémique est préoccupant\*, pour la glargine U300 et la dégludec ; lorsque le profil glycémique du patient oriente vers une insuline d'action moins prolongée\*, pour la détémir), en tenant compte d'un coût journalier de traitement généralement plus élevé qu'avec un biosimilaire de la glargine U100. Le recours à un endocrinologue-diabétologue peut être utile dans ces cas-là.

\* Pour plus de détails, se référer à la version longue de la prise de position ([www.sfdiabete.org](http://www.sfdiabete.org)).

#### Avis n° 17 - Gestion des anti-hyperglycémiants lors de l'instauration d'une insuline basale

- Lors de l'instauration d'une insuline basale, il est souhaitable de maintenir la metformine et d'arrêter les autres médicaments anti-hyperglycémiants, soit d'emblée, soit préférentiellement après titration efficace de l'insuline basale (en diminuant la dose au préalable s'il s'agit d'un SU), quitte à les réintroduire secondairement si cela devient nécessaire.
- Il est recommandé de maintenir un traitement par iSGLT2\* ou GLP-1 RA si celui-ci a permis une perte de poids cliniquement significative ( $\geq 5\%$  du poids initial) et surtout en cas de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque\*\* et/ou de maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice (cf. Avis n° 25, n° 26 et n° 27).
- L'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable en cas de difficultés.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ( $< 40\%$ ) (cf. Avis n° 26).

### G. Si $HbA_{1c} >$ objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + metformine + insuline basale bien titrée et bien observée

#### Avis n° 18 - Objectif d' $HbA_{1c}$ non atteint sous insulinothérapie basale + metformine (figure 7)

- En cas de résultats insuffisants sous insulinothérapie basale + metformine ( $HbA_{1c} >$  objectif malgré des glycémies à jeun dans la cible ou  $HbA_{1c} >$  objectif et glycémie à jeun au-dessus de la cible malgré de fortes doses d'insuline basale), l'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable.
- À ce stade, l'ajout d'un autre traitement oral à l'insuline basale est une possibilité, mais elle est moins efficace que l'ajout d'un traitement injectable en termes de baisse d' $HbA_{1c}$ . Si cette option est choisie, il convient de privilégier l'ajout d'un iDPP4 ou d'un iSGLT2\* plutôt que l'ajout d'un SU ou du répaglinide pour limiter le risque hypoglycémique.
- Les deux autres options possibles sont :
  - l'ajout d'un GLP-1 RA ;

– la mise en œuvre d'une insulinothérapie intensifiée par multi-injections (une ou plusieurs injections préprandiales d'un analogue rapide de l'insuline associée(s) à une injection d'insuline basale plutôt que 2 ou 3 injections quotidiennes d'insuline pré-mélangées [« premix »], schéma moins flexible pour le patient et généralement pourvoyeur de plus d'hypoglycémies et de prise de poids), ou, secondairement, dans des situations bien précises, et toujours après avis d'un endocrinologue-diabétologue, par pompe à insuline.

Quelle que soit l'option choisie, et sauf apparition d'une contre-indication, il convient de conserver la metformine en association.

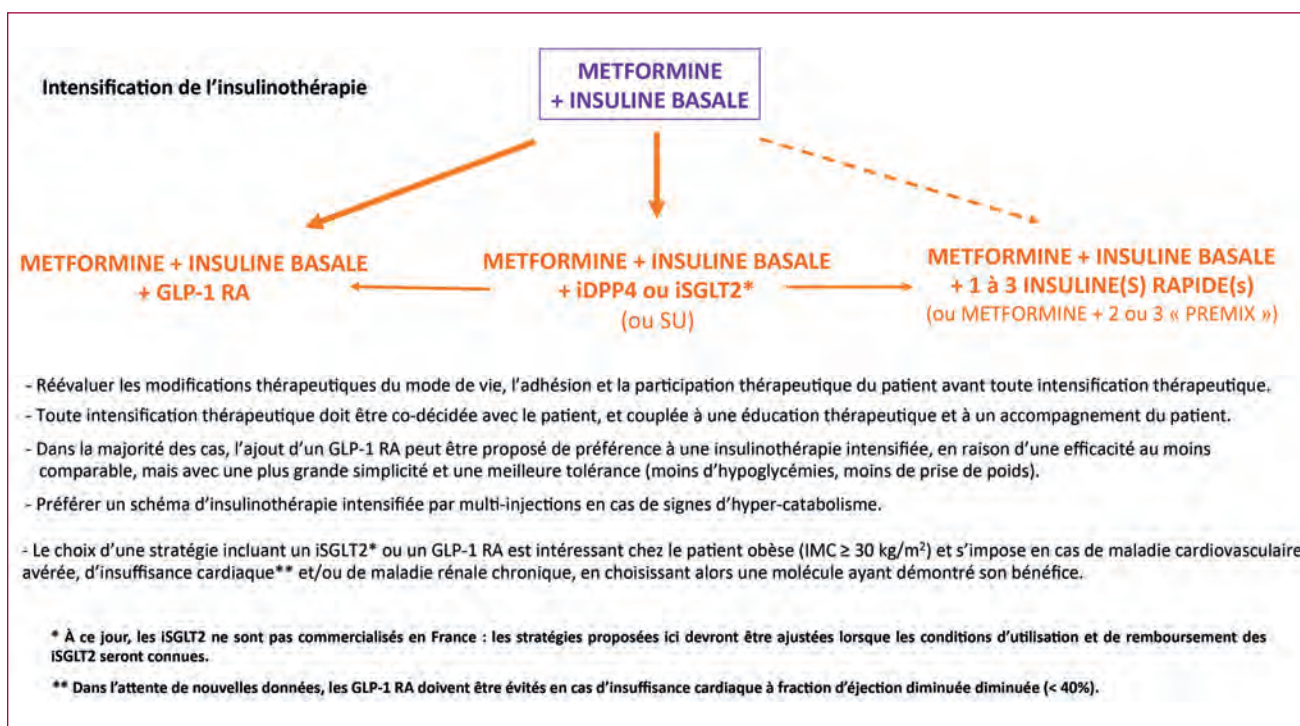
- Dans la majorité des cas, l'ajout d'un GLP-1 RA peut être proposé de préférence à une insulinothérapie intensifiée, en raison d'une efficacité au moins comparable, mais avec une plus grande simplicité, et une meilleure tolérance (moins d'hypoglycémies, moins de prise de poids). Cependant, le coût élevé de cette association thérapeutique doit amener à une réévaluation régulière de son efficacité et de sa tolérance, notamment

digestive. Une insulinothérapie intensifiée est parfois nécessaire d'emblée, en cas de déséquilibre glycémique majeur avec signes d'hyper-catabolisme ou de contre-indication ou d'intolérance aux GLP-1 RA. Cette insulinothérapie intensifiée sera aussi proposée secondairement, en cas d'échec d'une association insuline basale + GLP-1 RA. L'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable dans ces situations complexes.

- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2\* ou un GLP-1 RA est intéressant chez le patient obèse ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Ce choix s'impose chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque\*\* et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice (cf. Avis n° 25, n° 26 et n° 27).

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ( $< 40\%$ ) (cf. Avis n° 26).



**Figure 7.** Stratégie thérapeutique si  $HbA_{1c} >$  objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + metformine + insuline basale bien titrée bien observée.

## H. En cas d'intolérance avérée ou de contre-indication à la metformine

### Avis n° 19 - En cas d'intolérance avérée ou de contre-indication à la metformine

- En cas de contre-indication ou d'intolérance digestive avérée à la metformine, on proposera, si la fonction rénale le permet, un iDPP4\* ou un iSGLT2\*\* ou un inhibiteur de l'alpha-glucosidase (IAG) qui ont pour avantage de ne pas induire d'hypoglycémies, ni de prise de poids ; un SU ou le répaglinide, à faibles doses pour commencer, peuvent aussi être proposés, mais sont, pour leur part, associés à un risque d'hypoglycémie et de prise de poids.
- Lorsque l'objectif d'HbA<sub>1c</sub> n'est pas atteint sous cette monothérapie initiale, et compte tenu du périmètre de remboursement des différentes classes thérapeutiques en France, on pourra proposer les associations suivantes : SU + iDPP4 ou iSGLT2\*\* ou IAG ou GLP-1 RA ou insuline basale. D'autres associations sont envisageables avec les iSGLT2\*\*.
- En troisième ligne, lorsque l'objectif d'HbA<sub>1c</sub> n'est pas atteint sous bithérapie, il faudra recourir à une insulinothérapie (cf. Avis n° 15, n° 16 et n° 17).

\* À ce jour, les iDPP4 ne sont pas remboursés en France en monothérapie.

\*\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

- De manière générale, chez les patients diabétiques âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère. Ce risque hypoglycémique existe sous SU, glinide, et insuline ; il est plus important, avec ces médicaments, lorsque le taux d'HbA<sub>1c</sub> est inférieur à 7 % (53 mmol/mol), mais peut aussi survenir lorsque le taux d'HbA<sub>1c</sub> est plus élevé.
- Les personnes âgées dites « en bonne santé », autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante, peuvent bénéficier des mêmes cibles que les sujets plus jeunes, soit une HbA<sub>1c</sub> inférieure ou égale à 7 % (53 mmol/mol), en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline.
- Pour les personnes âgées dites « fragiles », on proposera une cible d'HbA<sub>1c</sub> inférieure ou égale à 8,5 % (69 mmol/mol), avec une limite inférieure à 7,5 % (58 mmol/mol) en cas de traitement par SU\*, glinide\*, ou insuline ; ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance du patient.
- Pour les personnes âgées dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire), les complications infectieuses et les hypoglycémies : des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/L et/ou une HbA<sub>1c</sub> inférieure à 9 % (75 mmol/mol) sont recommandées, avec une limite inférieure à 8 % (64 mmol/mol) pour l'HbA<sub>1c</sub> et 1,40 g/L pour les glycémies capillaires préprandiales en cas de traitement par SU\*, glinide\*, ou insuline.

\* Chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée », il est préférable d'éviter la prescription d'un SU ou d'un glinide.

## Partie 6. Populations particulières

### A. Patient âgé de plus de 75 ans

#### Avis n° 20 - Patient âgé de plus de 75 ans : objectifs glycémiques (tableau I)

- Une évaluation gériatrique soignée doit être réalisée, prenant en compte différents paramètres : degré d'autonomie, conditions de vie, état cognitif, fonction rénale, co-morbidités, état nutritionnel, espérance de vie...
- Une attitude thérapeutique trop peu exigeante chez les patients âgés « en bonne santé » et un traitement trop intensif chez des sujets âgés « fragiles » sont les deux écueils à éviter.



### Avis n° 21 - Patient âgé de plus de 75 ans : stratégie thérapeutique

- Plusieurs caractéristiques doivent être prises en compte dans la prise en charge du diabète de type 2 des personnes âgées : troubles cognitifs, altération de la fonction rénale, polymédication, dénutrition, risque élevé d'hypoglycémie et conséquences délétères de l'hyperglycémie...
- Les régimes restrictifs doivent être évités, et une activité physique adaptée sera conseillée.
- La metformine reste le traitement de première ligne chez le sujet âgé, sous réserve du respect de ses contre-indications (notamment rénales, voir Avis n° 24) et d'une vigilance accrue sur sa tolérance.
- Lorsque l'objectif d'HbA<sub>1c</sub> n'est pas atteint sous metformine, le choix se portera en priorité vers l'ajout d'un iDPP4.
- Lorsque l'objectif d'HbA<sub>1c</sub> n'est pas atteint sous association metformine + iDPP4 (voir Avis n° 10), il convient de privilégier chez ces patients l'instauration d'une insuline basale. La prescription d'un SU ou d'un glinide peut s'envisager chez certains sujets âgés « en bonne santé », mais le risque hypoglycémique induit par ces produits est plus sérieux dans cette population. Il est préférable d'éviter ces produits chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».
- Après 75 ans, l'utilisation des GLP-1 RA et des iSGLT2\* doit être réservée à une minorité de patients, idéalement après avis d'un endocrinologue-diabétologue, compte tenu de leur rapport bénéfices-risques incertain dans ce groupe de population. La perte de poids est très rarement un objectif prioritaire à cet âge et elle peut impacter négativement l'état nutritionnel. La protection cardio-rénale peut cependant constituer un argument en faveur de l'un ou l'autre de ces médicaments chez certains patients âgés (cf. Avis n° 25, n° 26 et n° 27).
- Lorsque les autres traitements anti-hyperglycémiant ne peuvent pas être utilisés ou en cas de déséquilibre aigu (par exemple, épisode infectieux) ou chronique, l'insulinothérapie est recommandée, avec recours éventuel à une tierce personne et surveillance accrue des glycémies capillaires.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

### B. Patient obèse avec IMC $\geq 35$ kg/m<sup>2</sup>

#### Avis n° 22 - Patient obèse avec IMC $\geq 35$ kg/m<sup>2</sup>

- Chez le patient diabétique de type 2 obèse avec IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, après la metformine, on privilégiera les classes thérapeutiques neutres sur le plan pondéral (iDPP4, IAG) ou capables d'induire une perte de poids (GLP-1 RA, iSGLT2\*).
- La chirurgie « métabolique » (*sleeve gastrectomy*, *bypass* « gastrique ») constitue une option thérapeutique à considérer chez les patients diabétiques de type 2 de moins de 65 ans avec un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, quelle que soit la qualité du contrôle glycémique, ou avec un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, surtout en cas de déséquilibre glycémique persistant malgré un traitement anti-hyperglycémiant bien conduit. Le rapport bénéfices/risques de la chirurgie métabolique chez les patients diabétiques de type 2 présentant un IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup>, mal équilibrés malgré un traitement anti-hyperglycémiant bien conduit, est en cours d'évaluation ; à ce jour, cette indication n'est pas validée par la HAS.
- Dans tous les cas, l'approche chirurgicale ne doit être considérée qu'après une évaluation préalable bien codifiée et une décision multidisciplinaire, impliquant le patient dûment informé. Elle ne doit être réalisée que dans des centres ayant l'expertise nécessaire, et requiert une surveillance post-opératoire régulière pour ajuster le traitement du diabète, éviter la survenue d'éventuelles carences nutritionnelles, et dépister d'éventuels troubles des conduites alimentaires.
- Le traitement anti-hyperglycémiant doit souvent être allégé, et parfois supprimé, dans les suites immédiates de l'intervention, en particulier pour éviter des hypoglycémies, quitte à le reprendre secondairement en fonction de l'évolution des glycémies.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

### C. Patient présentant une maladie rénale chronique/insuffisance rénale chronique

#### Avis n° 23 - Insuffisance rénale chronique (IRC) : objectifs glycémiques (tableau I)

- Chez les patients diabétiques de type 2 présentant une IRC modérée (DFG entre 30 et 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), on visera une HbA<sub>1c</sub> cible inférieure ou égale à 7 % (53 mmol/mol), en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline.
- Chez les patients diabétiques de type 2 présentant une IRC sévère (DFG entre 15 et 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ou terminale (DFG < 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), on visera une HbA<sub>1c</sub> cible inférieure ou égale à 8 % (64 mmol/mol), avec une limite inférieure de 7 % (53 mmol/l) en cas de traitement par glinide ou insuline (SU contre-indiqués), pour minimiser le risque hypoglycémique.
- Une coordination entre médecin généraliste, néphrologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée, en particulier chez les patients avec un DFG < 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### Avis n° 24 - Insuffisance rénale chronique (IRC) : gestion des anti-hyperglycémiques (tableau III)

- Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, car il existe un risque accru d'effets secondaires, notamment en ce qui concerne les hypoglycémies sous SU ou insuline. La posologie de ces traitements sera adaptée, tout comme celle d'autres agents anti-hyperglycémiques, comme la metformine (dose maximale 2 g/j pour un DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ; 1 g/j pour un DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), la vildagliptine (dose maximale 50 mg/j), la sitagliptine (dose maximale 50 mg/j si DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et la saxagliptine (dose maximale 2,5 mg\* si DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Parmi les GLP-1 RA, l'exénatide retard n'est pas recommandé chez les patients présentant un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Parmi les iSGLT2\*\*, la dapagliflozine\* n'est pas recommandée chez les patients présentant un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, tandis que la canagliflozine\*, l'empagliflozine\* et l'ertugliflozine\* ne doivent pas être initiées chez ces patients. Chez les patients dont le DFG passe de façon persistante sous le seuil de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, la dose de canagliflozine\* doit être ajustée ou maintenue à 100 mg/j, et celle de l'empagliflozine\* doit être ajustée ou maintenue à 10 mg/j. La canagliflozine\*, l'empagliflozine\* et l'ertugliflozine\* doivent être arrêtés si, de façon

| DFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) | 60-89 (IRC légère) | 30-44 et 45-59 (IRC modérée) | 15-29 (IRC sévère) | < 15 ou dialyse (IRC terminale) |
|----------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------------|
| <b>Insuline</b>                  | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Exénatide</b>                 | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Exénatide retard</b>          | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Liraglutide</b>               | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Dulaglutide</b>               | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Sémaglutide</b>               | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Sitagliptine</b>              | ■                  | ■                            | **                 | **                              |
| <b>Saxagliptine</b>              | ■                  | *                            | **                 | ■                               |
| <b>Vildagliptine</b>             | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Dapagliflozine</b>            | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Empagliflozine</b>            | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Canagliflozine</b>            | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Ertugliflozine</b>            | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Metformine</b>                | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Acarbose</b>                  | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Répaglinide</b>               | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Glimépiride</b>               | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |
| <b>Gliclazide</b>                | ■                  | ■                            | ■                  | ■                               |

■ Pas de réduction de la dose

■ Pas d'initiation si DFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, mais maintien possible jusqu'à 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, avec maintien ou réduction de la dose

■ Réduction de la dose

■ Non indiqué

\* Forme commercialisée en France uniquement en combinaison avec 1 g de metformine

\*\* Forme non commercialisée en France

Tableau III. Fonction rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiques.

persistante, le DFG est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les limites d'utilisation des iSGLT2\*, issues des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), sont liées à une moindre efficacité anti-hyperglycémique avec la baisse du DFG.

- Au stade d'IRC sévère (DFG 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), parmi les molécules commercialisées en France, seuls l'insuline, le répaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements), le liraglutide, le sémaglutide, le dulaglutide, la vildagliptine (à la dose de 50 mg/jour), peuvent être utilisés.
- Au stade d'IRC terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), parmi les molécules commercialisées en France, seuls l'insuline et le répaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements) et la vildagliptine (à la dose de 50 mg/jour), peuvent être utilisés.

\* En France, cette posologie de saxagliptine n'est disponible que dans une forme combinée avec 1 g de metformine.

\*\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

#### Avis n° 25 - Patients présentant une maladie rénale chronique : stratégie thérapeutique (figure 8)

- Chez les patients présentant une maladie rénale chronique, définie, indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du DFG estimé au-dessous de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> :
  - la metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications (réduction des doses pour un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; arrêt lorsque DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ;
  - le traitement de seconde ligne préférentiel sera un iSGLT2\* ayant apporté la preuve de son effet néphroprotecteur (à ce jour, empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine), sous réserve du respect de leurs contre-indications (pas d'initiation lorsque DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; arrêt lorsque DFG inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pour l'empagliflozine et la canagliflozine) ; la canagliflozine a montré un effet néphroprotecteur dans une étude menée spécifiquement chez des patients diabétiques de type 2 présentant une maladie rénale chronique (CREDESCO, *Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) ;

- en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux iSGLT2\*, la prescription d'un GLP-1 RA ayant démontré un bénéfice rénal doit être proposée (liraglutide, sémaglutide, dulaglutide, tous contre-indiqués en cas de DFG inférieur à 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ;
- dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un GLP-1 RA ou un iSGLT2\*, leur maintien doit être envisagé.
- Une coordination entre médecin généraliste, néphrologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

#### D. Patient présentant une insuffisance cardiaque

##### Avis n° 26 - Patient présentant une insuffisance cardiaque (figure 8)

- Chez un patient diabétique de type 2 présentant une insuffisance cardiaque :
  - la metformine reste indiquée en première intention s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque stable sans IRC sévère associée (DFG supérieur ou égal à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), mais doit être évitée en cas d'insuffisance cardiaque instable et/ou nécessitant une hospitalisation ;
  - si la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée, ou lorsqu'elle ne permet pas un contrôle glycémique suffisant, il faudra privilégier un iSGLT2\* ayant démontré un effet protecteur vis-à-vis des événements cliniques liés à l'insuffisance cardiaque (à ce jour, empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine) ; la dapagliflozine a montré un effet protecteur dans une étude menée spécifiquement chez des patients (diabétiques de type 2 ou non) présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (DAPA-HF, *Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes In Heart Failure*) ;
  - toutes les autres classes d'anti-hyperglycémiques disponibles sur le marché peuvent être utilisées, mais aucun médicament n'a montré, à ce jour, de bénéfice particulier sur les événements liés à l'insuffisance cardiaque ; néanmoins, une méta-analyse des essais de sécurité cardiovasculaire mené avec les GLP-1 RA retrouve un bénéfice modeste, mais significatif sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients à haut risque cardiovasculaire ;
  - ainsi, en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux iSGLT2\*, le choix se portera sur un GLP-1 RA ayant démontré sa sécurité d'emploi vis-à-vis des événements cliniques liés à l'insuffisance cardiaque (liraglutide, sémaglutide, dulaglutide) ;

toutefois, et dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40%), compte tenu de leur effet tachycardisant et du signal défavorable observé avec le liraglutide dans les études LIVE (*Liraglutide on left ventricular function in chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus*) et FIGHT (*Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment*) chez de tels patients ;

– parmi les iDPP4 commercialisés à ce jour en France, la sitagliptine doit être privilégiée compte tenu de sa sécurité démontrée vis-à-vis des événements liés à l'insuffisance cardiaque, alors que la saxagliptine doit être évitée du fait de l'augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque observé dans l'étude SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53*) ;

– les SU et glinides ne seront pas privilégiés, en raison du risque hypoglycémique.

• Une coordination entre généraliste, cardiologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

### E. Patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée (hors insuffisance cardiaque)

#### Avis n° 27 - Patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée : stratégie thérapeutique (figure 8)

- Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, c'est-à-dire avec un antécédent d'événement vasculaire significatif (IDM, accident vasculaire cérébral [AVC] ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...) ou une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50 % sur une coronaire, une carotide, ou une artère des membres inférieurs ; angor instable/ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel ; claudication intermittente avec index de pression systolique [IPS] inférieur à 0,9) :
  - la metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications ;

#### Patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

• Le terme « maladie cardiovasculaire avérée » se réfère à l'existence d'un antécédent d'événement cardiovasculaire significatif (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie), mais aussi à une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50 % dans un des grands territoires vasculaires ; angor instable ou ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel ; claudication intermittente avec index de pression systolique < 0,9).

• La maladie rénale chronique est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

##### Monothérapie

##### METFORMINE

##### Bithérapie initiale

METFORMINE  
+ agoniste des récepteurs du GLP-1\*\*  
(GLP-1 RA)

METFORMINE  
+ inhibiteur de SGLT2\*  
(iSGLT2) si DFG adéquat

- Metformine : dose maximale tolérée, et en l'absence de contre-indication (DFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; insuffisance cardiaque instable).
- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique.
- Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement du patient.
- Choisir une molécule ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal : liraglutide, dulaglutide, albiglutide (non commercialisé en France) ou sémaglutide (niveau de preuve plus faible) pour les GLP-1 RA\*\* ; empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine pour les iSGLT2\*.
- Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique, le choix d'un iSGLT2\* sera privilégié.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

\*\* Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40%).

**Figure 8.** Stratégie thérapeutique si HbA<sub>1c</sub> > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique.

– le traitement de seconde ligne sera un GLP-1 RA ou un iSGLT2\* ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire, aux doses utilisées dans les études ; à ce jour, il s'agit, pour les GLP-1 RA, du liraglutide, du dulaglutide et de l'albiglutide (non commercialisé en France), ainsi que du sémaglutide mais avec un niveau de preuve moins élevé et, pour les iSGLT2\*, de l'empagliflozine, de la canagliflozine et de la dapagliflozine\*\*. Le choix se portera sur l'une ou l'autre de ces classes lorsque le tableau clinique prédominant est celui d'une maladie athéromateuse, en tenant compte des préférences du patient et de la tolérance respective des molécules ; il se portera de façon préférentielle sur un iSGLT2\* en cas d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique associée, à condition que le DFG reste adéquat ;

– dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un GLP-1 RA ou un iSGLT2\*, leur maintien doit être envisagé ;

– s'il apparaît qu'un GLP-1 RA ou un iSGLT2\* n'est pas souhaitable (contre-indication, mauvaise tolérance, sujet âgé...), le recours à la sitagliptine est à privilégier car c'est le seul autre anti-hyperglycémiant oral commercialisé en France à avoir démontré sa sécurité cardiovasculaire *versus* placebo chez les patients diabétiques de type 2 présentant une maladie cardiovasculaire avérée, sans majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

– une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie, surtout d'hypoglycémie sévère, notamment lorsque le patient présente une atteinte cardiovasculaire considérée comme évoluée.

• En l'absence de maladie cardiovasculaire avérée, le dulaglutide et la dapagliflozine ont démontré un effet cardioprotecteur chez des patients présentant des facteurs de risque associés. Cependant, le nombre de ces sujets qu'il faut traiter pour éviter un événement est élevé, et l'efficacité d'une telle stratégie thérapeutique n'est pas démontrée.

• Une coordination entre médecin généraliste, cardiologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.

\*\* Pour la dapagliflozine, le bénéfice ne concerne pas le « MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) 3-points », mais un autre critère composite incluant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

## F. Patiente enceinte ou envisageant de l'être

### Avis n° 28 - Patiente enceinte ou envisageant de l'être

- Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'intérêt d'un bon contrôle glycémique avant et durant la grossesse afin d'améliorer le pronostic obstétrical. Une cible d'HbA<sub>1c</sub> si possible inférieure à 6,5 % est recommandée avant d'envisager la grossesse. Durant la grossesse, l'équilibre glycémique doit être évalué par des glycémies capillaires pluriquotidiennes. Des glycémies inférieures à 0,95 g/L à jeun et 1,20 g/L en postprandial à 2 heures et un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 6,5 %, sous réserve d'être atteints sans hypoglycémie sévère, sont recommandées.
- Les risques de complications maternelles et fœtales peuvent être réduits en optimisant le contrôle glycémique avant le début et tout au long de la grossesse. Idéalement, la femme enceinte diabétique doit être prise en charge avant la conception. Du fait de l'importance d'un contrôle glycémique optimal dès le début de la grossesse, les antidiabétiques oraux non foeto-toxiques\* ne doivent pas être interrompus avant la mise sous insuline et celle-ci doit être la plus précoce possible. Le schéma optimisé fait souvent appel à des schémas multi-injections comprenant de l'insuline rapide et de l'insuline lente ou intermédiaire\*\*. Les besoins nutritionnels de la femme enceinte diabétique sont les mêmes que pour la femme enceinte non diabétique.
- Il est recommandé de mettre en place un schéma insulinaire optimisé le plus précocement possible, afin d'atteindre et de respecter les objectifs glycémiques stricts. Une coordination étroite entre équipe gynécobstétricale, équipe endocrinologique et médecin généraliste est recommandée. Cette prise en charge doit débiter avant la conception.

\* Metformine et glibenclamide selon les données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).

\*\* Pour plus de détails sur les insulines pouvant être utilisées pendant la grossesse, se référer à la version longue de la prise de position ([www.sfdiabete.org](http://www.sfdiabete.org)).

## Partie 7. Place de l'auto-surveillance glycémique chez le patient diabétique de type 2

### Avis n° 29 - Auto-surveillance glycémique chez le patient diabétique de type 2

- L'auto-surveillance glycémique (ASG) doit s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient. Lors de la prescription d'un dispositif d'ASG, il est indispensable d'expliquer au patient et d'organiser avec lui cette auto-surveillance, de définir les moments, la fréquence, les objectifs, et les décisions à prendre en fonction des résultats. Les résultats recueillis serviront de support de discussion entre le patient et l'équipe soignante.
- L'ASG est recommandée chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline, afin d'adapter les doses d'insuline et de prévenir les hypoglycémies.
- La mesure continue du glucose interstitiel par méthode Flash (FGM) peut être utilisée chez les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie intensifiée (au moins 3 injections d'insuline par jour ou une pompe à insuline), afin d'adapter les doses d'insuline et de prévenir les hypoglycémies.
- L'ASG est recommandée pour les patientes enceintes ou envisageant de l'être.
- L'ASG peut être utile chez les patients diabétiques de type 2 traités par SU ou glinides afin de prévenir et de détecter d'éventuelles hypoglycémies.
- L'ASG peut être utile :
  - pour évaluer l'effet de modifications du style de vie ou des traitements ;
  - en cas de risque de déséquilibre aigu (infections, corticothérapie, interruption de traitement antidiabétique, etc.) ;
  - pour les patients avec un taux d'HbA<sub>1c</sub> > 8 % dans le cadre d'un ajustement thérapeutique, dont le passage à l'insuline ;
  - pour les patients dont l'HbA<sub>1c</sub> n'est pas interprétable (hémolyse, etc.)
- L'ASG n'est recommandée que si les résultats sont susceptibles d'entraîner une modification des mesures hygiéno-diététiques et/ou du traitement médicamenteux.
- La réalisation systématique de l'ASG, chez les patients sous antidiabétiques ne provoquant pas d'hypoglycémie, n'est pas recommandée.

## Partie 8. Dimension économique

### Avis n° 30 - Dimension économique

- La prise en compte des conséquences économiques collectives dans les recommandations en matière de traitements du diabète de type 2 est légitime, et ce, d'autant plus que cette pathologie chronique a une prévalence croissante. La règle éthique « du juste soin pour le patient au moindre coût pour la collectivité » nécessite une amélioration de la pertinence des actes et des prescriptions, ainsi que la recherche de l'efficience dans les organisations de soins.
- Les médicaments génériques et biosimilaires doivent être privilégiés pour des raisons de prix.
- En dehors du cas particulier des génériques et des biosimilaires, la dimension économique ne doit être prise en compte dans le choix d'un médicament que lorsque celui-ci présente un rapport bénéfices/risques au moins équivalent à celui du traitement de comparaison. En outre, au-delà du prix des produits, il convient de considérer le coût global induit par le traitement (par exemple : renforcement de l'ASG, survenue d'hypoglycémies, recours à un(e) infirmier(ère) à domicile...). Idéalement, il faudrait rapporter l'ensemble des coûts induits par les traitements à leur efficacité. Peu d'études ont été conduites en ce sens sur les traitements du diabète en France, et la validité des études publiées est incertaine. Par ailleurs, le manque de transparence sur les prix des traitements, ou encore l'absence de fixation d'un niveau de prix (iSGLT2\*), constituent des obstacles importants à l'intégration d'une dimension économique dans la décision.
- L'efficacité des iSGLT2\*, des iDPP4, des GLP-1 RA, et des analogues de l'insuline, doit être soigneusement réévaluée à intervalles réguliers, compte tenu de leurs coûts plus élevés que les molécules plus anciennes, mais aussi des bénéfices qui sont attendus de leur utilisation.
- Il importe, dans le futur, de mettre en place les conditions permettant une évaluation économique systématique des stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du diabète de type 2 et d'inciter à la conduite d'études en ce sens.

\* À ce jour, les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des iSGLT2 seront connues.