

# **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 Hanair, Alfred Penforis, André Scheen, pour la Société Francophone du Diabète*

## **Partie 1.**

**Traitement médicamenteux du diabète de type 2 :  
les connaissances évoluent, la prise de position de la SFD aussi**

## **Partie 2.**

**Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro et la macro-angiopathie**

- A. Etat des lieux**
- B. Communiqué de l'Académie Nationale de Médecine du 13 octobre 2015**
- C. Données publiées après 2016**

## **Partie 3.**

**Médecine fondée sur les preuves et décision médicale partagée**

- A. Médecine fondée sur les preuves (« evidence-based medicine »)**
- B. La pratique de la codécision ou la décision médicale partagée**
- C. Médecine personnalisée et approche centrée sur le patient**
- D. Cycle de décisions partagées avec le patient diabétique**

## **Partie 4.**

**Individualisation des objectifs glycémiques**

## **Partie 5.**

**Options thérapeutiques**

- A. Modifications thérapeutiques du mode de vie**
- B. Classes d'agents anti-hyperglycémiantes disponibles en France en 2019**
  - 1. Biguanides (metformine)**
  - 2. Sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurées)**
  - 3. Méglitinides (glinides)**
  - 4. Inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG)**
  - 5. Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 (iDPP4)**
  - 6. Agoniste des récepteurs du Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1 RA)**
  - 7. Insulines**
- C. Classes d'agents anti-hyperglycémiantes non disponibles en France en 2019**
  - 1. Thiazolidinediones (TZD)**
  - 2. Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)**

## Partie 6.

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

- A. *Rationnel pour une réévaluation systématique de la réponse thérapeutique*
- B. *Réévaluation de la réponse thérapeutique et règles d'arrêt des traitements (ou « stopping rules ») dans les recommandations nationales et internationales*

## Partie 7.

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

- A. *Au moment de la découverte du diabète*
- B. *Si HbA1c > objectif personnalisé malgré des modifications thérapeutiques du mode de vie*
- C. *Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée bien observée*
- D. *Si HbA1c > 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*
  - 3. *Après une bithérapie metformine + iSGLT2*
  - 4. *Après une bithérapie metformine + GLP-1 RA*
- E. *Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + trithérapie orale incluant la metformine à dose optimale bien observée*
- F. *Initiation de l'insulinothérapie basale*
- G. *Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie, metformine et insulinothérapie 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 8.

### Populations particulières

- A. *Patient âgé de plus de 75 ans*
- B. *Patient obèse avec IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>*
- C. *Patient présentant une maladie 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 9.

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

## Partie 10.

### Dimension économique

## Partie 11.

### Bibliographie

## **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 Penforis, André Scheen pour la Société Francophone du Diabète*

### **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), 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, présidente de la SFD), Pr Alfred Penforis (endocrinologue-diabétologue, Corbeil-Essonnes), Pr André Scheen (endocrinologue-diabétologue, Liège)

### **Coordination de la rédaction**

Pr Patrice Darmon (Marseille)

### **Composition du groupe de relecture**

Mme Carole Avril, Directrice Générale de la Fédération Française des Diabétiques  
Dr Eric Drahi, médecin généraliste (Saint-Jean-de-Braye)  
Pr Jean Doucet, interniste gériatre et diabétologue, Professeur de Thérapeutique (Rouen)  
Pr Serge Halimi, endocrinologue-diabétologue, Professeur Emérite 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 Sérusclat, endocrinologue-diabétologue (Vénissieux)  
Pr Charles Thivolet, endocrinologue-diabétologue (Lyon)

**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 Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, 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 Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Becton Dickinson, Jansen.
- Bernard Charbonnel déclare avoir reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences de la part des entreprises Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Servier, Boehringer Ingelheim, Janssen, 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, Astra-Zeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Coloplast, Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, HRA Pharma France, Insulet, Ipsen, Johnson & Johnson, Lifescan, Merck Sharpe & Dohme, 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, Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Bayer, Boehringer Ingelheim, Takeda, Bastide Médical, LVL Médical.
- Bruno Detournay est 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 Sharpe & Dohme, 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, Astra-Zeneca, BD, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly.
- André Grimaldi déclare avoir reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences de la part des entreprises Merck Sharp & Dohme, Abbott, Sanofi, Vitalaire, Eli Lilly, Amgen.
- 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 Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, 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 Bristol-Myers Squibb, Sanofi, Glaxo Smith Kline, Novartis, Novo Nordisk, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen Pharmaceutica, Intarcia, Metacure, Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Roche Diagnostic, Medtronic, Menarini Diagnostic, Abbott, Vitalaire, Dinno Santé, Orkyn.
- 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 Penfornis 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, Astra-Zeneca, Isis, Merck Sharp & Dohme, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly.
- 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 Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen Pharmaceutica, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.

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

- Carole Avril déclare ne pas avoir de lien 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 Novo Nordisk et Lilly, et des crédits pour une association de recherche clinique de la part des entreprises Novo Nordisk et Merck Serono.
- Eric Drahi déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (activité de conseil) de la part des entreprises Sanofi et Merck Serono.
- Serge Halimi déclare avoir reçu des honoraires pour conseils, conférences, déplacements et/ou hébergements à but professionnel de la part des entreprises AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Becton Dickinson (BD), Janssen, Eli Lilly, LifeScan, Merck Sharp & Dohme, Merck Sharp & Dohme Vaccins, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda.
- Anne Marie Magnier déclare ne pas avoir de lien 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 Novo Nordisk, Lilly, Merck Sharp & Dohme et Abbott.
- 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 Astra-Zeneca, Janssen, Mundipharma, Sanofi, Merck Sharp & Dohme, Eli Lilly, Novo Nordisk, Physiogenex, Amgen, Medtronic, Abbott, Diabnext, Vaiomer.

- Pierre Serusclat déclare avoir reçu des honoraires pour conseils, conférences, déplacements et/ou hébergements à but professionnel des entreprises Sanofi Aventis, Novartis, Novo Nordisk, Eli Lilly, Astra Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Roche Diagnostic, Medtronic, Abbott, Lifescan, Amgen.
- 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.

## Partie 1. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 : les connaissances évoluent, la prise de position de la SFD aussi

En octobre 2017, la Société Francophone du Diabète (SFD) publiait une prise de position sur le traitement de l'hyperglycémie du patient présentant un diabète de type 2 (DT2) (1). Deux ans plus tard, et comme elle s'y était engagée, la SFD publie une actualisation de cette prise de position à la lumière d'un corpus de nouvelles connaissances.

Il est bien démontré que l'objectif de prévenir ou retarder les complications chroniques du DT2 et de préserver la qualité de vie implique tout à la fois le contrôle de la glycémie et des autres facteurs de risque cardiovasculaire. Dans cette optique, les modifications du style de vie, l'éducation thérapeutique et l'implication du patient comme partenaire de sa prise en charge restent un socle incontournable du traitement du DT2. La prise en compte des déterminants individuels et des préférences des patients est devenue un aspect fondamental de l'individualisation des objectifs glycémiques et de la stratégie de traitement du DT2. Dans ce contexte, les données de la littérature accumulées depuis deux ans ont enrichi nos connaissances et modifié la façon d'envisager les choix thérapeutiques, non seulement dans une stratégie progressive d'associations thérapeutiques, mais aussi dans un choix des classes médicamenteuses adapté au contexte individuel du patient. Ainsi, il s'agit de prendre en compte non seulement l'objectif glycémique, le risque d'hypoglycémie et la maîtrise du poids, mais aussi le risque cardiovasculaire et rénal. Ce changement de focale est devenu possible grâce à l'accumulation de données nouvelles concernant, notamment, la classe des agonistes du récepteur du GLP-1 et celle des inhibiteurs de SGLT2. Même si celle-ci n'est pas encore disponible en France, il nous a paru indispensable, dans ce texte d'actualisation, de décrire la place de cette classe thérapeutique, commercialisée aujourd'hui dans plus de cent pays dans le monde et pour laquelle les données de la littérature permettent d'envisager un positionnement préférentiel chez de nombreux patients, comme cela est proposé depuis 2018 dans le consensus d'experts des sociétés européenne et américaine de diabétologie (consensus ADA-EASD) (2).

L'actualisation de la prise de position de la SFD a pour but d'aider dans leurs choix de stratégies thérapeutiques les médecins généralistes, au premier plan pour la prise en charge du DT2, et les endocrinologues-diabétologues, en prenant en compte la balance bénéfices-risques des traitements, les aspects médico-économiques et les préférences du patient. Cette prise de position ne peut cependant remplacer la responsabilité de chaque professionnel de santé dans ses choix thérapeutiques tenant compte de l'état de santé du patient. Pour cette mise à jour, le groupe de travail qui a rédigé le consensus de 2017 a été de nouveau sollicité. A l'instar des experts de l'ADA et de l'EASD en 2018 (2), et comme dans la version précédente de cette prise de position, le groupe de travail de la SFD a fait le choix de ne pas attribuer de grade aux préconisations, car si le niveau de preuve est indiscutable pour de rares points, il reste difficile à définir pour beaucoup d'autres. Il s'agit donc d'un consensus d'experts, dont nous espérons qu'il sera utile aux praticiens pour étayer leurs choix dans un domaine de plus en plus complexe, et qu'il permettra de contribuer au dialogue avec la Haute Autorité de Santé (HAS) dans la perspective d'une révision de ses recommandations de 2013 (3).

## Partie 2. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro et la macroangiopathie

### A. Etat des lieux

Les études cliniques disponibles permettent de fixer les repères suivants : l'hyperglycémie chronique - dont l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est le plus fidèle reflet - est la cause de la micro-angiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). Un critère intermédiaire peut être qualifié de critère de substitution s'il permet de prédire de manière fiable les événements corrélés, en sorte que sa mesure suffit à évaluer le bénéfice clinique escompté.

Si d'autres facteurs (âge, hypertension artérielle, conditions hémodynamiques locales...) et plusieurs marqueurs génétiques viennent moduler cette corrélation de causalité, l'équation statistique « 1 point d'HbA1c en plus ou en moins = 25 à 30% de complications de micro-angiopathie en plus ou en moins sur 5 à 10 ans » est retrouvée dans tous les types de diabète et justifie que l'HbA1c soit considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue des complications de micro-angiopathie. On sait aujourd'hui qu'un équilibre glycémique optimal pendant 5 ans ou plus permet de réduire le risque de complications rétinienne et rénales. A l'inverse, un équilibre médiocre prolongé comporte un risque de complications microvasculaires allant bien au-delà de la période de déséquilibre (« mémoire - ou héritage - glycémique ») (4). Il n'y a donc plus lieu de mener aujourd'hui de nouvelles études randomisées de grande ampleur en la matière. Rappelons toutefois ici que certaines complications microvasculaires (rétinopathie, neuropathie), une fois installées, peuvent être transitoirement aggravées par une correction trop rapide de l'équilibre glycémique (5).

Pour la macro-angiopathie (i.e. les complications d'athérosclérose), le rôle de l'hyperglycémie est suggéré par de très nombreuses études épidémiologiques. Cependant, le vieillissement, le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie ont un impact sans doute prépondérant sur la survenue de ces complications. Le rôle de l'hyperglycémie dans l'aggravation à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est établi mais sa responsabilité dans la survenue des AVC de même que dans celle des lacunes cérébrales est discutée et, en tout cas, est très inférieure à celle de l'hypertension artérielle associée au DT2 dans environ 70% des cas (6). L'hyperglycémie est aussi un marqueur de risque important d'insuffisance cardiaque (7). En revanche, il n'existe pas à ce jour d'étude ayant démontré, de façon indiscutable, qu'un contrôle optimal de la glycémie pouvait prévenir les complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. Seules les méta-analyses (8) montrent une réduction du risque de survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) non mortel de 15% pour une différence d'HbA1c de 1 point sur 5 à 10 ans. Il existe des preuves de bon niveau montrant que le bénéfice cardiovasculaire d'un équilibre glycémique optimal apparaît de longues années après l'intervention initiale et est proportionnel à l'exposition cumulée à l'hyperglycémie épargnée au patient (9) ; cela justifie de prendre en considération l'espérance de vie du patient, qui, trop courte, obérerait tout bénéfice cardiovasculaire du contrôle intensif. En miroir, l'effet délétère du mauvais équilibre glycémique se prolonge pendant plus de 10 ans après le retour à un équilibre glycémique satisfaisant (« mémoire (ou héritage) glycémique ») (10-12). Une nouvelle étude randomisée de grande envergure sur le sujet semble difficilement envisageable. Il faut rappeler ici que, pour être éthiques, les études modernes évaluant le bénéfice d'un contrôle intensif de la glycémie doivent comporter une

prise en charge optimale des autres facteurs de risque cardiovasculaire (arrêt du tabac, statine, antiagrégant plaquettaire, bloqueurs du système rénine-angiotensine...) (13). La réponse définitive ne pourrait donc probablement venir que de l'analyse de bases de données à grande échelle (*big data*). Dans l'attente de ces études, l'HbA1c ne peut pas être considérée à ce jour comme un critère de substitution acceptable en matière de risque cardiovasculaire ischémique ou d'insuffisance cardiaque (14).

## **B. Communiqué de l'Académie Nationale de Médecine du 13 octobre 2015**

La remise en cause du bénéfice de l'équilibre glycémique pour les patients diabétiques de type 2 a amené, en 2015, l'Académie Nationale de Médecine à publier une mise au point que le groupe de travail juge essentiel de rappeler dans cette prise de position.

*Un communiqué exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 13 octobre 2015, a adopté le texte de ce rapport avec 64 voix pour, 4 voix contre et 10 abstentions.*

**« Les complications du diabète de type 2 exigent une prévention multifactorielle qui passe obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique [Claude JAFFIOL, Pierre GODEAU (Rapporteurs), au nom de la commission XVI (Médecine générale et exercice médical libéral)]**

*Certains auteurs ont récemment remis en cause l'intérêt de contrôler l'équilibre glycémique des personnes diabétiques de type 2 (15) tout en contestant l'efficacité des traitements hypoglycémisants par rapport à leurs risques potentiels (16). Cette prise de position est essentiellement fondée sur des publications (17-19) qui n'ont pu mettre en évidence un bénéfice cardiovasculaire significatif chez des patients soumis à un traitement intensif par rapport à une approche conventionnelle. Toutefois, ces études ont été conduites sur une courte durée de temps et sur des populations hétérogènes présentant déjà des complications vasculaires, ce qui conduit à faire des réserves sur l'interprétation de leurs résultats (20). À l'opposé, d'autres travaux, menés sur un temps d'observation prolongé (15) ou mis en œuvre chez des sujets plus jeunes (21-22), confirment le bénéfice d'une réduction de l'hyperglycémie sur le risque micro- mais aussi macro-angiopathique, avec une diminution de la mortalité après 10 ans de suivi (11). L'intérêt d'une intervention optimale sur le niveau glycémique dans la prévention des complications cardiovasculaires est, en outre, pleinement attesté par les résultats de l'étude EDIC suivant celle du DCCT au cours du diabète de type 1 (10).*

*En se fondant sur les plus récentes données de la littérature et sur cinquante années de pratique qui ont considérablement amélioré le pronostic des patients diabétiques, on est en droit d'affirmer que :*

*1. L'optimisation glycémique réduit les complications micro-angiopathiques dans toutes les variétés de diabète (23-24). La preuve est parfois moins évidente pour les complications macro-vasculaires lorsqu'il s'agit de sujets déjà porteurs de lésions chronicisées peu sensibles à la réduction de l'hyperglycémie. En revanche, le bénéfice devient significatif chez les patients diabétiques non ou peu compliqués, précocement traités, suivis sur une longue période (11)*

2. la prise en charge des autres facteurs de risque est indispensable mais ne doit pas occulter l'importance de traiter parallèlement l'hyperglycémie. En effet, les essais prospectifs montrent l'efficacité de ces mesures conjointes sur la survenue des événements cardiovasculaires (10-13, 21-24).

3. l'HbA1c reste un indicateur fiable du déséquilibre glycémique (25). Son niveau cible doit être personnalisé afin d'adapter l'intensification thérapeutique aux besoins individualisés de chaque personne diabétique (26).

4. la large panoplie de médicaments hypoglycémisants permet de personnaliser la conduite thérapeutique (26) en optimisant le rapport bénéfices/risques, avec, notamment, une diminution du risque d'accidents hypoglycémiques et de prise pondérale avec les nouveaux médicaments.

*Mettre en doute l'intérêt des traitements hypoglycémisants pour prévenir les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 conduit à ignorer les remarquables progrès obtenus dans la prise en charge multifactorielle de cette affection. Par ailleurs, ne prendre en compte que le risque cardiovasculaire tend à ignorer les autres complications, oculaires, rénales et neurologiques, où le contrôle glycémique joue un rôle préventif capital. Cette attitude ne peut que porter un préjudice grave aux patients qui seraient tentés de négliger les conseils thérapeutiques fondés sur des bases solides et sur des années d'expérience. »*

*Ce communiqué a été rédigé avec l'appui de la Société Francophone du Diabète (SFD), du Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques et de l'Association Française des Diabétiques.*

### **C. Données publiées après 2016**

Depuis la publication du communiqué de l'Académie Nationale de Médecine, de nouvelles données issues du suivi observationnel au long cours des patients inclus dans deux grands essais d'intervention comparant contrôle intensif et contrôle conventionnel de la glycémie ont été publiées. Dans le diabète de type 1, le suivi à 30 ans des patients du DCCT/EDIC montre une diminution de 30% des événements cardiovasculaires majeurs (27) et de 33% de la mortalité totale (28) parmi les patients initialement randomisés dans le groupe traitement intensif du diabète. Dans le DT2, le suivi à 9 ans des patients de l'étude ACCORD (ACCORDION) montre un risque comparable d'événements cardiovasculaires parmi les patients initialement randomisés dans le groupe contrôle intensif ou contrôle conventionnel de la glycémie, et la persistance d'un sur-risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients issus du groupe contrôle glycémique intensif (29). Dans le DT2, le suivi observationnel des patients de l'étude VADT a permis de montrer une réduction modeste, mais significative, du risque d'événements cardiovasculaires à 10 ans chez les patients initialement randomisés dans le groupe contrôle intensif de la glycémie, mais ce bénéfice disparaît après 5 ans de suivi supplémentaire alors que les valeurs moyennes d'HbA1c des patients des deux groupes se sont rejointes depuis longtemps : le bénéfice attendu d'un contrôle glycémique strict ne pourrait donc dépasser largement la période durant laquelle est constatée une différence d'HbA1c. La notion de « mémoire (ou héritage) glycémique » doit donc être nuancée. Si héritage il y a, il n'est pas éternel et peut être rapidement dilapidé si l'équilibre glycémique se

détérioré (30).

Le tableau ci-dessous résume de façon schématique les principaux résultats des grandes études d'intervention comparant l'effet d'un contrôle plus ou moins intensif de la glycémie sur les complications micro-vasculaires, les événements cardiovasculaires ainsi que sur la mortalité, au terme de la période active de l'étude et à l'issue de la période de suivi observationnel au long terme (la colonne de gauche indique le nom de l'étude et l'HbA1c moyenne obtenue à la fin de la période active de l'étude dans le groupe « contrôle intensif » versus « contrôle conventionnel ») (10-12, 17-19, 27-32).

**Contrôle glycémique optimal : bénéfices et risques dans les grands essais d'intervention**

	Complications microvasculaires		Evénements cardiovasculaires		Mortalité	
DCCT / EDIC (7,2 vs 9,1%) DT1						
UKPDS (7,0 vs 7,9%) DT2						
ACCORD(ION) (6,4 vs 7,5%) DT2		?				 mortalité cardiovasculaire
ADVANCE (ON) (6,3 vs 7,0%) DT2						
VADT (6,9 vs 8,4%) DT2		?		10 ans 15 ans		



Effet favorable du contrôle glycémique optimal



Effet neutre du contrôle glycémique optimal



Effet défavorable du contrôle glycémique optimal



Période active de l'étude



Suivi observationnel de l'étude

## 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.

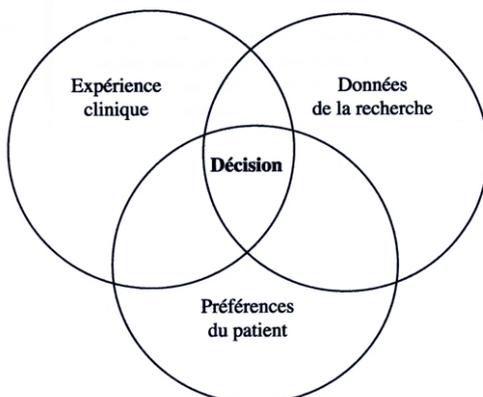
Le bénéfice d'un équilibre glycémique optimal sur les complications micro-vasculaires, notamment rétiniennes et rénales, est largement démontré. Ce bénéfice existe également pour les complications macro-vasculaires (notamment les infarctus du myocarde), mais ne devient significatif qu'après un temps 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 (HbA1c) peut être considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue des complications micro-vasculaires du diabète, mais pas pour celle des complications macro-vasculaires.

### Partie 3. Médecine fondée sur les preuves et décision médicale partagée

Pour chaque patient, avant de fixer un objectif cible d'HbA1c, comme à chacune des étapes de l'escalade thérapeutique liée à l'évolution de la maladie, on doit distinguer : **1. ce que disent les études ; 2. ce que pense le clinicien ; 3. ce que choisit le patient**, sachant que, comme dans toutes les maladies chroniques, l'un des problèmes majeurs du traitement est l'adhésion thérapeutique du patient - que l'on évalue communément, et sans doute de façon imparfaite, par l'observance, c'est-à-dire par l'adéquation entre ce qui est prescrit et ce qui est fait par le patient. La pratique de la décision médicale partagée est une condition de l'amélioration de la participation et l'adhésion thérapeutique du patient. Les trois composantes incontournables des décisions cliniques sont résumées dans la figure suivante.

*Les trois composantes des décisions cliniques (d'après Chris A Dolloghan, 2007)*



## A. Médecine fondée sur les preuves (« *evidence-based medicine* »)

La médecine fondée sur les preuves (*evidence-based medicine*, EBM) a été conceptualisée et développée dans les années 1980 par David Sackett et ses collaborateurs dans le département d'épidémiologie et de bio-statistiques de l'université McMaster à Hamilton (Ontario, Canada). Selon ses pères, l'EBM était une démarche visant à fonder les décisions médicales personnalisées pour chaque patient, sur le trépied suivant :

1. les meilleures données cliniques externes issues de la recherche permettant de graduer le niveau de preuve. « *L'evidence-based medicine ne se limite pas aux études randomisées et aux méta-analyses mais conduit à rechercher le meilleur niveau de preuve pour répondre à chaque question clinique* ». Les études menées en « vie réelle », de plus en plus nombreuses, ont l'avantage de porter sur des effectifs souvent bien plus importants et surtout bien plus représentatifs des patients vus en pratique médicale quotidienne que ceux inclus dans les essais randomisés contrôlés, mais leur portée peut être limitée par le poids plus ou moins important de facteurs confondants. Ces études observationnelles permettent de confirmer et d'étendre les conclusions des essais randomisés lorsque ceux-ci sont disponibles. Quand une étude en « vie réelle » présente une conclusion contraire à celle de l'étude randomisée, c'est cette dernière qui prime ; néanmoins, la discordance de résultats entre essai randomisé contrôlé et étude en « vie réelle » soulève des hypothèses pouvant justifier la réalisation de nouveaux travaux de recherche. Les études de « vie réelle » présentent aussi l'intérêt de faire émerger d'éventuels signaux de sécurité.
2. l'expertise du clinicien reposant sur son expérience et son jugement ;
3. la prise en compte de la situation spécifique du patient (âge, stade évolutif de la maladie, comorbidités), de ses conditions psycho-socio-culturelles, de ses choix de vie et de ses préférences.

David Sackett insistait : « *Les bons docteurs utilisent à la fois leur expertise clinique personnelle et les meilleures preuves externes disponibles et jamais l'un sans l'autre* », et mettait en garde : « *Sans l'expertise clinique, la pratique risque de tomber sous la tyrannie de la preuve, puisque même les plus excellentes preuves externes peuvent être inapplicables ou inappropriées au patient spécifique dont nous avons la charge. Inversement, sans les meilleures preuves scientifiques, la pratique risque de devenir rapidement obsolète au détriment du patient* ». Cette mise en garde n'a guère été entendue par certains estimant que le médecin devait devenir un ingénieur ou un technicien censé appliquer des recommandations transformées en recettes. « *Evidence-based medicine is not 'cookbook' medicine* » disait David Sackett.

Cette conception de l'EBM reposant sur un trépied (les preuves scientifiques, l'expertise expérientielle du clinicien, le choix du patient) a plusieurs conséquences pratiques :

1. Les recommandations sont une aide à la décision et non des normes opposables. Elles sont un repère. Elles permettent au praticien de se positionner et, si besoin, de justifier son écart par rapport à une moyenne statistique.
2. Les recommandations synthétisent les données scientifiques à un instant donné. Elles sont donc appelées à être très rapidement dépassées, au moins sur certains points. Elles doivent donc être en permanence actualisées (au minimum tous les deux ans).

3. L'observance est un problème majeur du suivi des maladies chroniques. Bien qu'elle ne soit pas toujours simple à définir et donc à évaluer, on estime que l'observance est en moyenne inférieure à 50%, variant d'une étude à l'autre entre 30 et 80%. En pratique clinique (et contrairement aux études de recherche suivant un protocole prédéfini), l'observance n'a de pertinence que si le traitement a été personnalisé et si la prescription résulte d'une décision partagée entre le médecin et le patient (adhésion thérapeutique) - on parle alors plutôt d'auto-observance.
4. L'inertie médicale constitue un autre problème important dans le suivi des maladies chroniques, particulièrement pour les maladies évolutives nécessitant au fil des ans de nombreuses modifications thérapeutiques, comme c'est le cas pour le DT2. Tout changement ou intensification thérapeutique suppose préalablement une évaluation avec le patient de ses difficultés à suivre l'ensemble du traitement (mesures hygiéno-diététiques et médicaments). Là encore, cette décision doit être partagée avec le patient. On ne saurait donc fixer de délai nécessaire à sa mise en œuvre. C'est le retard du praticien à en parler avec le malade qui représente à proprement parler l'inertie médicale à combattre (33).

## **B. La pratique de la codécision ou la décision médicale partagée**

L'approche centrée sur le patient, telle que maintenant préconisée dans toutes les recommandations nationales (1, 3) et internationales (2, 34-36) repose sur un modèle de décision médicale, appelé « décision médicale partagée », qui décrit deux étapes clés de la relation entre un professionnel de santé et un patient que sont l'échange d'informations et la délibération en vue d'une prise de décision acceptée d'un commun accord concernant la santé individuelle d'un patient (37).

Lorsqu'une décision relative à la santé individuelle d'un patient doit être prise, les expressions « décision médicale partagée », « prise de décision partagée » ou « processus partagé de décision », traduites de l'anglais « *shared decision making* », décrivent un processus au cours duquel :

- le professionnel de santé et le patient partagent de manière bilatérale une information médicale, notamment les éléments de preuve scientifique ;
- le patient reçoit le soutien nécessaire pour envisager les différentes options possibles et exprimer ses préférences. Ces options peuvent être du domaine de la prévention, du diagnostic ou du traitement, et comprennent également l'option de ne pas agir ;
- un choix éclairé entre les différentes options est effectué par le patient guidé par les professionnels de santé.

Les résultats d'une large revue publiée en 2017 permettent d'affirmer avec un bon niveau de preuves que la décision médicale partagée améliore l'implication du patient dans sa prise en charge, ses connaissances sur la maladie et les traitements, ainsi que sa perception des bénéfices et des risques encourus (38). En 2018, le Diabète LAB de la Fédération Française des Diabétiques a réalisé un document à partir de deux études sociologiques sur l'expérience patient des traitements médicamenteux (Annexe 1).

Appliquée au domaine du traitement du DT2, cette approche décisionnelle comprend schématiquement plusieurs étapes, toujours dans le respect des choix du patient :

- expliciter et définir avec le patient l'objectif d'HbA1c ;
- se mettre d'accord avec le patient sur la nécessité d'améliorer l'équilibre du diabète lorsque l'HbA1c est au-dessus de l'objectif, dans le but de réduire le risque d'apparition ou d'aggravation des complications liées à l'hyperglycémie chronique ;
- éliminer les options thérapeutiques contre-indiquées à partir des caractéristiques clinico-biologiques du patient (par exemple, en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC)) (attitude d'expertise) ;
- présenter les avantages et les inconvénients des options thérapeutiques possibles, de nature à améliorer l'équilibre glycémique du patient (attitude d'expertise) ; des outils d'aide à la décision ont été développés afin d'aider le médecin et le patient à s'approprier avantages et inconvénients de chacune des options thérapeutiques (incluant le renforcement de la diététique et/ou de l'activité physique) ;
- favoriser l'expression et la réflexion du patient sur ses préférences en fonction des bénéfices, des risques et des contraintes qui ont de la valeur, de l'importance pour lui, de son degré de certitude vis-à-vis de ses préférences et de ses priorités de vie (attitude centrée sur le patient) ;
- guider le patient afin qu'il hiérarchise les options disponibles (attitude centrée sur le patient) ;
- choisir une (ou plusieurs) option(s) acceptée(s) mutuellement par le médecin et le patient (une option peut être de différer la décision à la prochaine consultation, le temps que le patient réfléchisse, en discute avec ses proches, avec d'autres patients...) ;
- se mettre d'accord avec le patient sur l'étape (ou les étapes) suivante(s) (par exemple, nouveau dosage de l'HbA1c 3 mois plus tard et date du rendez-vous suivant) pour mise en œuvre et/ou évaluation de la tolérance et de l'efficacité de l'option choisie.

### **C. Médecine personnalisée et approche centrée sur le patient**

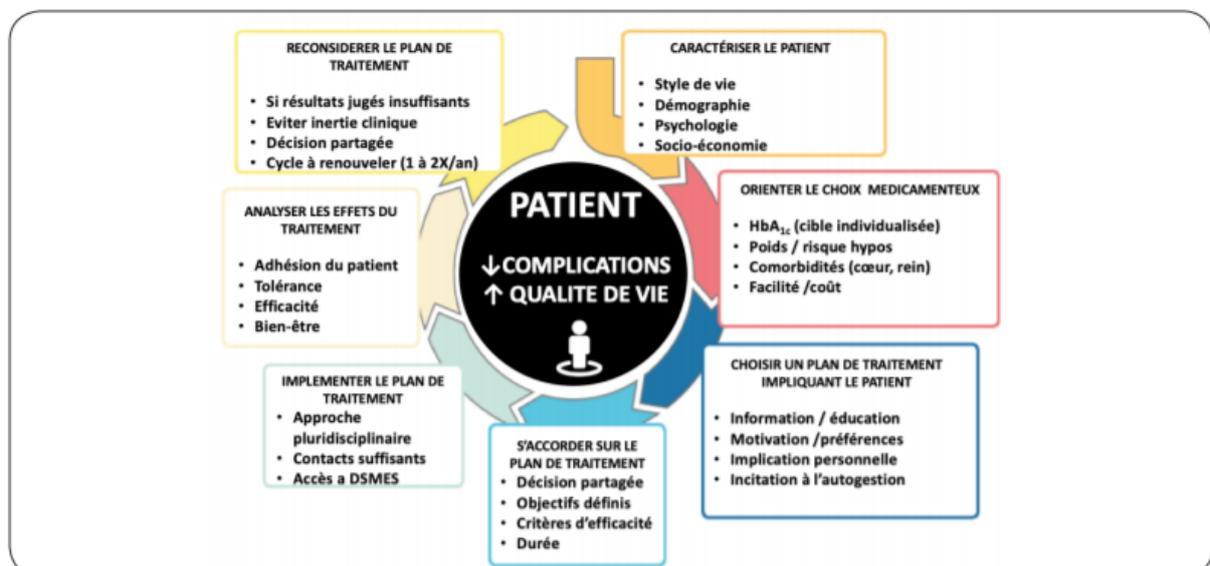
Il nous semble exister une confusion dans la compréhension de ces deux concepts. Le concept de « médecine personnalisée » est souvent associé au développement des thérapies ciblées, notamment dans le domaine du traitement du cancer. Appliquée au traitement de l'hyperglycémie du DT2, cette simplification consiste au choix du traitement antidiabétique par le médecin selon les caractéristiques phénotypiques du patient et de son diabète (âge, ancienneté du diabète, indice de masse corporelle, comorbidités, HbA1c, bilan lipidique...). C'est l'occasion ici de dire qu'il n'existe à ce jour aucune caractéristique clinique, biologique ou génétique « courante » capable de prédire individuellement l'efficacité ou l'inefficacité d'un traitement particulier, contrairement à ce qui se développe en cancérologie, par exemple (développement des thérapies ciblées) (39).

En réalité, il s'agit d'une simplification, car la médecine personnalisée, stricto sensu, fait référence à une stratégie qui prend en compte l'ensemble des dimensions de la personne (biologique mais aussi socio-culturelle et psychologique). A ce titre, elle tient également

compte de son environnement, de son vécu, et englobe la coordination des soins entre ville et hôpital et le suivi du patient à la sortie de l'hôpital. La médecine personnalisée n'est pas une médecine de la personne, ce qui la différencie de l'approche centrée sur le patient telle que définie plus haut. Ces deux concepts ne s'opposent pas, mais sont complémentaires et tous deux indispensables.

#### D. Cycle de décisions partagées avec le patient diabétique

Le consensus de l'ADA-EASD 2018 (2) insiste sur l'intérêt d'un véritable cycle de décisions partagées entre le personnel de santé (médecins et paramédicaux) et la personne diabétique. Ce cycle est important à toutes les étapes pour améliorer la compréhension de la maladie, des objectifs thérapeutiques et des moyens pour y parvenir. La première étape consiste à établir les grands principes de la prise en charge et de choisir, de commun accord, la meilleure stratégie qui permettra de garantir au mieux l'adhésion au traitement et sa persistance dans le temps, en tenant compte des caractéristiques du patient, de ses préférences et de diverses conditions matérielles (accessibilité, coût...). La deuxième étape est de fixer ensemble les principaux objectifs : outre individualisés, ceux-ci doivent être spécifiés, mesurables, réalistes (accessibles) et établis dans le temps. La troisième étape est de vérifier avec le patient, au moment opportun, si les objectifs préalablement fixés sont réalisés et, si ce n'est pas le cas, d'essayer de comprendre les raisons de l'échec éventuel en facilitant l'expression du patient sur son vécu et ses représentations de la maladie et du traitement. La quatrième et dernière étape est de revoir, si nécessaire, le plan de traitement en se fixant de nouveaux objectifs et en décidant, à nouveau ensemble, des changements thérapeutiques qui pourraient aider le patient à les atteindre. Ce cycle de décision doit, idéalement, être répété régulièrement, au moins une à deux fois par an, de façon à limiter le risque d'inertie thérapeutique. La figure ci-dessous, adaptée du consensus ADA-EASD (2), résume ce cycle de décisions partagées visant à optimiser la prise en charge du patient diabétique.



## 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 4. Individualisation des objectifs glycémiques

Les objectifs d'HbA1c ne sont qu'un élément de l'objectif de prise en charge clinique globale du patient, fonction de son âge, de son espérance de vie, de l'ancienneté de son diabète, et des complications ou comorbidités associées, notamment cardiovasculaires et rénales. Ils dépendent du rapport bénéfices/risques des différents médicaments antidiabétiques, en particulier du risque hypoglycémique et de leur sécurité cardiovasculaire. Ils doivent être individualisés et co-décidés avec le patient. Le consensus des experts de l'ADA (*American Diabetes Association*) et de l'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), publié en 2018, décrit un cycle de décision de prise en charge du DT2 centré sur le patient impliqué dans les choix thérapeutiques et bénéficiant d'une éducation thérapeutique (2). De fait, tout objectif doit être le reflet d'un accord entre le patient et le clinicien. Un concept important lié à cette notion est que la facilité avec laquelle on atteint une cible plus stricte modifie les décisions thérapeutiques ; de façon logique, les cibles les plus basses sont à privilégier si on les obtient avec des stratégies thérapeutiques moins complexes et pas ou peu d'effets indésirables, et, si possible, à moindre coût.

Sur le sujet des valeurs cibles d'HbA1c, le groupe de travail de la SFD a choisi, dans cette actualisation 2019, de modifier une partie des préconisations que la HAS (Haute Autorité de Santé) avait émises en 2013 et que l'on retrouvait dans leur quasi-intégralité dans la prise de position de la SFD en 2017. Les objectifs d'HbA1c individualisés sont détaillés ci-dessous et résumés dans le Tableau 1. Il ne s'agit, bien sûr, que de repères, à moduler en fonction du profil singulier du patient et dans le cadre de la décision médicale partagée.

**L'objectif cible d'HbA1c pour la plupart des patients diabétiques de type 2 est un taux  $\leq$  7%.**

- Pour la plupart des patients indemnes de comorbidités sévères
- Pour les patients âgés en « bonne santé »
- Pour les patients en insuffisance rénale chronique (IRC) légère ou modérée

**Cependant l'objectif peut être différent chez certains patients :**

- **HbA1c cible  $\leq$  6,5%**
  - Pour les patients dont le diabète est nouvellement diagnostiqué, et dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, sous réserve que cette cible soit atteinte 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.
  - Pour les femmes enceintes ou envisageant de l'être (glycémies capillaires pré-prandiales  $<$  0,95 g/l, post-prandiales 2 heures  $<$  1,20 g/l)
- **HbA1c cible  $\leq$  8% (sans aller au-dessous de 7% en cas de traitement par sulfamide, glinide ou insuline)**
  - Pour les patients une espérance de vie limitée ( $<$  5 ans)
  - Pour les patients présentant une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s)
  - Pour les patients présentant une IRC sévère ou terminale
  - Pour 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
- **HbA1c cible  $\leq$  8,5% (sans aller au-dessous de 7,5% en cas de traitement par insuline)**
  - Pour les patients âgés « fragiles » ; ces valeurs pourront être modulées selon le degré de fragilité et de dépendance
- **HbA1c cible  $<$  9% et glycémies préprandiales entre 1 et 2 g/l (sans aller au-dessous de 8% et de glycémies préprandiales inférieures à 1,40 g/l en cas de traitement par insuline)**
  - Pour les patients âgés « dépendants ou à la santé très altérée », chez qui la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire) et les hypoglycémies

### **Avis n°3 - Individualisation des objectifs glycémiques (Tableau 1)**

**L'objectif d'HbA1c 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'HbA1c 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'HbA1c 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'HbA1c 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, 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 23).**

**Tableau 1. Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient**

Profil du patient		HbA1c cible
<b>Cas général</b>	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 : - avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) - avec une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) - 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% <b>sans aller au-dessous de 7% en cas de traitement par sulfamide, glinide ou insuline</b>
<b>Personnes âgées <sup>1</sup></b>	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> <b>sans aller au-dessous de 7,5% <sup>3</sup> en cas de traitement par sulfamide, 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	<b>&lt; 9% et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L sans aller au-dessous de 8% et de glycémies préprandiales à 1,40 g/L en cas de traitement par sulfamide, glinide ou insuline <sup>4</sup></b>
<b>Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)</b>	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% <b>sans aller au-dessous de 7% en cas de traitement par glinide ou insuline (sulfamides contre-indiqués)</b>
<b>Patientes enceintes ou envisageant de l'être <sup>6</sup></b>	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5%
	Durant la grossesse	≤ 6,5% et <b>glycémies capillaires &lt; 0,95 g/L à jeun et &lt; 1,20 g/L en postprandial à 2 h</b>

1. De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous sulfamide, glinide ou insuline ; le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA1c est inférieure à 7% mais existe également si l'HbA1c est plus élevée.
2. Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par sulfamide, glinide ou insuline
3. Ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance
4. Il est préférable d'éviter de prescrire un sulfamide ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée »
5. 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/1,73m<sup>2</sup>.
6. Diabète préexistant à la grossesse

## Partie 5. Options thérapeutiques

Aujourd'hui, un médicament anti-hyperglycémiant doit être jugé sur les critères suivants :

1. l'efficacité sur l'HbA1c - en sachant que la réduction est toujours d'autant plus forte que la valeur initiale est élevée, mais avec une moindre chance d'atteindre l'objectif prédéfini ;
2. la complémentarité et l'additivité avec les autres antidiabétiques ;
3. la durabilité de son action ;
4. le mécanisme d'action surtout s'il impacte le choix thérapeutique en rapport avec le profil clinico-biologique du patient
5. l'existence de répondeurs et de non répondeurs que, jusqu'à présent, on ne sait définir qu'a posteriori malgré les progrès de la pharmaco-génomique ;
6. le rapport bénéfices/risques sur des populations particulières (sujets âgés, maladie rénale chronique, maladie cardiovasculaire avérée, insuffisance cardiaque...) ;
7. le risque hypoglycémique ;
8. l'évolution du poids ;
9. les effets sur les autres facteurs de risque associés (par exemple, pression artérielle) ;
10. la tolérance ;
11. les effets sur le risque cardiovasculaire ischémique ;
12. les effets sur le risque d'insuffisance cardiaque ;
13. les effets sur la fonction rénale et l'excrétion urinaire d'albumine ;
14. la sécurité à long terme (effets secondaires : rein, foie, pancréas, allergies, cancers, malformations fœtales...) que l'on ne pourra parfaitement connaître que par des études observationnelles et par l'analyse des *big data*.

Lorsqu'un nouveau médicament est commercialisé, on ne dispose pas de toutes les réponses à ces questions. On connaît généralement les réponses aux questions 1, 2, 4, 7, 8 et 9, en partie celles aux questions 10 et 13, tandis que, le plus souvent, on n'a pas de réponses aux questions 3, 5, 6, 11 et 12. Toutes ces questions nécessitent des études mises en œuvre dès la mise sur le marché du médicament et, pour ce faire, programmées avant.

Dans l'attente des résultats des études de morbi-mortalité cardiovasculaire et de l'évaluation des effets secondaires sur une population plus large, les nouveaux médicaments doivent être positionnés sur des indications particulières. Ensuite, à mesure que sont publiés les résultats des études permettant une évaluation plus précise du rapport bénéfices/risques, la position du nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique peut être amenée à avancer ou, au contraire, à être réservée à des indications particulières.

### A. Modifications thérapeutiques du mode de vie

Les interventions ciblant le niveau d'activité physique d'un individu et son alimentation sont des éléments essentiels de la prise en charge du DT2, tout comme l'arrêt du tabac. Ces

interventions visant à modifier le mode de vie des patients diabétiques de type 2 dans le but d'améliorer leur état de santé sont détaillées dans différents référentiels de la HAS (3, 40) et la SFD (41-42) auxquels le lecteur pourra se référer pour plus de précisions.

Si encourager les modifications thérapeutiques du mode de vie est un élément important au moment du diagnostic, un accompagnement continu devrait être intégré aux programmes thérapeutiques tout au long de la maladie. Idéalement, toutes les personnes diabétiques de type 2 devraient être incluses dans des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP), de façon individuelle ou en groupe, et en privilégiant des programmes validés, en insistant sur les interventions diététiques et l'importance de lutter contre la sédentarité et d'augmenter l'activité physique.

La perte de poids, obtenue grâce à des mesures diététiques, seules ou en y adjoignant des interventions médicales ou chirurgicales, a un impact favorable sur le contrôle de la glycémie et des autres facteurs de risque cardiovasculaire (43). Une perte de poids modeste (5-10%) contribue, de façon significative, à améliorer le contrôle de la glycémie ainsi que d'autres facteurs de risque (pression artérielle, dyslipidémie) fréquemment retrouvés chez le patient diabétique de type 2. Aussi, il est recommandé d'établir avec le patient un objectif de réduction pondérale raisonné ou, au moins, de maintien du poids.

Les conseils diététiques doivent être personnalisés. Il faut encourager les patients à avoir une alimentation saine et équilibrée qui corresponde aux recommandations diététiques valables pour la population générale et aux préférences individuelles et culturelles. Il faut promouvoir les aliments riches en fibres (tels que les légumes, les fruits, les céréales et les légumineuses), les produits laitiers pauvres en graisses et la consommation de poisson. Il faut réduire la quantité et la fréquence de la prise d'aliments caloriques dont ceux riches en graisses saturées et en sucres, et limiter la consommation d'alcool. Les patients qui perdent du poids et maintiennent cette perte réussissent cela, le plus souvent, après plusieurs cycles de perte de poids suivie de rechutes. Les équipes médicales et paramédicales doivent rester sans jugement de valeur, mais persévérer dans leur objectif, en revoyant et en encourageant les modifications du mode de vie autant que nécessaire compte tenu de leur difficulté à être mises en place et maintenues sur le long terme.

Il faut lutter contre la sédentarité - par exemple, chez les personnes passant des heures assises devant un écran, en leur expliquant l'importance de se lever et de bouger quelques minutes toutes les heures - et promouvoir l'activité physique autant que possible, en visant idéalement au moins 150 minutes par semaine d'activité physique modérée comprenant de l'exercice en aérobie, en résistance et des assouplissements. Une activité physique régulière améliore la sensibilité à l'insuline, améliore l'équilibre glycémique et facilite la perte de poids puis sa stabilisation en modifiant la composition corporelle avec une réduction de la graisse abdominale au profit de la masse musculaire. Chez les sujets plus âgés ou chez ceux ayant des difficultés de mobilité, la moindre augmentation du niveau d'activité procure un bénéfice, tant que celle-ci est tolérée du point de vue cardiovasculaire et n'augmente pas le risque de complications liées au « pied diabétique ». Au-delà de ses effets métaboliques favorables, la pratique d'une activité physique régulière est associée à un meilleur état de santé global (notamment une baisse du risque de cancer), contribue à améliorer la qualité de vie du patient et a également un effet favorable sur l'humeur, l'estime de soi ou la gestion du stress. Un

décret précisant les modalités de prescription et de dispensation d'une « activité physique adaptée » (APA) dans le cadre d'une affection de longue durée (ALD) a été publié le 31 décembre 2016. Notons que ce décret ne prévoit pour l'heure ni cotation spéciale du temps médical d'encadrement de ces APA ni remboursement de ces actes préventifs.

Le processus de changement de comportements nécessite du temps et un accompagnement pour s'inscrire durablement dans la vie d'un sujet. Il faut identifier les freins au changement, qui peuvent être personnels (motivation insuffisante, expériences antérieures négatives, facteurs psychologiques...) ou environnementaux (facteurs socio-culturels, isolement social, stress professionnel...). Lorsqu'ils font la promotion d'un mode de vie favorable à la santé, les soignants doivent donc toujours effectuer un travail motivationnel favorisant l'expression par le malade de son vécu et de ses représentations.

## **B. Classes d'agents anti-hyperglycémiantes disponibles en France en 2019**

### **1. Biguanides (metformine)**

La metformine (diméthylbiguanide), molécule bénéficiant d'une expérience d'utilisation très prolongée, est le seul traitement anti-hyperglycémiant oral à action au moins partiellement insulino-sensibilisatrice actuellement commercialisé en France. Son mode d'action principal est une réduction de la libération hépatique de glucose, via une activation de l'AMP-kinase et une diminution de la néoglucogénèse hépatique. Elle a également un effet anti-lipolytique favorisant l'action de l'insuline sur le foie et le muscle (44) et de vraisemblables modes d'action intestinaux (45). La metformine n'entraîne pas de risque hypoglycémique (en dehors du jeûne), est neutre sur le poids ou permet parfois une modeste perte pondérale, a un bon effet anti-hyperglycémiant (en moyenne HbA1c -1% vs placebo à des doses allant de 2000 à 2500 mg/j) avec une bonne durabilité. Nécessitant une prise quotidienne multiple, elle peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres traitements anti-hyperglycémiantes oraux ou injectables ou avec l'insuline. Son prix public est faible, et des génériques sont disponibles.

La metformine a un profil plutôt favorable sur le risque cardiovasculaire, en particulier chez les patients obèses et en comparaison avec les sulfamides hypoglycémiantes (21, 44, 46). Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées...) pouvant entraîner l'arrêt du traitement. Ces effets digestifs peuvent être limités par une augmentation progressive de la dose et la prise des comprimés en fin de repas. Ont aussi été décrits des malabsorptions et/ou déficits en vitamine B12 (avec risque théorique potentiel d'anémie mégaloblastique ou de neuropathie). Le risque d'acidose lactique est très faible sous couvert du strict respect des contre-indications (47-48), tout particulièrement en cas d'IRC : arrêt ou contre-indication si IRC sévère aux stades 4 ou 5 (Débit de Filtration Glomérulaire ou DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), réduction posologique si IRC modérée (≤ 2000 mg/j si DFG entre 45 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ≤ 1000 mg/j si DFG entre 30 et 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (49, Résumé des Caractéristiques du Produit RCP mars 2017). Toutefois, le facteur favorisant le plus fréquent de l'acidose lactique sous metformine n'est pas l'IRC mais l'insuffisance rénale aiguë, notamment en cas d'épisodes de déshydratation menant à une insuffisance rénale fonctionnelle. La metformine doit être interrompue pour une durée de 48

heures après l'injection d'un produit de contraste iodé mais il n'est plus recommandé de l'interrompre 48 h avant l'examen. D'autres situations contre-indiquent l'usage de la metformine : sepsis, maladie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (choc, insuffisance cardiaque décompensée, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde à la phase aiguë...), insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë... La metformine, si elle n'est pas contre-indiquée ou mal tolérée, est considérée comme le choix médicamenteux de première ligne du DT2 dans la quasi-totalité des recommandations, y compris chez les patients diabétiques de type 2 avec insuffisance coronarienne et/ou cardiaque stable.

## **2. Sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurées)**

Les sulfamides hypoglycémiantes ou sulfonylurées sont des agents qui stimulent la sécrétion d'insuline indépendamment du niveau de glycémie en agissant sur une sous-unité des récepteurs aux sulfamides par inhibition des canaux potassiques ATP-sensibles ( $K_{ATP}$ ) de la cellule bêta-pancréatique. Ils bénéficient d'une longue expérience d'utilisation, sont de faible prix et leur efficacité anti-hyperglycémiant est bonne (en moyenne HbA1c -1% vs placebo), avec toutefois une faible durabilité (tendance à l'échappement thérapeutique) (50). Leur utilisation s'accompagne d'un risque hypoglycémique élevé ainsi que d'une prise pondérale (51). Les sulfamides doivent être utilisés avec précaution chez les patients fragiles (patients âgés et/ou en IRC modérée) ; ils sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère. Le prix public des sulfamides est faible, et des génériques sont disponibles.

Il n'existe pas d'étude randomisée versus placebo visant spécifiquement à déterminer la sécurité cardiovasculaire des sulfamides, et celle-ci reste discutée (52-56). En outre, tous les sulfamides ne semblent pas avoir les mêmes effets de sélectivité cardiovasculaire (le glibenclamide a une affinité supérieure pour les canaux  $K_{ATP}$  du myocarde que le gliclazide ou le glimépiride), ce qui pourrait en partie expliquer l'hétérogénéité des études de sécurité cardiovasculaire (57). Néanmoins, très récemment, l'essai randomisé contrôlé CAROLINA comparant le glimépiride à la linagliptine, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (cf infra) non commercialisé en France, a montré une parfaite équivalence entre les deux produits sur le risque d'événements cardiovasculaires chez des sujets diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, tout en confirmant le sur-risque d'hypoglycémie sous sulfamides (58). En 2017, l'essai « pragmatique » TOSCA-IT mené en ouvert en Italie montrait une incidence comparable d'événements cardiovasculaires sous sulfamides hypoglycémiantes (glimépiride ou gliclazide dans 98% des cas) ou sous pioglitazone chez des sujets diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous metformine, très majoritairement en situation de prévention cardiovasculaire primaire (59).

## **3. Méglitinides (glinides)**

Les méglitinides ou glinides - dont le répaglinide est le seul représentant commercialisé en France - sont des agents qui stimulent la sécrétion d'insuline, indépendamment du niveau de glycémie, en agissant sur une sous-unité des récepteurs aux sulfamides, par inhibition des canaux potassiques ATP-sensibles ( $K_{ATP}$ ) de la cellule bêta-pancréatique. Le répaglinide est métabolisé par le foie et à excrétion biliaire prépondérante. Sa pharmacocinétique est caractérisée par une demi-vie courte, justifiant des prises multiples dans la journée,

classiquement avant chaque repas. En revanche, étant peu influencée par une IRC minime ou modérée, le répaglinide peut être prescrit jusqu'au stade d'IRC terminale.

L'effet thérapeutique des glinides est plus rapide que celui des sulfamides, avec une bonne efficacité anti-hyperglycémiant (en moyenne HbA1c -1% vs placebo), un impact potentiel plus important sur la glycémie postprandiale et une flexibilité posologique centrée sur les repas. Une prise pondérale est généralement observée sous glinide, de même qu'un risque hypoglycémique élevé (51). Le répaglinide ne dispose d'aucune étude de sécurité ou de morbi-mortalité cardiovasculaire. Dans l'essai randomisé NAVIGATOR, le natéglinide (non commercialisé en France) a montré un effet comparable à celui du placebo sur la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients intolérants au glucose à haut risque cardiovasculaire (60). Le prix du répaglinide est faible, notamment celui de ses génériques.

#### **4. Inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG)**

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales, dont les représentants sont le miglitol et l'acarbose (la molécule la plus fréquemment utilisée en France), ralentissent la digestion et l'absorption des hydrates de carbones (mono- et disaccharides) dans l'intestin proximal. Leur impact principal est donc l'hyperglycémie postprandiale. Ils n'ont qu'un modeste effet sur la baisse de l'HbA1c (HbA1c -0,5 à -0,8% vs placebo), sont à risque hypoglycémique nul ou très faible et sont neutres sur le plan pondéral. Leur utilisation est entachée d'effets indésirables digestifs (ballonnements, flatulences, diarrhées) importants entraînant une adhésion aléatoire au traitement (61). Ils sont contre-indiqués en cas de maladie digestive chronique associant troubles de la digestion et de l'absorption, de maladie inflammatoire de l'intestin, d'ulcération du côlon, de hernie intestinale majeure, d'obstruction intestinale, d'IRC sévère et d'insuffisance hépatique sévère. Leur prix public est faible, et des génériques sont disponibles. Si certaines données pouvaient suggérer un bénéfice cardiovasculaire de l'acarbose chez les patients intolérants au glucose ou diabétiques (62-63), l'étude chinoise ACE a récemment démontré la neutralité cardiovasculaire de l'acarbose versus placebo chez des patients coronariens intolérants au glucose (64).

#### **5. Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4)**

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4), aussi appelés gliptines, sont des agents « incrétino-potentiateurs », favorisant l'équilibre glycémique en empêchant la dégradation des hormones incrétines (glucagon like peptide-1, GLP-1 ; glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) via l'inhibition de l'enzyme DPP4 qui dégrade les hormones actives en métabolites inactifs. Les effets périphériques sont dominés par une majoration de la sécrétion d'insuline et une inhibition de la sécrétion de glucagon, toutes deux de façon glucose-dépendante, régulant ainsi les glycémies à jeun et postprandiales, sans induire d'hypoglycémie. Les iDPP4 ont une élimination rénale. Les iDPP4 ont un métabolisme rénal (à l'exception de la linagliptine non commercialisée en France), leur posologie devant être ajustée en cas d'altération de la fonction rénale. L'efficacité anti-hyperglycémiant des iDPP4 est relativement bonne (HbA1c -0,7 à 0,9% vs placebo), leur effet pondéral est neutre et ils ne comportent pas de risque hypoglycémique en dehors de l'association aux sulfamides ou à l'insuline (65-66). Il s'agit de la thérapeutique de choix dans des populations fragiles, âgées avec ou sans IRC associée (67). Le prix public des iDPP4 est plus élevé que celui des sulfamides.

La tolérance générale des iDPP4 est bonne, les effets indésirables les plus fréquents (tout en restant assez exceptionnels) étant des réactions d'hypersensibilité (urticaire, angioedème) ; des cas rares de pemphigoïde bulleuse et de douleurs articulaires, parfois sévères, ont aussi été rapportés depuis la commercialisation des iDPP4 (68). Un risque pancréatique, évoqué en pharmacovigilance, à l'issue de signalements de cas de pancréatites aiguës et de cancers du pancréas, n'a pas été confirmé par les études de registre ou épidémiologiques (69-70). Il n'y a pas lieu de doser la lipase avant ou pendant un traitement par iDPP4 chez un patient asymptomatique. Comme cela est précisé dans le RCP de ces molécules, le traitement doit être arrêté en cas de suspicion de pancréatite, et si le diagnostic est confirmé, le traitement ne doit pas être repris. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite, d'autant plus qu'un déséquilibre significatif du nombre de cas de pancréatites aiguës est retrouvé dans les études de sécurité cardiovasculaires menées avec les iDPP4 (*odds ratio* 1,79 [IC95% 1,13-2,82],  $p=0,013$ ), avec cependant une faible différence en risque absolu (0,13%) (71).

Les études de sécurité cardiovasculaire menées avec les iDPP4 sont favorables, retrouvant toutes une neutralité versus placebo sur le critère composite primaire de jugement - décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatals, AVC non fatals (72-75). Ces études témoignent de la sécurité d'emploi des iDPP4 dans des populations de patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire : c'est le cas pour l'alogliptine (non commercialisée en France) après un syndrome coronarien aigu dans EXAMINE (72), pour la sitagliptine chez des patients avec maladie cardiovasculaire avérée dans TECOS (73) ou, plus récemment, pour la linagliptine (non commercialisée en France) chez des patients avec maladie cardiovasculaire avérée et/ou maladie rénale chronique dans CARMELINA (74). Il n'existe pas d'étude de sécurité cardiovasculaire menée avec la vildagliptine. Pour la saxagliptine toutefois, si l'effet est neutre sur le critère composite primaire, il existe une majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude SAVOR-TIMI 53 (75), en particulier dans des sous-populations de sujets à haut risque de cette pathologie. Même si ce signal n'a pas été retrouvé de façon significative dans les autres grands essais (TECOS, CARMELINA), il existait une tendance dans EXAMINE et, pour certains, le doute reste permis quant à la totale innocuité des iDPP4 vis-à-vis du risque d'insuffisance cardiaque (76). Aux Etats-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) recommande d'utiliser avec prudence la saxagliptine et l'alogliptine chez les sujets à risque d'insuffisance cardiaque et de les arrêter si une insuffisance cardiaque apparaît chez les patients traités par ces produits.

## **6. Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1 RA)**

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (GLP-1 RA) appartiennent à la famille des « incrétinomimétiques » et agissent par l'activation des récepteurs du GLP-1. Ils augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques et inhibent celle de glucagon par les cellules alpha-pancréatiques de façon glucose-dépendante, contrôlant ainsi les glycémies à jeun et postprandiales. Ils ralentissent la vidange gastrique et augmentent la sensation de satiété, l'amplitude de ces effets variant suivant l'agoniste utilisé. Il s'agit de médicaments injectables, en administration sous-cutanée quotidienne ou hebdomadaire. L'efficacité des GLP-1 RA sur la diminution de l'HbA1c est importante (-0,8 à 1,9% vs placebo), avec par ailleurs un effet favorable de perte pondérale et de baisse tensionnelle (77-78). Comme pour les iDPP4, le

risque hypoglycémique est faible et est principalement rapporté en cas d'association à un sulfamide ou à l'insuline, ce qui peut nécessiter la réduction posologique de ces médicaments hypoglycémisants. Le prix public des GLP-1 RA est élevé.

Les principaux effets indésirables des GLP-1 RA (revue in 79) sont gastro-intestinaux. Il s'agit de nausées, vomissements, diarrhées ou ralentissement du transit, qui sont le plus souvent légers et transitoires et conduisent rarement à l'arrêt du traitement. L'incidence des lithiases biliaires est aussi plus élevée chez les patients traités GLP-1 RA. Les GLP-1 RA entraînent une légère augmentation de la fréquence cardiaque. Les études épidémiologiques et les données de registres de pharmacovigilance (69-70), comme les grands essais prospectifs de sécurité cardiovasculaire (80), ne fournissent pas d'argument en faveur d'un risque spécifique des GLP-1 RA à l'égard de la survenue de pancréatites aiguës et de cancers du pancréas. Il n'existe pas non plus d'argument en faveur d'une augmentation du risque d'hyperplasies des cellules C et de cancers médullaires de la thyroïde observés chez le rat (79). Comme cela est précisé dans le RCP de ces molécules, le traitement doit être arrêté en cas de suspicion de pancréatite, et si le diagnostic est confirmé, le traitement ne doit pas être repris. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite et chez ceux ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de néoplasie multiple endocrinienne de type 2. Il n'y a pas lieu toutefois de doser la lipase ou la thyrocalcitonine avant ou pendant un traitement par GLP-1 RA chez un patient demeurant asymptomatique. Dans l'étude de sécurité cardiovasculaire SUSTAIN-6, on retrouve un sur-risque significatif (+76%) de complications graves de la rétinopathie sous sémaglutide versus placebo : une analyse post-hoc de SUSTAIN-6 (81) montre que la majorité de l'effet constaté est attribuable à l'amplitude et la rapidité de la diminution du taux d'HbA1c observée au cours des quatre premiers mois de traitement chez les patients présentant majoritairement une rétinopathie préexistante, un mauvais contrôle glycémique initial et un traitement par insuline. Un signal défavorable sur l'aggravation de la rétinopathie existe aussi dans l'étude REWIND avec le dulaglutide (82). Des études complémentaires sont aujourd'hui nécessaires pour confirmer ou infirmer l'existence de ce risque rétinien sous GLP-1 RA.

Les études de sécurité cardiovasculaire comparant GLP-1 RA et placebo ont démontré la neutralité cardiovasculaire du lixisénatide, GLP-1 RA d'action courte non commercialisé en France, après un syndrome coronarien aigu dans l'essai ELIXA (83) et de l'exénatide retard, GLP-1 RA en une injection hebdomadaire chez des patients à haut risque cardiovasculaire présentant ou non une maladie cardiovasculaire avérée dans l'étude EXSCAL (84). Outre leur sécurité cardiovasculaire, d'autres GLP-1 RA d'action prolongée ont démontré, eux, un bénéfice cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, présentant ou non d'une maladie cardiovasculaire avérée : c'est le cas du liraglutide dans l'étude LEADER (85), du dulaglutide dans REWIND (82) et de l'albiglutide (non commercialisé en France) dans HARMONY-OUTCOMES (86), ainsi que du sémaglutide dans SUSTAIN-6 dans une analyse qui n'était toutefois pas pré-spécifiée (81). Plus récemment, la forme orale du sémaglutide a fait la preuve de sa sécurité cardiovasculaire versus placebo dans PIONEER-6 (87). Les résultats de ces études sont détaillés dans la *Partie 8, Chapitre D*. Une méta-analyse de ces sept études (88) plaide pour l'existence d'un effet-classe des GLP-1 RA sur la protection cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2. Plusieurs de ces essais suggèrent aussi que les GLP-1 RA pourraient avoir un effet néphroprotecteur, essentiellement via une réduction de l'excrétion urinaire d'albumine plutôt que par une moindre progression vers

l'insuffisance rénale terminale ou la mort d'origine rénale, et ceci est confirmé dans la méta-analyse citée ci-dessus (cf *Partie 8, Chapitre C*).

## 7. Insulines

L'insuline est, avec les GLP-1 RA, l'agent pharmacologique hypoglycémiant le plus puissant. Son effet hypoglycémiant est dose-dépendant, via l'activation des récepteurs à l'insuline. Traitement obligatoire des patients diabétiques de type 1, elle est le traitement de recours fréquent en troisième ligne (après une bithérapie) ou, plus encore aujourd'hui, en quatrième ligne (après une trithérapie) dans le DT2 quand les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints avec les autres agents anti-hyperglycémiants. Deux types d'insuline sont disponibles : d'une part, les insulines conventionnelles humaines qui peuvent être d'action rapide (insulines « rapides » ou « régulières » : délai d'action de 30 minutes, durée d'action de 6 à 8 heures) et/ou intermédiaire (NPH pour *neutral protamine Hagedorn* : délai d'action de 1 à 2 heures, durée d'action de 10 à 16 heures) ; d'autre part, les analogues de l'insuline, soit « analogues rapides » (insulines lispro, aspart, glulisine : délai d'action d'environ 15 minutes, durée d'action de 3 à 5 heures) ou « analogues ultra-rapides » (insuline faster aspart : délai d'action environ 5 minutes, durée d'action de 3 à 5 heures), soit « analogues lents » (insuline détémir, glargine et dégludec ; durée d'action de 14 à 20 heures pour la détémir, de 20 à 24 heures pour la glargine, de 42 heures pour la dégludec). Toutes ces insulines sont présentes dans des solutions contenant 100 U/ml. Il existe cependant des formes concentrées pour certaines insulines, en particulier une forme à 200 U/ml pour l'insuline lispro et l'insuline dégludec (dans des stylos jetables) et une forme à 300 U/ml pour l'insuline glargine ; pour cette dernière, la concentration à 300 U/ml s'accompagne d'une modification des propriétés pharmacologiques de la glargine, avec un profil d'action plus plat et plus prolongé, au-delà de 24 heures. Il existe enfin des mélanges, dits « premix » d'insuline humaine rapide (pourcentage de 30%) ou d'analogue rapide (pourcentage allant de 25 à 70%) et d'insuline intermédiaire NPH (toutes à 100 U/ml). Les insulines peuvent s'administrer de façon discontinue par voie sous-cutanée (avec un stylo ou à la seringue) ou, pour les analogues rapides, en continu par pompe à insuline. Les insulines inhalées ne sont pas disponibles en France.

L'efficacité anti-hyperglycémiante des insulines est majeure (HbA1c -1,5 à 3,5% en moyenne) et théoriquement illimitée, même si, en pratique, une insulino-résistance importante peut en réduire l'efficacité hypoglycémiante. En revanche une prise de poids est généralement observée (avec une relation entre baisse de l'HbA1c et prise de poids et entre dose d'insuline et prise de poids) et le risque hypoglycémique est très élevé. Ces possibles effets secondaires, le caractère injectable et la potentielle complexité du traitement (avec, idéalement, la nécessité d'une auto-surveillance glycémique (ASG)) sont souvent source de réticence du patient et nécessitent de disposer d'une offre d'éducation thérapeutique. La prescription de l'insulinothérapie reste complexe et dépend de nombreux facteurs tels que : âge, état général, présence ou degré de gravité des complications micro- ou macro-vasculaires, sévérité du déséquilibre glycémique, risque hypoglycémique, motivation, degré d'autonomie, entourage du patient, conditions socio-économiques, recours éventuel à une infirmière à domicile... L'initiation d'un traitement insulinaire nécessite une préparation en amont et un processus d'éducation thérapeutique du patient et/ou de son entourage particulièrement attentif, portant notamment sur la réalisation pratique et la technique de l'injection, l'auto-mesure et l'interprétation des glycémies, les règles d'ajustement du traitement, la prévention et/ou la

gestion des hypoglycémies... Ce processus peut tout à fait être géré en ambulatoire à l'occasion de consultations dédiées.

L'insuline est une hormone dotée d'un potentiel mitogène et une suspicion de lien entre la prise d'analogues de l'insuline, notamment l'insuline glargine, et l'augmentation du risque de cancer a été évoquée, mais n'a pas été confirmée après analyse de l'ensemble des études par les agences de santé, notamment françaises et européennes (89).

Enfin, les études de cohortes et les registres ont montré une association à un risque accru d'événements ou de mortalité cardiovasculaire et toutes causes, pouvant être expliquée par le plus grand âge, le plus grand nombre de complications ou de comorbidités ou la plus longue durée du traitement des patients diabétiques de type 2 sous insuline (90). La sécurité cardiovasculaire de l'analogue lent glargine, comparée à un traitement par antidiabétiques oraux (metformine seule ou associée à un sulfamide), a néanmoins été démontrée chez des patients diabétiques de type 2 (ou intolérants au glucose) à haut risque cardiovasculaire dans l'étude ORIGIN (91). En 2017, l'étude DEVOTE, menée chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, démontre que l'insuline dégludec est aussi sûre sur le plan cardiovasculaire que l'insuline glargine, mais induit moins d'hypoglycémies sévères (92).

Le prix public des insulines est élevé, mais dépend des molécules et des doses quotidiennes utilisées. Un biosimilaire de l'insuline glargine, moins onéreux que la glargine de référence, est désormais disponible, et doit être privilégié. Mais ce sont surtout les coûts associés à l'insulinothérapie (ASG, recours éventuel à un(e) infirmier(ère) à domicile...) qui vont majorer son impact économique (93).

**Les principales propriétés des agents anti-hyperglycémiantes disponibles en France en 2019 sont résumées dans le Tableau 2. Elles jouent un rôle dans le choix du (des) médicament(s) pour chaque patient diabétique de type 2. Le Tableau 3 et le Tableau 4 rappellent le nom commercial et la dénomination commune internationale des agents anti-hyperglycémiantes commercialisés en France en 2019.**

### **C. Classes d'agents anti-hyperglycémiantes non disponibles en France en 2019**

Les principales propriétés des agents anti-hyperglycémiantes non disponibles en France en 2019 sont résumées dans le **Tableau 5**.

#### **1. Thiazolidinediones (TZD)**

Les thiazolidinediones (TZD) ou glitazones agissent comme agonistes des récepteurs PPAR- $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma*), présents notamment dans le tissu adipeux (94). A ce titre, elles favorisent la différenciation adipocytaire, réduisent la libération des acides gras libres et augmentent les taux d'adiponectine. Elles diminuent le taux de triglycérides et majorent celui du HDL-cholestérol, en particulier la pioglitazone. Les TZD sont considérées comme les seuls médicaments antidiabétiques agissant spécifiquement comme insulinosensibilisateurs, en particulier sur les tissus périphériques (tissu adipeux et muscles

squelettiques). En diminuant la résistance à l'insuline, elles réduisent aussi le stress sur la cellule bêta-pancréatique.

Les TZD améliorent le contrôle glycémique sans induire un risque accru d'hypoglycémie. Si elles ne sont pas plus puissantes que les autres agents anti-hyperglycémiant (baisse moyenne de l'HbA1c -0,5 à -1,4%), elles ont, par contre, montré une meilleure durabilité de l'effet par comparaison à un sulfamide ou à la metformine dans l'étude ADOPT avec la rosiglitazone (95) et dans diverses études de moindre envergure avec la pioglitazone. Alors qu'elle avait suscité beaucoup d'espoirs, de par son mécanisme d'action original, la famille des TZD a connu bien des revers. La troglitazone a rapidement été retirée du marché américain en raison de son hépato-toxicité. La rosiglitazone a été retirée du marché européen et soumise à des restrictions d'utilisation aux Etats-Unis, suite à une suspicion d'augmentation des événements coronariens (96). Enfin, la pioglitazone a été retirée du marché français suite à la controverse concernant un possible risque de cancers de vessie. Elle reste néanmoins disponible dans la plupart des pays européens et aux Etats-Unis.

La pioglitazone a été évaluée dans un grand essai cardiovasculaire, l'étude PROactive (97), qui a montré une réduction significative d'un critère composite reprenant les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, IDM non mortel, AVC non mortel), mais il s'agissait là d'un critère d'évaluation secondaire. La négativité de PROactive sur le critère d'évaluation primaire, incluant les événements précités plus les revascularisations et les événements liés à l'artériopathie périphérique, et la mise en évidence d'un sur-risque d'insuffisance cardiaque ont considérablement limité l'impact positif de cet essai dans la communauté médicale, même si des analyses secondaires ont démontré des effets positifs dans certaines populations à risque comme les patients avec antécédents d'IDM ou d'AVC (98). Cet effet favorable sur les événements cardiovasculaires a été confirmé dans l'essai IRIS mené chez des sujets insulino-résistants non diabétiques avec antécédents d'AVC ischémique (99).

Plusieurs effets indésirables ont été rapportés avec les TZD, y compris la pioglitazone (100). Le principal concerne la prise de poids (en moyenne 4 kg), liée, d'une part, à une augmentation du tissu adipeux (sous-cutané plutôt qu'intra-abdominal) et, d'autre part, à un certain degré de rétention hydrique. La rétention hydrosodée augmente le risque d'insuffisance cardiaque (sans effet délétère direct sur le myocarde) chez des patients prédisposés. Un autre risque rapporté est une incidence accrue de fractures (os périphériques plutôt que hanches et colonne), en particulier chez les femmes ménopausées. Le risque de cancer de vessie reste très controversé, variable d'une étude à l'autre ; ce sur-risque, s'il existe, paraît très limité (101).

## **2. Inhibiteurs de SGLT2**

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) ou gliflozines agissent en inhibant la réabsorption du glucose dans le tube proximal du néphron, ce qui entraîne une glycosurie forcée (102-103). Par ce mécanisme, ils abaissent la glycémie et réduisent les taux d'HbA1c (0,5-0,9% en moyenne). La réduction de la glucotoxicité améliore indirectement la fonction insulinosécrétoire de la cellule bêta-pancréatique et réduit l'insulino-résistance périphérique. L'importance de la glycosurie dépend du niveau de l'hyperglycémie et de la

valeur du DFG. Le corollaire est que la baisse de l'HbA1c est d'autant plus marquée que le niveau de base est élevé alors que l'effet anti-hyperglycémiant diminue progressivement avec la dégradation de la fonction rénale. Ces produits ne sont d'ailleurs pas indiqués lorsque le DFG se situe en-dessous de 45 ou 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (selon la molécule considérée) et doivent être interrompus si la valeur atteint le seuil de 30 ou 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (cf *Partie 8, Chapitre C*). Le mécanisme d'action des iSGLT2 est indépendant de la sécrétion résiduelle d'insuline ou de son action périphérique, ce qui explique qu'ils sont censés agir quels que soient la qualité de la fonction bêta-cellulaire et le degré de résistance à l'insuline. Ainsi, en l'absence d'altération significative du DFG, la plupart des patients diabétiques sont potentiellement répondeurs à cette classe thérapeutique, sans perte d'effet à long terme. De plus, l'inhibition de SGLT2 n'interfère ni sur la production de glucose endogène en réponse à l'hypoglycémie, ni sur la stimulation de la sécrétion d'insuline, ce qui explique l'absence de risque hypoglycémique sous iSGLT2, sauf lorsqu'ils sont associés à un sulfamide, à un glinide ou à l'insuline. Par ailleurs, les iSGLT2 créent une fuite calorique et permettent donc de réduire le poids (2-4 kg en moyenne). La perte de glucose dans les urines entraîne secondairement un accroissement de la production hépatique de glucose (via une augmentation de la sécrétion de glucagon) et, possiblement, une majoration des apports alimentaires, ce qui tendrait à freiner la perte pondérale (104). Ils exercent aussi un effet favorable sur la pression artérielle du fait de l'augmentation de la natriurèse et de la diurèse osmotique induite par la glycosurie, à l'origine d'une réduction de la volémie (surtout présente à court terme) et d'une élévation de l'hématocrite. Sous iSGLT2, la diminution moyenne de la pression artérielle systolique est de 4,0 mmHg et celle de la pression artérielle diastolique de 1,6 mmHg, sans augmentation de la fréquence cardiaque. Enfin, les iSGLT2 exercent un effet uricosurique, ce qui diminue les taux sériques d'acide urique (102-103)

Les études d'événements cardiovasculaires menées avec les iSGLT2 retrouvent des résultats globalement homogènes, en faveur d'une cardio- et d'une néphroprotection sans équivalent parmi les traitements anti-hyperglycémiant. Les résultats de ces grandes études, à savoir EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine (105-106), CANVAS (107-108) et CREDENCE (109) avec la canagliflozine, DECLARE-TIMI 58 (110-111) et DAPA-HF (112) avec la dapagliflozine, sont détaillés dans la *Partie 8, Chapitres C, D et E*. En dépit de certaines discordances entre EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58 (par exemple, effet significatif sur la mortalité retrouvé seulement dans EMPA-REG OUTCOME), une méta-analyse de ces trois essais plaide pour un effet-classe des iSGLT2 sur la protection cardiovasculaire (notamment vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque) et rénale des patients diabétiques de type 2 (113). Les résultats de l'essai randomisé VERTIS-CV avec l'ertugliflozine dans une population similaire à celle de l'étude EMPA-REG OUTCOME (patients avec maladie cardiovasculaire avérée) ne sont pas encore disponibles. De nombreuses grandes études d'observation ont confirmé les bénéfices cardiovasculaires des iSGLT2 en conditions de vie réelle (revue in 103).

Les manifestations indésirables rapportées sont détaillées dans la prise de position de la SFD sur le rapport bénéfices-risques de la classe publiée en 2019 (103) et dans une revue récente (114).

- Les infections mycotiques génitales sont augmentées d'un facteur 4 environ et représentent l'effet indésirable le plus répandu sous iSGLT2. Ces infections, plus fréquentes chez la femme, surviennent surtout lors des premiers mois de traitement, sont généralement bénignes,

facilement curables et rarement récurrentes. En août 2018, la FDA a mis en garde vis-à-vis d'une possible majoration du risque de fasciite nécrosante périnéale (gangrène de Fournier) suite au signalement de 12 cas survenus chez des patients diabétiques de type 2, en moyenne 9 mois après l'introduction d'un iSGLT2. Dans un rapport plus récent, la FDA a identifié 55 cas de gangrène de Fournier chez des patients traités par iSGLT2 entre le 1<sup>er</sup> mars 2013 et le 31 janvier 2019, dont trois décès (115). Le RCP des gliflozines informe désormais de ce risque et incite les patients présentant des signes inflammatoires des régions génitales ou une fièvre élevée à consulter au plus vite. Ce risque n'a pas été observé dans DECLARE-TIMI 58 et devra être confirmé.

- Une discrète majoration du risque d'infection du tractus urinaire est parfois retrouvée, de façon inconstante selon les études.

- Les hypotensions (notamment orthostatiques) sont rares, et le plus souvent transitoires, lors de l'instauration du traitement. Elles sont cependant à surveiller chez des patients fragiles et/ou traités par diurétiques de l'anse ou dans des conditions particulières favorisant une hypovolémie.

- Le risque d'acidocétose est environ doublé avec les iSGLT2 par rapport aux comparateurs, à la fois dans les essais d'intervention et dans certaines études d'observation. La présentation clinique est atypique car il s'agit volontiers d'une acidocétose dite « euglycémique », caractérisée par l'absence d'hyperglycémie majeure. La physiopathologie de ces acidocétoses est de mieux en mieux comprise (élévation des taux de glucagon, hypovolémie, baisse de l'excrétion urinaire des corps cétoniques...). L'incidence reste cependant très faible chez les patients diabétiques de type 2, ne survenant que dans des situations à risque (par exemple, sepsis ou période post-chirurgicale immédiate, situations qui doit faire interrompre le traitement) ou chez des patients très insulinopéniques et privés d'insuline.

- Un risque accru de fractures périphériques a été observé sous canagliflozine, notamment dans l'étude CANVAS (+26%) mais il n'est pas retrouvé avec les autres molécules. La méta-analyse des trois essais de sécurité cardiovasculaire menés avec les iSGLT2 ne montre aucun sur-risque de fractures (113).

- Un risque accru d'amputations distales des membres inférieurs a été rapporté dans l'étude CANVAS (+97%) (107). En valeur absolue, le risque d'amputation était très supérieur chez les sujets signalant un antécédent d'amputation ou d'artériopathie périphérique à l'inclusion, mais en termes de risque relatif, l'influence du traitement par canagliflozine était similaire chez les sujets présentant ou non ces facteurs de risque. A contrario, on ne retrouve pas de sur-risque d'amputation des membres inférieurs dans une analyse post-hoc de l'étude EMPAREG OUTCOME (116), ni dans les essais DECLARE-TIMI 58 (110), CREDENCE (109) ou DAPA-HF (112). Les études en vie réelle sont discordantes, y compris pour la canagliflozine : certaines sont rassurantes, d'autres retrouvent une élévation du risque relatif d'amputation mais toujours avec un nombre très restreint d'événements (114). Ces résultats ont motivé des mises en garde de la FDA et de l'EMA (*European Medicines Agency*) dans le RCP des produits.

A ce jour (troisième trimestre 2019), les iSGLT2 sont commercialisés dans plus de 100 pays à travers le monde, mais toujours pas en France en dépit de l'autorisation de mise sur le marché qu'ils ont obtenue en 2014. Cependant, un nombre croissant de patients français sont traités par un iSGLT2 qu'ils se procurent dans les pays frontaliers.

**Tableau 3.**  
**Les différents anti-hyperglycémiant commercialisés en France en 2019 (hors insuline)**

Classes médicamenteuses	Dénomination Commune Internationale : DCI	Noms commerciaux
Biguanides	Metformine	Staglid <sup>®</sup> , Glucophage <sup>®</sup> , génériques
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose, Miglitol	Glucor <sup>®</sup> , Diastabol <sup>®</sup> , génériques
Sulfamides	Glipizide, Gliclazide, Glimépride, Glibenclamide	Glibénèse <sup>®</sup> , Minidiab <sup>®</sup> , Diamicron <sup>®</sup> , Amarel <sup>®</sup> , Daonil <sup>®</sup> , génériques
Glinides	Répaglinide	Novonorm <sup>®</sup> , génériques
Inhibiteurs des DPP4 ou Gliptines	Sitagliptine, Vildagliptine, Saxagliptine	Januvia <sup>®</sup> , Xalevia <sup>®</sup> , Galvus <sup>®</sup> , Onglyza <sup>®</sup>
Associations metformine-inhibiteur des DPP4	Sitagliptine, Vildagliptine, Saxagliptine en association à la metformine	Janumet <sup>®</sup> , Valmetia <sup>®</sup> , Eucréas <sup>®</sup> , Komboglyze <sup>®</sup>
Formes quotidiennes des agonistes des récepteurs du GLP-1	Exénatide, Liraglutide	Byetta <sup>®</sup> , Victoza <sup>®</sup>
Formes hebdomadaires des agonistes des récepteurs du GLP-1	Exénatide à libération prolongée, Dulaglutide, Sémaglutide	Bydureon <sup>®</sup> , Trulicity <sup>®</sup> , Ozempic <sup>®</sup>
Association insuline basale + agoniste des récepteurs du GLP-1	Dégludec + Liraglutide	Xultophy <sup>®</sup>

**Les différents anti-hyperglycémiant commercialisés en France au 2<sup>ème</sup> trimestre 2019 (en dehors de l'insuline)**

**Tableau 4.**  
**Les différentes insulines commercialisées en France en 2019**

Insulines	Nom commercial (DCI)	Début d'action	Durée d'action
Insulines humaines rapides	Umuline rapide <sup>®</sup> , Insuman rapide <sup>®</sup> Actrapid <sup>®</sup>	15 à 30 mn	5 à 7 h
Insulines humaines semi-lentes	Umuline NPH <sup>®</sup> , Insuman basal <sup>®</sup> Insulatard <sup>®</sup>	1 h	10 à 12 h
Analogues lents	Lantus <sup>®</sup> (glargine 100 U/ml) Levemir <sup>®</sup> (détémir) Abasaglar <sup>®</sup> (biosimilaire de Lantus <sup>®</sup> )	1 à 2 h	20 à 24 h 14 à 20 h 20 à 24 h
Analogues très lents	Toujeo <sup>®</sup> (glargine 300 U/ml) Tresiba <sup>®</sup> (degludec)	1 à 2 h 1 à 2 h	30 h 42h
Analogues rapides	Humalog <sup>®</sup> (lispro) Novorapid <sup>®</sup> (aspart) Apidra <sup>®</sup> (glulisine)	5 à 10 mn	3 à 5 h
Analogues ultra-rapides	FiAsp (faster aspart)	< 5 mn	3 à 5 h
Insulines Prémix humaines	Umuline Profil 30 <sup>®</sup>	20 mn	10 à 12 h
Insulines Prémix analogues	Humalog Mix 25 et 50 <sup>®</sup> Novomix 30, 50 et 70 <sup>®</sup>	5 à 10 mn	10 à 12 h

**Les différentes insulines commercialisées en France au 2<sup>ème</sup> trimestre 2019**

## Partie 6. Réévaluation de la réponse thérapeutique et règles d'arrêt des traitements

### A. Rationnel pour une réévaluation systématique de la réponse thérapeutique

Au cours de la dernière décennie, la venue de nouvelles classes d'anti-hyperglycémiantes a considérablement élargi les possibilités de combinaisons thérapeutiques. Le choix d'une classe thérapeutique et d'une molécule spécifique est basé sur les caractéristiques cliniques et biologiques du patient, le respect des indications et contre-indications, l'appréciation de la balance bénéfiques/risques découlant des résultats des études de Phase III ou IV puis des observations en situation de vie réelle et, enfin, les préférences des patients. Cependant, cette appréciation théorique des avantages et de l'exposition potentielle à certains effets adverses s'appuie le plus souvent sur une perception des réponses métaboliques moyennes (HbA1c, poids...) et de la fréquence des effets indésirables observés dans ces études. Les données issues de ces mêmes études indiquent pourtant que les réponses thérapeutiques peuvent

s'avérer très variables d'un sujet à l'autre, dégageant la notion de sujets répondeurs et non-répondeurs qu'il est, à ce jour, impossible d'identifier avec certitude à partir de critères préalables à la prescription. Ces notions ont été parfaitement décrites pour les classes thérapeutiques les plus récentes telles les TZD, les iDPP4 et les GLP-1 RA - les iSGLT2, en raison de leur mécanisme d'action spécifique, semblent, eux, donner une réponse plus homogène. Ce caractère difficilement prédictible impose donc de réévaluer de façon systématique la réponse individuelle au traitement prescrit en tenant compte, d'une part, de l'efficacité métabolique et, d'autre part, de la survenue éventuelle d'effets indésirables. Cette approche peut conduire à maintenir ou à interrompre le traitement prescrit et à le remplacer par une molécule d'une autre classe thérapeutique (**Tableau 6**). L'apparition de co-morbidités peut conduire à des modifications thérapeutiques et la survenue d'une contre-indication (par exemple, IRC) peut imposer l'arrêt immédiat du traitement en cours et son remplacement par un autre traitement adapté à la situation particulière. Ainsi, la stratégie thérapeutique du DT2 apparaît comme une démarche personnalisée et évolutive.

**Tableau 6. Différentes options à l'issue de l'évaluation de la réponse thérapeutique**

<p><b>Situation 1 : Réponse thérapeutique satisfaisante + absence d'effets indésirables + patient à l'objectif</b>          ◇ Le traitement peut être maintenu à l'identique.</p> <p><b>Situation 2 : Réponse thérapeutique satisfaisante + absence d'effets indésirables, mais objectif non atteint</b>          ◇ Le traitement en cours peut être maintenu et renforcé par l'introduction d'une nouvelle classe thérapeutique.</p> <p><b>Situation 3 : Réponse thérapeutique insuffisante + absence d'effets indésirables</b>          ◇ Substitution par une autre classe thérapeutique envisagée.</p> <p><b>Situation 4 : Survenue d'effets indésirables significatifs</b>          ◇ Arrêt du traitement et substitution par une autre classe thérapeutique ou adaptation posologique quelle que soit la réponse thérapeutique observée.</p>
--

## **B. Réévaluation de la réponse thérapeutique et règles d'arrêt des traitements (ou « stopping rules ») dans les recommandations nationales et internationales**

Les recommandations britanniques du NICE de 2009 avaient formalisé cette démarche pour les TZD, les iDPP4 et les GLP-1 RA. Selon ces recommandations, si le taux d'HbA1c a baissé de moins de 0,5% pour les deux premières classes et, pour la troisième, de moins de 1% (avec une perte de moins de 3% du poids initial), six mois après leur initiation, il est recommandé de ne pas poursuivre ces traitements plus onéreux que d'autres alternatives thérapeutiques. Les recommandations du NICE 2016, régulièrement réactualisées, reprennent cette notion pour les GLP-1 RA, avec les mêmes critères (35).

La prise de position de l'ADA-EASD 2018 (2) ne mentionne pas de critères d'arrêt des traitements anti-hyperglycémiant oraux et des GLP-1 RA. Une réévaluation des traitements est préconisée à 3 ou 6 mois dans les *Standards of Care* de l'ADA en 2019 (117).

Les recommandations de la HAS de 2013 donnent des consignes d'arrêt et de remplacement des traitements en cas de réponse insuffisante sur l'HbA1c (3) : « *La réévaluation du traitement est nécessaire après un intervalle de 3 à 6 mois - plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie ou d'intolérance au traitement (hypoglycémie, prise de poids ou autres effets secondaires) en portant une attention particulière à l'observance. Un traitement ne doit pas être maintenu chez un patient non répondeur ; il sera remplacé par un médicament d'une autre classe thérapeutique recommandée* ». La définition du caractère « non répondeur » proposée par les recommandations de la HAS de 2013 est la suivante : « *Le patient n'est pas répondeur à un traitement quand, au bout de 6 mois à la dose maximale bien tolérée, et sous réserve d'une bonne observance, l'objectif n'est pas atteint ou le taux d'HbA1c n'a pas diminué d'au moins 0,5 point.* »

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

**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, les glinides, les iSGLT2\*, les iDPP4 et les GLP-1 RA seront arrêtés si la baisse d'HbA1c est de moins de 0,5% (et que l'HbA1c reste supérieure à l'objectif) 3 à 6 mois après l'initiation du traitement, à condition que la titration ait été adéquate (sulfamides, 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'HbA1c (cf Avis n°25, 26 et 27).**

**Sous sulfamides 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.**

\* A 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 7. Stratégie thérapeutique dans le DT2 (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 7**.

**Nous aborderons ici la stratégie thérapeutique chez les patients diabétiques de type 2 âgés de moins de 75 ans, avec un 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 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 couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement du patient.**

**Tableau 2. Outil d'aide à la décision dans le traitement du DT2**

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.

	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale	Principaux effets secondaires
					IDM, AVC ou décès CV	Insuffisance cardiaque		
Sulfamides et <u>glinides</u>	++	Oui + ( <u>glibenclamide</u> ++)	↑	Comprimés 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour le <u>glimépiride</u>		Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des <u>α-glucosidases</u>	+	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose		Absence de données	Effets digestifs fréquents (flatulences)
Inhibiteurs de la DPP4 ( <u>gliptines</u> )	++	Non	↔	Comprimés 1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sécurité démontrée pour <u>sitagliptine</u>.</li> <li>• Risque potentiel pour <u>saxagliptine</u>.</li> </ul>	Effet neutre	Risque rare de pancréatite aiguë et de douleurs articulaires
Agonistes des récepteur du GLP-1	+++	Non	↓↓	Injections sous-cutanées 1 inj. jour à 1 inj. /semaine	Bénéfices démontrés pour <u>liraglutide</u> , <u>dulaglutide</u> et <u>semaglutide</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sécurité démontrée si insuffisance cardiaque NYHA I à III</li> <li>• Doute sur la sécurité si fraction d'éjection du VG &lt; 40%</li> </ul>	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour <u>liraglutide</u> , <u>dulaglutide</u> et <u>semaglutide</u>	Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées, lithiases biliaires)  Risque de pancréatite aiguë ? *
Analogues lents de l'insuline	++++	Oui +++	↑↑	Injections sous-cutanées 1 inj./jour	Sécurité démontrée pour <u>glargine</u> U100 et <u>dégludec</u>		Effet neutre	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs de SGLT2 ( <u>gliflozines</u> )	++	Non	↓↓	Comprimés 1 prise/jour	Bénéfices démontrés pour <u>empagliflozine</u> et <u>canagliflozine</u>	Bénéfices démontrés pour <u>empagliflozine</u> , <u>canagliflozine</u> et <u>dapagliflozine</u>	Bénéfices sur la fonction rénale démontrés pour <u>empagliflozine</u> , <u>canagliflozine</u> et <u>dapagliflozine</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mycoses génitales</li> <li>• Risque d'hypotension</li> <li>• Risque rare d'acido-cétose</li> <li>• Risque rare d'amputation ? * (<u>canagliflozine</u>)</li> <li>• Risque rare de fractures ? * (<u>canagliflozine</u>)</li> <li>• Risque exceptionnel de gangrène de Fournier ? *</li> </ul>

\* Ces manifestations indésirables restent controversées et doivent être confirmées

## 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'HbA1c 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'HbA1c, 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.

### **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 (HbA1c > 9% ou 75 mmol/mol).

Une insulinothérapie peut être indiquée d'emblée en cas de déséquilibre glycémique majeur (HbA1c > 10% ou 86 mmol/mol), en particulier en présence d'un syndrome polyuropolydipsique 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-hyperglycémifiants 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 HbA1c > objectif personnalisé malgré des modifications thérapeutiques du mode de vie**

La metformine cible, notamment, l'insulinorésistance et est, à ce jour, le traitement anti-hyperglycémiant ayant le meilleur rapport bénéfices/risques rapporté au prix. Il convient à 80 à 90% des patients diabétiques de type 2. En ce qui concerne la posologie de metformine, la dose maximale tolérée dans les études est de 3 g/jour (avec une titration progressive en début de traitement pour minimiser les manifestations indésirables digestives), mais plusieurs études observationnelles suggèrent que la baisse d'HbA1c lorsqu'on augmente la dose de metformine au-dessus de 2 g/jour est modeste en regard d'une majoration de la fréquence des événements indésirables digestifs.

### **Avis n°8 - Objectif d'HbA1c non atteint malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie**

**Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint malgré les modifications thérapeutiques 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.**

En cas de contre-indication ou d'intolérance digestive avérée à la metformine, on proposera un iSGLT2 (classe non commercialisée en France au 3<sup>ème</sup> trimestre 2019, conditions de remboursement en monothérapie non connues), un iDPP4 (non remboursé en France en monothérapie) ou un IAG qui ont pour avantage de ne pas induire d'hypoglycémies ni de prise de poids ; un sulfamide ou un glinide, 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 (voir Chapitre H, Partie 7).

## **C. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée bien observée**

On pourra proposer une bithérapie « metformine + iDPP4 » ou « metformine + iSGLT2 » ou « metformine + sulfamide » ou « metformine + GLP-1 RA » ou, de façon plus anecdotique, « metformine + autre agent (IAG, glinide, insuline) » (**Figure 1**).

Pour la comparaison iDPP4 versus sulfamides, les études randomisées contrôlées en face-à-face montrent une efficacité hypoglycémiant identique à un an, avec une baisse initiale de l'HbA1c plus rapide sous sulfamides mais avec moins d'hypoglycémies mineures et pas d'hypoglycémies majeures sous iDPP4 (118), y compris chez le patient en IRC (119), et une neutralité pondérale sous iDPP4 versus une prise de poids sous sulfamides (118). En association à la metformine, la méta-analyse de Phung et al incluant des essais randomisés de 3 mois ou plus retrouve une baisse moyenne de l'HbA1c comparable sous iDPP4 (-0,79%, IC95% -0,94 ; -0,63) et sous sulfamide (-0,79%, IC95% -1,15 ; -0,43), avec neutralité pondérale et absence de risque hypoglycémique pour les iDPP4 versus placebo contre prise de poids (+2,06 kg, IC95% 1,15 ; 2,96) et majoration du risque hypoglycémique (RR 4,57, IC95% 2,11 ;

11,45) sous sulfamides (51). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse publiée deux ans plus tard (120). Les études observationnelles en « vraie vie » retrouvent une meilleure maintenance du traitement pour les iDPP4 versus sulfamides (121). La bonne tolérance des iDPP4 et l'existence de formes combinées avec la metformine favorisent l'adhésion au traitement. En outre, la parfaite neutralité cardiovasculaire de la sitagliptine est démontrée dans l'étude TECOS chez des patients diabétiques de type 2 avec une maladie cardiovasculaire avérée (73), tout comme celle de l'alogliptine et de la linagliptine (non commercialisées en France) dans les essais EXAMINE (72) et CARMELINA (74). Les études observationnelles plaident en faveur d'un moindre risque de morbi-mortalité cardiovasculaire sous iDPP4 en comparaison aux sulfamides, y compris après ajustement sur des scores de propension (122), et une méta-analyse d'essais randomisés va dans le même sens (123). Toutefois, très récemment, l'essai randomisé CAROLINA comparant glimépiride et linagliptine a montré une parfaite équivalence entre les deux médicaments sur l'incidence des événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque (58).

Pour la comparaison iSGLT2 versus sulfamides, une méta-analyse récente incluant 7 études randomisées contrôlées en face-à-face montre une efficacité hypoglycémiant identique jusqu'à un an et en faveur des iSGLT2 au-delà, avec une différence marquée en termes de risque hypoglycémique, de profil tensionnel et d'évolution pondérale (-3,5 kg sous iSGLT2 versus + 1kg sous sulfamide) (124). Une autre méta-analyse récente, incluant 76 études et basée sur un modèle statistique complexe, montre, en échec de metformine, une efficacité comparable des iDPP4, des sulfamides et des iSGLT2, inférieure toutefois à celle des GLP-1 RA (125). Le rapport bénéfices-risque des iSGLT2 est détaillé dans la *Partie 5, Chapitre C*.

Toutes les études convergent pour montrer que les GLP-1 RA ont une efficacité supérieure à celle des sulfamides, des iDPP4 et des iSGLT2 sur l'HbA1c, sans risque hypoglycémique et en s'accompagnant d'une perte de poids (77-79). En association à la metformine, la baisse moyenne d'HbA1c sous GLP-1 RA est de 0,97% (IC95% -1,30 ; -0,65) dans l'étude de Phung et al citée plus haut, avec une perte de poids de 1,74 kg (IC95% -3,11 ; -0,48) et sans risque hypoglycémique versus placebo (51). Le rapport bénéfices-risque des GLP-1 RA est détaillé dans la *Partie 5, Chapitre B*.

**Au total**, chez un patient en situation « commune » (cf supra) après échec de metformine, l'ajout d'un iDPP4 constitue l'option présentant le meilleur compromis entre efficacité, profil de tolérance/de sécurité et coût journalier de traitement. Le choix d'un sulfamide peut être envisagé chez les patients à faible risque hypoglycémique et/ou si l'on veut s'orienter vers le traitement le moins onéreux. Dans ces cas, on préférera le glimépiride (dont la sécurité cardiovasculaire versus linagliptine a été démontrée dans CAROLINA) ou, éventuellement, le gliclazide en une prise quotidienne au glibenclamide en deux ou trois prises par jour avec lequel le risque hypoglycémique est plus élevé ; on commencera toujours par une faible dose de sulfamide, et il conviendra d'apprendre au patient à prévenir et à gérer l'hypoglycémie ainsi qu'à pratiquer une ASG.

Le choix d'un GLP-1 RA ou d'un iSGLT2 peut être envisagé après échec de la metformine chez le patient obèse (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), en tenant compte d'un profil de tolérance moins bon que celui des iDPP4 et d'un coût supérieur à celui des sulfamides (surtout pour les GLP-1 RA). Ainsi,

si le choix se porte sur l'une ou l'autre de ces classes, l'efficacité et la tolérance ainsi que l'observance devront être soigneusement réévaluées à intervalles réguliers.

Par contre, comme nous le préciserons dans la *Partie 8, Chapitres C, D et E*, le choix d'un iSGLT2 ou d'un GLP-1 RA s'impose chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

### **Avis n°9 – Objectif d'HbA1c 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-hyperglycémiant, profil de tolérance/de sécurité et coût journalier de traitement lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine en monothérapie.**

**L'association metformine + sulfamide 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'HbA1c n'est pas atteint sous metformine chez le patient obèse (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) en tenant compte d'un profil de tolérance moins bon que celui des iDPP4 et d'un coût supérieur à celui des sulfamides. 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, 26 et 27).**

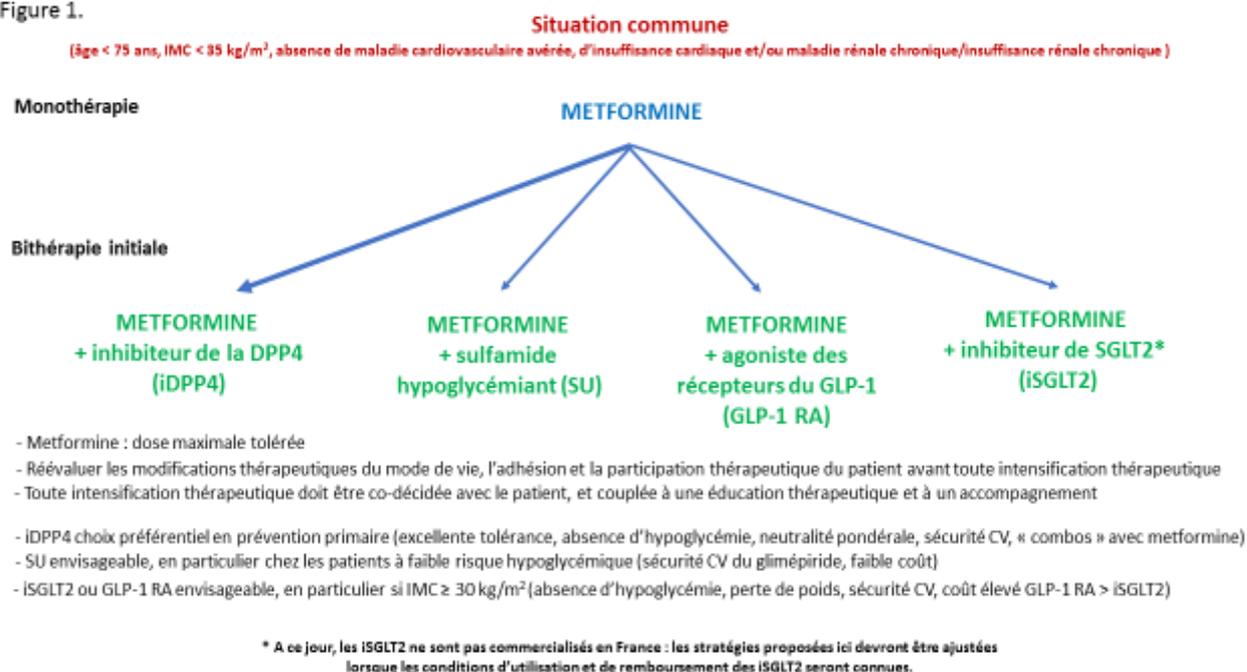
**L'efficacité, la tolérance et l'observance des iDPP4, des iSGLT2\* et des GLP-1 RA devront être réévaluées à intervalles réguliers, compte tenu de leur prix supérieur à celui des sulfamides. Parmi ces différentes classes, celle des GLP-1 RA est la plus onéreuse.**

\* A 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 HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient en situation « commune »**

Figure 1.



**D. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et bithérapie à dose optimale bien observée**

**1. Après une bithérapie metformine + iDPP4**

Les deux options préférentielles sont les suivantes : 1/ soit passer à une trithérapie orale metformine + iDPP4 + sulfamide ou metformine + iDPP4 + iSGLT2, ce qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable, 2/ soit changer de bithérapie, d'arrêter l'iDPP4 et de passer à une association metformine + GLP-1 RA, qui a démontré une efficacité supérieure sur l'HbA1c et le poids versus metformine + iDPP4 (126).

Il n'existe pas d'étude comparant les trithérapies orales metformine + iDPP4 + sulfamide ou metformine + iDPP4 + iSGLT2, mais plusieurs études ont démontré l'efficacité (et la sécurité d'utilisation) de l'association iDPP4 + iSGLT2 versus iDPP4 ou iSGLT2 seuls, en particulier lorsque c'est l'iSGLT2 qui est ajouté à un iDPP4 et non l'inverse (127)

Une autre possibilité, moins pertinente à ce stade, est d'instaurer une insulinothérapie basale, en maintenant la metformine, avec le choix pour le clinicien d'arrêter ou de conserver l'iDPP4 - avec la possibilité de le reprendre dans un second temps si nécessaire (voir Partie 7, Chapitre F).

Dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation de l'iDPP4 (voir Avis n°4), deux bithérapies alternatives après arrêt de l'iDPP4 - metformine + sulfamide ou metformine + iSGLT2 - pourront également être envisagées à ce stade, bien qu'il

n'existe pas d'étude démontrant la supériorité de ces dernières sur l'association metformine + iDPP4. Toutes ces options thérapeutiques sont résumées dans la **Figure 2**.

L'importance du poids et de son évolution est un élément essentiel de la décision. Les GLP-1 RA et les iSGLT2 favorisent l'amaigrissement à l'inverse des sulfamides et de l'insuline qui sont généralement associés à une prise de poids. On préférera donc le choix d'un GLP-1 RA ou un iSGLT2 chez le patient présentant un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. De plus, les iDPP4, les GLP-1 RA et les iSGLT2 ne provoquent pas d'hypoglycémies à la différence des sulfamides ou de l'insuline.

Par contre, le choix d'une stratégie incluant un GLP-1 RA ou un iSGLT2 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 (voir *Partie 8, Chapitres C, D et E*).

### **Avis n°10 - Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + iDPP4 (Figure 2)**

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous bithérapie metformine + iDPP4, les deux options préférentielles sont les suivantes :

- passer à une trithérapie orale metformine + iDPP4 + sulfamide ou metformine + iDPP4 + iSGLT2\*, ce qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable ;
- arrêter l'iDPP4 et passer à une association metformine + GLP-1 RA, plus efficace sur l'HbA1c 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  $\geq 30$  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, 26 et 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, 16 et 17).

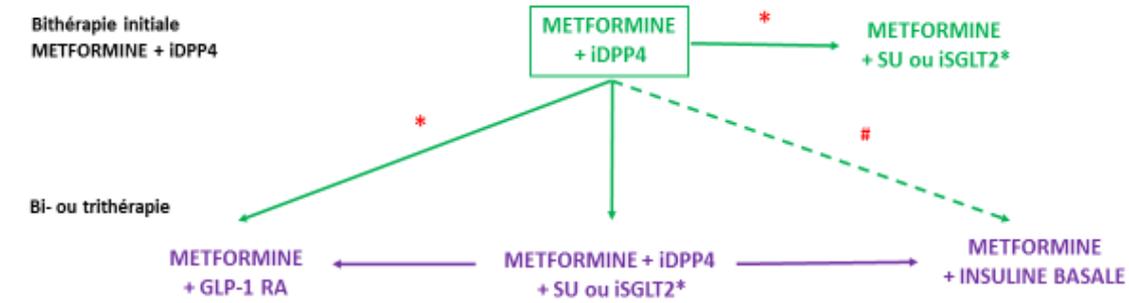
Dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation de l'iDPP4 (voir Avis n°4), une bithérapie alternative metformine + sulfamide ou metformine + iSGLT2\* pourra également être envisagée.

\* A 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 HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + iDPP4 à dose optimale bien observée**

Figure 2.



- 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

- \* Règle d'arrêt pour les iDPP4 : baisse d'HbA1c < 0,5% et HbA1c > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique)
- \* En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline  
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémiants après initiation de l'insulinothérapie basale
- 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>) et s'impose en cas de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque\*\* et/ou de maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant démontré son bénéfice

\* A 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

## 2. Après une bithérapie metformine + sulfamide

Les deux options préférentielles sont les suivantes : 1/ soit passer à une trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4 ou metformine + sulfamide + iSGLT2, ce qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable (mais est moins efficace sur l'HbA1c que les autres alternatives), 2/ soit ajouter un GLP-1 RA, avec le choix pour le clinicien d'arrêter ou de conserver le sulfamide, en baissant alors sa posologie - quitte à le réintroduire ou à réaugmenter sa posologie secondairement si nécessaire.

Une autre possibilité, moins pertinente à ce stade, est d'instaurer une insulinothérapie basale, en maintenant la metformine, avec le choix pour le clinicien d'arrêter ou de conserver le sulfamide en baissant alors sa posologie - avec la possibilité de le reprendre ou de réaugmenter la dose dans un second temps si nécessaire (voir Partie 7, Chapitre F).

La méta-analyse de Gross et al. (128) incluant des études randomisées de 24 semaines ou plus ne retrouve pas de différence significative en termes d'HbA1c entre l'ajout d'un iDPP4, d'un GLP-1 RA ou d'une injection d'insuline basale après bithérapie metformine + sulfamide.

Dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation du sulfamide ou en cas d'hypoglycémies répétées ou sévères (voir Avis n°4), deux bithérapies alternatives après arrêt du sulfamide pourront également être envisagées à ce stade : metformine + iDPP4 ou metformine + iSGLT2 ; cette dernière semble d'ailleurs plus efficace à long terme (124). Toutes ces options thérapeutiques sont résumées dans la **Figure 3**.

L'importance du poids et de son évolution est un élément essentiel de la décision. Les GLP-1 RA et les iSGLT2 favorisent l'amaigrissement à l'inverse des iDPP4 qui sont neutres sur le plan pondéral et de l'insuline qui est généralement associée à une prise de poids. On préférera donc un GLP-1 RA ou un iSGLT2 chez le patient présentant un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Par contre, le choix d'une stratégie incluant un GLP-1 RA ou un iSGLT2 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 (voir Partie 8, Chapitres C, D et E).

### **Avis n°11 - Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + sulfamide (Figure 3)**

**Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous bithérapie metformine + sulfamide, les deux options préférentielles sont les suivantes :**

- passer à une trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4 ou metformine + sulfamide + 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 sulfamide, 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, 26 et 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, 16 et 17)

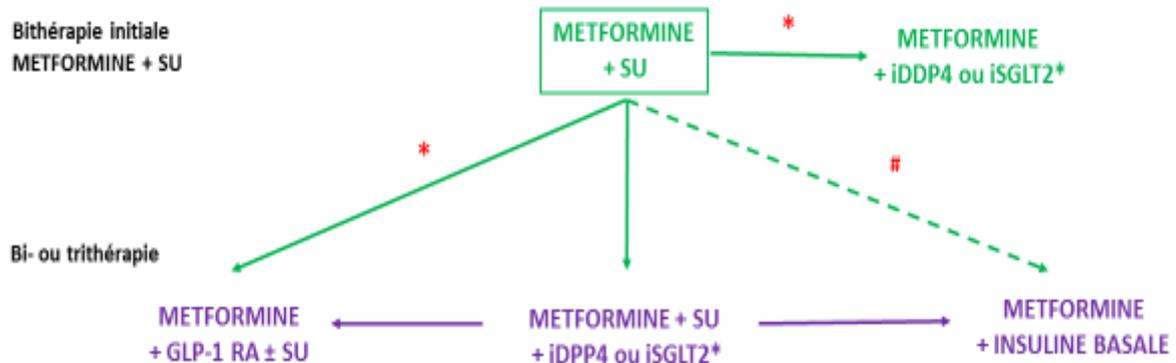
En cas d'hypoglycémies répétées ou sévères avec le sulfamide justifiant son arrêt, une bithérapie alternative metformine + iDPP4 ou metformine + iSGLT2\* pourra également être envisagée.

\* A 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 HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + sulfamide à dose optimale bien observée**

Figure 3.



- 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
- \* Règle d'arrêt pour les SU : baisse d'HbA1c < 0,5% et HbA1c > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique) ou si hypoglycémies répétées ou sévères
- \* En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline  
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémifiants après initiation de l'insulinothérapie basale
- 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>) et s'impose en cas de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque\*\* et/ou de maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant démontré son bénéfice

\* A 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

### 3. Après une bithérapie metformine + iSGLT2

Les deux options préférentielles sont les suivantes : 1/ soit passer à une trithérapie metformine + iSGLT2 + iDPP4 ou metformine + iSGLT2 + sulfamide, ce qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable (mais est moins efficace sur l'HbA1c que les autres alternatives), 2/ soit ajouter un GLP-1 RA, avec le choix pour le clinicien d'arrêter ou de conserver l'iSGLT2, quitte à le réintroduire secondairement si nécessaire. L'ajout d'un iDPP4 à une combinaison metformine + iSGLT2 n'entraîne qu'une réduction d'HbA1c relativement modeste (de l'ordre de 0,4 à 0,5 %), sans avantage sur le poids ni sur la pression artérielle (contrairement à l'ajout d'un iSGLT2 à un traitement par metformine + iDPP4) (127). L'association GLP-1 RA et iSGLT2 est coûteuse, mais prometteuse compte tenu des effets protecteurs des deux classes au niveau cardiovasculaire et rénal, et de leur efficacité sur la glycémie et le poids - qui ne sont toutefois pas additives - et sans risque d'hypoglycémie (129).

Une autre possibilité, moins pertinente à ce stade, est d'instaurer une insulinothérapie basale, en maintenant la metformine, avec le choix pour le clinicien d'arrêter ou de conserver l'iSGLT2 - avec la possibilité de la reprendre dans un second temps si nécessaire (voir Partie 7, Chapitre F).

Dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation de l'iSGLT2 (*voir Avis n°4*), une bithérapie alternative metformine + iDPP4 ou metformine + sulfamide pourra également être envisagée à ce stade, bien qu'il n'existe pas d'étude démontrant la supériorité de ces dernières sur l'association metformine + iSGLT2. Toutes ces options thérapeutiques sont résumées dans la **Figure 4**.

L'importance du poids et de son évolution est un élément essentiel de la décision. Les GLP-1 RA et les iSGLT2 favorisent l'amaigrissement à l'inverse des iDPP4 qui sont neutres sur le plan pondéral et des sulfamides et de l'insuline qui font prendre du poids. On privilégiera donc les stratégies incluant un GLP-1 RA et/ou un iSGLT2 chez le patient présentant un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. De plus, les iDPP4, les GLP-1 RA et les iSGLT2 ne provoquent pas d'hypoglycémies à la différence des sulfamides ou de l'insuline.

Par contre, le choix d'une stratégie incluant un GLP-1 RA ou un iSGLT2 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 (*voir Partie 8, Chapitres C, D et E*).

### **Avis n°12 - Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + iSGLT2\* (Figure 4)**

**Lorsque l'objectif d'HbA1c 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\* + sulfamide, 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, 16 et 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, 26 et 27*).

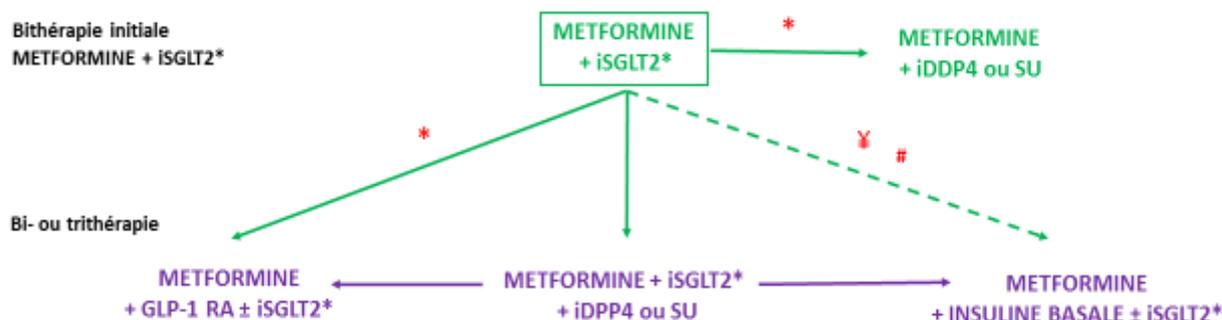
**Dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation de l'iSGLT2\* (*cf Avis n°4*), une bithérapie alternative metformine + sulfamide ou metformine + iDPP4 pourra également être envisagée, mais aucune étude n'a démontré l'efficacité supérieure de ces alternatives dans cette situation.**

\* A 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 HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + iSGLT2 à dose optimale bien observée**

Figure 4.



- 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
- \* Règle d'arrêt pour les iSGLT2 : baisse d'HbA1c < 0,5% et HbA1c > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique)
- \* En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline  
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémifiants après initiation de l'insulinothérapie basale
- \* Conserver l'iSGLT2\* en association à l'insuline uniquement s'il a permis de maintenir une perte de poids cliniquement significative (≥ 5% du poids initial) ou s'il s'agit d'un patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque\*\* et/ou une maladie rénale chronique en choisissant alors un iSGLT2\* ayant fait la preuve de son bénéfice

\* A 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

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

Après échec d'une bithérapie metformine + GLP-1 RA, les deux options préférentielles sont les suivantes : 1/ passer à une trithérapie metformine + GLP-1 RA + sulfamide ou metformine + GLP-1 RA + iSGLT2, ou 2/ instaurer une insulinothérapie basale, en conservant ou non le GLP-1 RA selon le profil du patient et la réponse pondérale au produit (*Partie 7, Chapitre F*).

Dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation du GLP-1 RA (*voir Avis n°4*), deux bithérapies alternatives - metformine + sulfamide ou metformine + iSGLT2 - pourront également être envisagées à ce stade, bien qu'il n'existe pas d'étude démontrant la supériorité de ces dernières en cas d'échec précoce d'une bithérapie metformine + GLP-1 RA. Toutes ces options thérapeutiques sont résumées dans la **Figure 5**.

#### Avis n°13 - Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + GLP-1 RA (Figure 5)

Lorsque l'objectif d'HbA1c 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, 16 et 17).

- passer à une trithérapie metformine + GLP-1 RA + sulfamide 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, 16 et 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, 26 et 27).

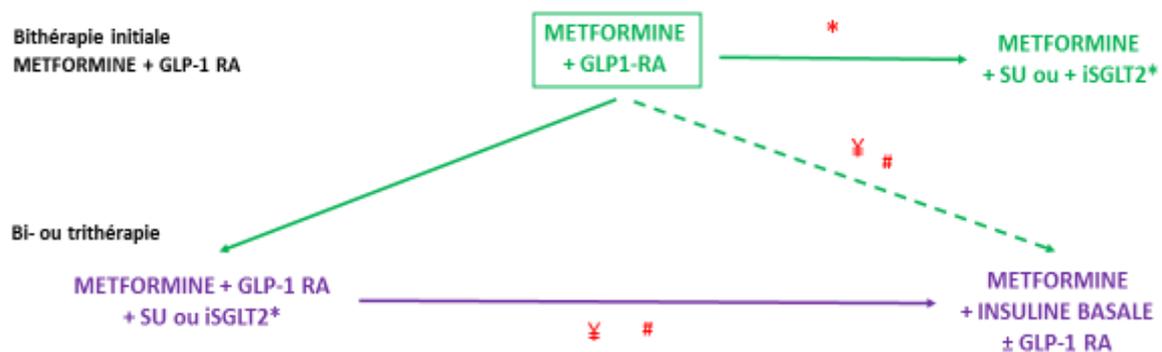
Dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation du GLP-1 RA (cf Avis n°4), une bithérapie metformine + sulfamide ou metformine + iSGLT2\* pourra également être envisagée, mais aucune étude n'a démontré l'efficacité supérieure de ces alternatives en cas d'échec précoce d'une association metformine + GLP-1 RA.

\* A 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 HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + GLP-1 RA à dose optimale bien observée**

Figure 5.



- 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
- \* Règle d'arrêt pour les GLP-1 RA : baisse d'HbA1c < 0,5% et HbA1c > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique)
- \* En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline  
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémiant après initiation de l'insulinothérapie basale
- \* Conserver le GLP-1 RA en association à l'insuline uniquement s'il a permis de maintenir une perte de poids cliniquement significative ( $\geq 5\%$  du poids initial) ou s'il s'agit d'un patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque\*\* et/ou une maladie rénale chronique en choisissant alors un GLP-1 RA ayant fait la preuve de son bénéfice

\* A 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

**E. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + trithérapie orale incluant la metformine à dose optimale bien observée**

Après échec d'une trithérapie orale incluant la metformine, le choix se fera entre 1/ une quadrithérapie orale (metformine + iDPP4 + iSGLT2 + sulfamide), ce qui permet de surseoir à un traitement injectable mais n'est validé par aucune étude de qualité, même si certaines données commencent à être disponibles (130-131) 2/ une association metformine + GLP-1 RA (en arrêtant automatiquement l'iDPP4, mais avec la possibilité pour le clinicien d'arrêter ou de conserver l'iSGLT2 et/ou le sulfamide, en baissant alors la posologie de ce dernier) ou 3/ l'instauration d'une insulinothérapie basale, en maintenant au moins la metformine (*voir Partie 7, Chapitre 7*). Toutes ces options thérapeutiques sont résumées dans la **Figure 6**.

**Avis n°14 - Objectif d'HbA1c non atteint sous trithérapie orale incluant la metformine (Figure 6)**

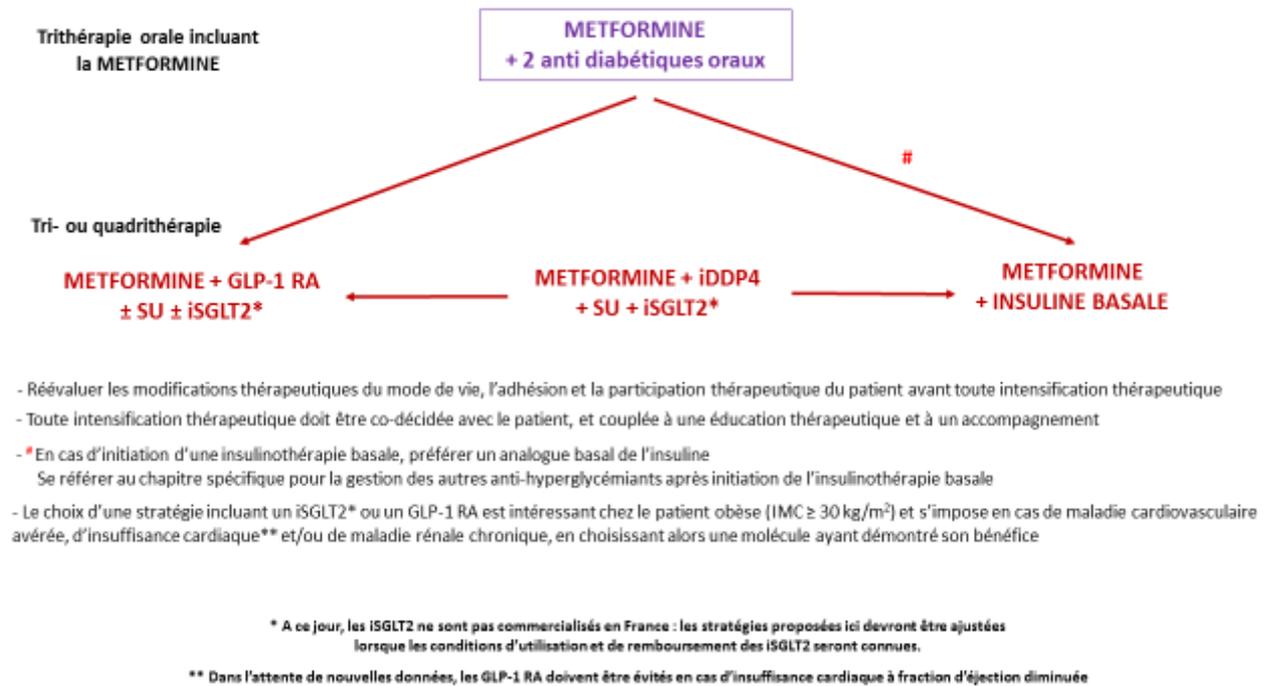
Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous trithérapie orale incluant la metformine, le choix se fera entre :

- une quadrithérapie orale (metformine + iDPP4 + iSGLT2\* + sulfamide), 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 sulfamide (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, 16 et 17).

\* A 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

**Figure 6. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et trithérapie orale incluant la metformine, à dose maximale tolérée bien observée**

Figure 6.



## F. Initiation d'une insulinothérapie basale

- **Mise en route de l'insulinothérapie : bonnes pratiques**

Il faut rappeler en préambule qu'une insulinothérapie intensifiée (associant, le plus souvent, insuline basale et insulines rapides) est parfois nécessaire, dès la découverte du diabète ou au cours de son évolution. C'est notamment le cas s'il existe des symptômes de déséquilibre glycémique majeur, avec signes d'hyper-catabolisme, dont un amaigrissement, dans un contexte de polyuro-polydipsie. Dans tous les cas, l'instauration d'un traitement par insuline est toujours une étape importante dans la vie d'un patient diabétique de type 2. Il est essentiel de ne pas la retarder lorsque cela devient nécessaire. En accord avec les données de la littérature montrant le bon rapport bénéfices/risques de cette stratégie (132), toutes les recommandations nationales et internationales préconisent de commencer par une injection quotidienne d'insuline basale, avec de petites doses au début - par exemple 6 à 10 U par jour pour la HAS 2013 (3) ou, au choix 10 U ou 0,1 à 0,2 U/kg/jour pour le consensus ADA-EASD 2018 (2) ou dans le *Standard of Care* de l'ADA en 2019 (117). L'insuline basale, injectée au coucher pour les insulines d'une durée d'action inférieure à 24 heures, permet de corriger, au moins en partie, l'hyperproduction hépatique de glucose pendant la nuit et de contrôler ainsi la glycémie au réveil. Il faudra mettre en place une ASG pour la prévention des hypoglycémies et l'adaptation (ou « titration ») des doses d'insuline (par exemple, pour la HAS 2013 (3) : au moins 2 glycémies capillaires par jour à l'initiation de l'insulinothérapie : au coucher pour prévenir les hypoglycémies et au réveil pour suivre l'objectif). Dans la plupart des cas, pour obtenir une HbA1c < 7%, il faudra viser une glycémie au réveil entre 0,80 g/L et 1,30 g/L et

« titrer » l'insuline basale en ce sens (par exemple, pour la HAS 2013 (3) : adaptation des doses d'insuline tous les 3 jours en fonction des glycémies au réveil et de l'objectif fixé, la dose pouvant être augmentée ou réduite de 1 ou 2 U).

Au moment de la mise en route d'une insulinothérapie basale, une phase de préparation du patient (et de son entourage) est indispensable. La plupart des patients diabétiques de type 2 peuvent être autonomes pour l'insulinothérapie. L'intervention d'un(e) infirmier(ère) à domicile peut être nécessaire, transitoirement ou durablement, pour certains patients isolés et/ou âgés et/ou ayant un handicap. L'initiation de l'insuline basale peut quasiment toujours être proposée en ambulatoire, l'hospitalisation devant rester l'exception.

Pour plus de détails sur les bonnes pratiques concernant l'initiation d'une insulinothérapie basale, le lecteur pourra se référer au guide du parcours de soins du DT2 de l'adulte de la HAS de 2014 (39). Pour résumer, plusieurs étapes doivent être respectées pour préparer le patient (et son entourage) au passage à l'insuline :

- Apporter une information sur le traitement par insuline, ses risques (hypoglycémies) et ses avantages pour le patient, ainsi que les modalités de surveillance
- Susciter la motivation du patient en vue de l'acceptation du traitement (entretien motivationnel, expression du vécu émotionnel)
- Évaluer les capacités d'apprentissage et d'autonomie du patient et de son entourage
- Proposer une ETP afin de permettre, notamment, l'acquisition des compétences suivantes : modalités d'ASG ; techniques de préparation et d'injection de l'insuline ; modalités de conservation de l'insuline ; interprétation des glycémies capillaires et adaptation des doses d'insuline pour atteindre les objectifs co-décidés ; prévention et prise en charge des épisodes d'hypoglycémie.

Dans de nombreux cas, le recours à un endocrinologue-diabétologue est une ressource pour bien définir les modalités du traitement. En cas d'impossibilité ou de refus du patient de réaliser lui-même les injections, on pourra prescrire l'intervention d'un(e) infirmier(ère) à domicile, en gardant à l'esprit le surcoût important que cela représente (93). Excepté les patients qui présentent une contre-indication durable à la réalisation des auto-injections, l'objectif assigné à l'infirmier(ère) est d'amener, en quelques semaines, le patient à être autonome, en suscitant sa motivation, en l'éduquant à l'auto-injection et à l'adaptation des doses d'insuline, et en s'assurant que toutes les compétences précitées sont acquises. Un protocole de titration et d'adaptation des doses d'insuline doit être fourni à l'infirmier(ère). Ce travail de motivation et d'éducation doit être réalisé avec le médecin traitant. A ce stade, le rôle de l'ETP est essentiel. Le recours aux associations de patients, et à l'accompagnement qu'elles proposent, peut être également utile.

Les premières semaines de traitement par l'insuline sont critiques pour l'autonomisation des patients et l'obtention d'un bon résultat ultérieur. Un suivi rapproché devra être proposé pour vérifier la bonne réalisation, l'efficacité et la tolérance de l'insulinothérapie (hypoglycémies, prise de poids...), la titration des doses (souvent insuffisante), pour modifier le protocole d'adaptation des doses si nécessaire et pour adapter, éventuellement, les traitements anti-hyperglycémiant associés. Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints ou en cas de mauvaise tolérance, d'hypoglycémies répétées ou de prise de poids excessive, il est

recommandé de demander l'avis d'un endocrinologue-diabétologue.

Dans tous les cas, il est nécessaire d'assurer une bonne coordination entre professionnels de santé de l'équipe soignante, par un protocole pluri-professionnel de passage à l'insuline, précisant les interventions de chacun, les modes de coordination entre les professionnels impliqués et les intervalles entre les rendez-vous de surveillance.

- **Quelle insuline basale choisir pour débiter ?**

Les données de la littérature montrent que l'insuline glargine U100 possède des avantages cliniquement pertinents par rapport à l'insuline NPH dans le DT2, à savoir i) une action plus prolongée, ii) une réduction du taux d'hypoglycémies (notamment nocturnes et sévères) et iii) une moindre variabilité intra- et inter-individuelle (133-134). De plus, les conclusions de l'étude ORIGIN rassurent quant à la sécurité cardiovasculaire de l'insuline glargine (91). Il existe aujourd'hui sur le marché un biosimilaire de l'insuline glargine U100 (Abasaglar®) qui a démontré sa bioéquivalence par rapport à la molécule de référence (Lantus®), ainsi qu'une efficacité et une tolérance similaires. Les prix des différentes insulines varient assez souvent, généralement en fonction de différents critères non médicaux. De manière générale, les biosimilaires sont moins chers, même si les différences de prix peuvent être modestes. L'ANSM autorise aujourd'hui une interchangeabilité entre la molécule de référence et son biosimilaire, à condition que le patient en soit informé, et que le médecin assure une traçabilité de ce changement et une surveillance adaptée du patient (135). Le décret d'application autorisant la substitution par les pharmaciens des produits originaux par leur biosimilaires n'étant pas encore paru, il est de la responsabilité des médecins de privilégier ces derniers.

Concernant l'insuline détémir (Levemir®), une revue systématique dans le DT2 (136) conclut à l'absence de différence avec la glargine U100 en termes d'efficacité et de tolérance, mais souligne qu'il est plus souvent nécessaire d'avoir recours à deux injections quotidiennes de détémir (en raison d'une durée d'action plus courte), avec des doses plus élevées ; de plus, les effets secondaires au point d'injection sont plus fréquents avec la détémir qu'avec la glargine, mais à l'inverse, la prise de poids est moindre sous détémir versus glargine. La détémir est l'analogue de l'insuline d'action prolongée dont le prix est le plus élevé. Il ressort de ces caractéristiques que l'insuline détémir présente peut-être un avantage lorsque l'on souhaite une insuline d'action plus courte que la glargine U100, par exemple chez des patients avec une hyperglycémie importante dans la journée, mais pas ou peu d'hyperglycémie nocturne, profil qui se rencontre sous corticoïdes ou chez certains patients âgés. À cet égard, le pic relatif d'insulinémie qui suit une injection de NPH peut également rendre utile le choix de la NPH avec une administration matinale chez ce type de patients, à risque d'hypoglycémie nocturne mais avec une hyperglycémie importante dans la journée.

Concernant la glargine U300 (Toujeo®), concentrée à 300 U par ml et dont le profil d'action est plus plat et plus prolongé que celui de la glargine U100, elle se montre, dans les études de phase III, aussi efficace que la glargine U100 sur la baisse d'HbA1c et plus performante que la glargine U100 sur la réduction du risque d'hypoglycémie nocturne symptomatique ou sévère ; cet effet favorable existe, de façon significative, chez les patients précédemment sous insuline basale + anti-hyperglycémifiants oraux (hors sulfamides) dans l'étude EDITION 2 (137) et chez les patients précédemment sous schéma d'insulinothérapie basal-bolus dans l'étude EDITION

1 (138), alors qu'une tendance identique est retrouvée chez les patients naïfs d'insuline dans l'étude EDITION 3 (139). Par ailleurs, dans ces études de phase III, ces résultats sont retrouvés avec des doses quotidiennes d'insuline glargine U300 plus élevées (de 10 à 17%) que celles de l'insuline glargine U100. Cette donnée doit être gardée à l'esprit pour toute comparaison du prix journalier par rapport aux autres insulines basales disponibles.

Concernant l'insuline dégludec (Trésiba®) dont le profil d'action est plus plat et plus prolongé que celui de la glargine U100, elle se montre, dans les études de phase III BEGIN, aussi efficace sur la baisse d'HbA1c et plus performante sur la réduction du risque d'hypoglycémie nocturne symptomatique ou sévère que la glargine U100 (140). Dans l'étude en cross-over SWITCH 2 comparant dégludec et glargine U100 chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque d'hypoglycémie traités par insuline basale avec ou sans antidiabétiques oraux, l'incidence des hypoglycémies symptomatiques était plus faible sous dégludec (-30%), tout comme celle des hypoglycémies symptomatiques nocturnes (-42%) (141). L'étude de sécurité cardiovasculaire DEVOTE comparant dégludec et glargine U100 chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire a confirmé le moindre risque d'hypoglycémies sévères sous dégludec (-40%), et montré une incidence comparable d'événements cardiovasculaire avec les deux insulines (92). Du point de vue clinique, le profil de l'insuline dégludec est tout à fait comparable à celui de la glargine U300 chez des patients naïfs d'insuline. L'essai randomisé BRIGHT (142), comparant en ouvert dégludec et glargine U300 chez des patients diabétiques de type 2 naïfs d'insuline a montré que les deux insulines étaient similaires à la fois en termes d'efficacité sur l'HbA1c (critère primaire de jugement) et de risque hypoglycémique à 6 mois (142). Présenté lors du congrès 2019 de l'EASD et encore non publié à ce jour, l'essai randomisé CONCLUDE, comparant dégludec et glargine U300 chez des patients diabétiques de type 2 déjà traités par insuline basale associée ou non à des antidiabétiques oraux et à haut risque d'hypoglycémie, montre un risque comparable d'hypoglycémies sévères ou symptomatiques confirmées avec les deux insulines (critère primaire de jugement) (143). On retrouvait dans ces deux études ce qui avait déjà été montré dans les études EDITION (glargine U300 versus U100), à savoir la nécessité d'avoir une dose un peu plus importante de glargine U300 pour avoir la même efficacité hypoglycémiant que l'insuline dégludec (142-143).

Pour résumer, ces deux analogues de l'insuline d'action prolongée, glargine U300 et dégludec, présentent entre eux plus de similitudes que de différences du point de vue clinique et ont l'avantage sur l'analogue de longue durée d'action de référence, la glargine U100, de présenter un risque hypoglycémique moindre, notamment la nuit, encore que ce bénéfice soit modeste en risque absolu. Ces données peuvent être en faveur de l'utilisation de la glargine U300 ou de la dégludec chez les patients pour lesquels le prescripteur juge que le risque hypoglycémique nocturne est préoccupant, soit parce que le patient présente des facteurs de risque de présenter des hypoglycémies (par exemple, antécédents d'hypoglycémie confirmée et/ou symptomatique dans les semaines ou mois précédents, mauvaise perception des hypoglycémies, présence d'une IRC...), soit chez des patients fragiles pour lesquels on veut éviter les éventuelles conséquences cliniques d'une hypoglycémie. Ces deux insulines peuvent notamment être utilisées en remplacement de la glargine U100 chez les sujets présentant des hypoglycémies nocturnes avec cette insuline malgré une adaptation des doses d'insuline en conformité avec l'objectif personnalisé d'HbA1c. Dans tous les cas, le choix de prescrire un analogue de l'insuline d'action très prolongée (glargine U300, dégludec) ou de la détémir

plutôt qu'un biosimilaire de la glargine U100 doit être réfléchi compte tenu d'un coût journalier de traitement généralement plus élevé.

Notons qu'avec les analogues de l'insuline d'action prolongée, l'injection d'insuline basale quotidienne pourra être réalisée le matin, le soir ou au coucher, selon les préférences du patient, mais toujours au même moment d'un jour à l'autre ; avec la glargine U300 ou avec dégludec, une plus grande flexibilité est possible entre deux injections ( $24 \pm 3$  heures pour la glargine ; intervalle minimum de 8 heures entre deux injections pour la dégludec).

### **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 HbA1c < 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).**

**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 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))

- **Quels traitements anti-hyperglycémiantes maintenir ou arrêter au moment de l'instauration d'une insulinothérapie basale ?**

Au moment de l'instauration de l'insulinothérapie, les patients ont souvent « empilé » de nombreux traitements non insuliniques, les principaux étant la metformine, les sulfamides, les iDPP4, les GLP-1 RA ou les iSGLT2, le tout donnant lieu à des combinaisons multiples suivant les patients et les médecins.

Il n'est sans doute pas souhaitable, ni du point de vue économique, ni du point de vue médical, de maintenir tous les autres traitements anti-hyperglycémiantes au moment de cette étape importante qu'est la mise en route de l'insuline. Pour autant, s'il existe de nombreuses études sur les combinaisons des différentes classes thérapeutiques à l'insuline, il n'y a pas ou très peu d'études sur la période de transition elle-même, autrement dit visant à savoir s'il est utile ou non de maintenir des traitements qui, par définition, ne suffisaient pas à contrôler la glycémie puisqu'on initie l'insuline.

Lorsqu'on initie une insulinothérapie basale :

- il existe un consensus pour maintenir la metformine, en raison de différentes études montrant une meilleure HbA1c, une moindre prise de poids, sans augmentation du risque hypoglycémique, avec un certain degré d'épargne insulinaire (144).
- l'association des sulfamides à l'insuline est globalement déconseillée, car différentes études ont montré un sur-risque hypoglycémique, sans amélioration de l'HbA1c, et avec une prise de poids accrue (145). Cependant, il a aussi été montré qu'un arrêt brutal des sulfamides dans cette phase de transition peut se traduire par un déséquilibre glycémique relativement difficile à « rattraper », ce qui peut décourager le patient, et qui rend plus difficile la titration des doses d'insuline basale. Ces remarques valent aussi pour le répaglinide.
- à la différence des sulfamides, l'association d'un iDPP4 à l'insuline est plutôt positive, avec un meilleur contrôle glycémique, sans prise de poids, et sans augmentation du risque hypoglycémique. Il faut néanmoins noter que la diminution du taux d'HbA1c lorsqu'un iDPP4 est associé à l'insuline basale est moindre que lorsqu'il est associé à la metformine en bithérapie orale : -0,4 à 0,5% versus -0,7 à 0,8%. En ce qui concerne le risque hypoglycémique, les études sont hétérogènes, certaines suggérant une protection contre le risque hypoglycémique, d'autres une neutralité, d'autres un léger

sur-risque, compte tenu du meilleur contrôle glycémique (146). L'étude CompoSIT-I, menée chez des patients sous une association metformine et sitagliptine a montré que l'arrêt de la sitagliptine lors du passage à l'insuline se traduisait par une HbA1c plus élevée de 0,46% malgré des doses d'insuline plus élevées (61 versus 53 unités/jour), avec le même risque hypoglycémique (147). Il est vraisemblable qu'une titration supplémentaire de l'insuline dans le bras sans sitagliptine aurait obtenu le même niveau d'HbA1c.

- de nombreuses études montrent que l'ajout d'un iSGLT2 à l'insuline donne de bons résultats (148) : meilleur contrôle glycémique pour une moindre dose d'insuline, sans majoration du risque hypoglycémique et avec un avantage pondéral. La réserve concerne le risque accru de cétoacidose. Ce risque est faible, mais l'augmentation des cas de cétoacidose sous iSGLT2, souvent difficiles à diagnostiquer car sans élévation majeure de la glycémie, a surtout été montrée chez des patients insulino-requérants, le plus souvent dans un contexte favorisant (chirurgie, sepsis, insulino-pénie sévère...). Il s'agit néanmoins d'une bonne option d'intensification d'une insulinothérapie basale. Mais ceci ne répond pas à la question de la phase de transition ; autrement dit, faut-il maintenir un iSGLT2 prescrit avant l'insuline et qui, par définition, puisqu'on institue l'insuline, ne donne pas un résultat glycémique satisfaisant. Il n'existe pas d'essai prospectif randomisé qui ait réellement posé cette question. La logique est donc d'appliquer à cette classe thérapeutique, d'autant qu'il existe les différents effets secondaires des iSGLT2, la même règle d'arrêt que celle des autres classes, à savoir arrêter le traitement pour éviter l'empilement, quitte à le réintroduire ultérieurement si nécessaire. Il convient cependant d'individualiser ce choix, et on proposera de conserver l'iSGLT2 en cas de réponse pondérale jugée cliniquement significative ( $\geq 5\%$  du poids initial) lorsque l'iSGLT2 avait été mis en route, et surtout en cas de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique (voir Partie 8, Chapitres C, D et E).
- de nombreuses études montrent que l'association d'un GLP-1 RA à l'insuline donne de bons résultats : meilleur contrôle glycémique, pour une moindre dose d'insuline, sans majoration du risque hypoglycémique et avec un avantage pondéral. Il s'agit donc d'une excellente option d'intensification de l'insuline. Mais, à nouveau, ceci ne répond pas à la question de la phase de transition ; autrement dit, faut-il maintenir un GLP-1 RA prescrit avant l'insuline - option privilégiée dans le consensus ADA-EASD (2) - et qui, par définition, puisqu'on institue l'insuline, ne donne pas un résultat glycémique satisfaisant. Il n'existe pas là non plus d'essai prospectif randomisé qui ait réellement posé cette question. Il existe deux études randomisées qui apportent des éléments intéressants, mais ne permettent pas de conclure définitivement sur le sujet. Dans la première étude, chez des patients répondant mal au liraglutide, l'ajout d'une injection de détémir a permis une baisse supplémentaire de l'HbA1c de 0,5% versus poursuite du liraglutide seul (149). Dans la seconde étude, issue du programme de développement de l'association fixe IdegLira (insuline degludec + liraglutide), des patients diabétiques de type 2 insuffisamment équilibrés sous GLP-1 RA ont été randomisés vers la poursuite du GLP-1 RA ou une injection quotidienne d'IdegLira, avec une baisse supplémentaire d'HbA1c de 1,0% dans ce dernier groupe (150). Une étude observationnelle issue de données « en vie réelle » (151) a montré qu'en cas d'échec d'une association anti-hyperglycémisants oraux et GLP-1 RA, l'ajout d'une insuline

basale au GLP-1 RA est plus efficace que le remplacement du GLP-1 RA par une insuline basale en termes d'HbA1c. De plus, cet ajout est plus efficace lorsqu'il intervient précocement, dans les 6 premiers mois, plutôt qu'après la première année. Enfin, cette stratégie additive semble annuler la prise de poids habituellement observée lors de la mise en route d'une insuline basale. Pour résumer ces études, le niveau de preuve pour continuer systématiquement un GLP-1 RA lorsqu'on initie l'insuline est sans doute insuffisant compte tenu du surcoût que représente ce maintien. Il convient cependant d'individualiser ce choix, et on proposera de conserver le GLP-1 RA en cas de réponse pondérale jugée cliniquement significative ( $\geq 5\%$  du poids initial) lorsque le GLP-1 RA avait été mis en route, et surtout en cas de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique (*voir Partie 8, Chapitre E*).

### 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 sulfamide), 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, 26 et 27).**

**L'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable en cas de difficultés.**

\* A 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 HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + insulinothérapie basale bien titrée et bien observée

### 1. Définition de l'échec d'une insulinothérapie basale

L'échec d'une insulinothérapie basale est défini par une HbA1c au-dessus de l'objectif fixé malgré une bonne titration de l'insuline basale, c'est-à-dire quand la glycémie à jeun se situe dans la cible choisie (le plus souvent entre 0,80 et 1,30 g/L pour une HbA1c cible  $< 7\%$ ). Ce sont alors les excursions glycémiques postprandiales qui sont trop importantes et doivent être réduites. Une autre situation d'échec de l'insulinothérapie basale se caractérise par l'impossibilité de normaliser la glycémie à jeun malgré de fortes doses d'insuline basale (généralement au-dessus de 0,7 U/Kg/j).

En situation d'échec après insulinothérapie basale, il est souhaitable de prendre l'avis d'un endocrinologue-diabétologue pour choisir l'option thérapeutique la plus appropriée. Comme toujours, dans cette situation, à côté des données de la littérature et de l'expérience du clinicien, il faut prendre en compte les préférences du patient.

## **2. Quelles options après échec d'une insulinothérapie basale ?**

Après échec de l'insulinothérapie basale, l'objectif est généralement d'écarter les excursions hyperglycémiques postprandiales. Parmi les options thérapeutiques envisageables à ce stade, la première est d'ajouter à l'insuline basale un traitement oral (sulfamide, glinide, iDPP4 ou iSGLT2), la seconde consiste à ajouter à l'insuline basale un traitement injectable (GLP-1 RA ou intensification de l'insulinothérapie avec ajout d'une insuline d'action rapide). L'ajout d'un traitement injectable est plus efficace pour réduire l'HbA1c que l'addition d'un traitement oral. Toutes ces options thérapeutiques sont résumées dans la **Figure 7**.

- **Association insuline basale + traitement oral**

Pour les raisons déjà discutées au chapitre d'initiation de l'insuline, les sulfamides ne sont pas la meilleure option en raison du risque hypoglycémique, a fortiori en association à l'insuline, et du risque de prise de poids. En ce qui concerne le répaglinide, parfois utilisé en pratique au nom de son action postprandiale prédominante, aucune étude ne vient valider, dans cette association avec l'insuline basale, une différence quelconque avec les sulfamides ; le répaglinide ne constitue donc pas non plus la meilleure option, puisqu'il partage avec les sulfamides le risque hypoglycémique. Les deux meilleures options, si on choisit un traitement oral, sont donc l'association de l'insuline basale et d'un iDPP4 ou l'association de l'insuline basale et d'un iSGLT2.

- ***Association de l'insuline basale et d'un iDPP4***

Comme discuté au chapitre précédent, cette association entraîne une diminution modérée du taux d'HbA1c (de l'ordre de -0,5%), mais sans prise de poids et avec un avantage sur les sulfamides ou le répaglinide en termes de risque hypoglycémique. L'avantage de cette association avec un iDPP4 sur celle avec un iSGLT2 est l'absence quasi certaine de tout effet secondaire. Concernant le risque d'hypoglycémie, les études sont hétérogènes, certaines suggérant un moindre risque, d'autres une neutralité, d'autres un léger sur-risque, compte tenu du meilleur contrôle glycémique (146).

- ***Association de l'insuline basale et d'un iSGLT2***

Cette association a l'inconvénient des effets secondaires des iSGLT2, même s'ils sont rares. En particulier, c'est chez les patients insulinorequérants que le risque de cétoacidose, même s'il est mineur, est clairement augmenté lorsque les circonstances le favorisent. Un des avantages de cette association est, comme pour la précédente, l'absence de sur-risque hypoglycémique. Les autres avantages sont la perte de poids, ou la moindre prise de poids sous insuline (148), mais aussi et surtout le bénéfice cardiovasculaire et rénal, démontré par les grandes études d'événements avec les iSGLT2, qui comportaient de nombreux patients sous insuline (de l'ordre de 50%).

- **Association insuline basale + GLP-1 RA**

Le rationnel de cette association repose sur la complémentarité d'action de ces traitements : l'insuline basale a vocation à contrôler la glycémie à jeun, tandis que le GLP-1 RA va cibler la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale, en particulier les agonistes d'action courte. Par rapport à une insulinothérapie intensifiée, l'ajout d'un GLP-1 RA contrebalance les effets contraires sur le poids et le risque d'hypoglycémies (152-153). Les GLP-1 RA ne nécessitent pas de titration complexe de la dose. Les études cliniques comparant GLP-1 RA et un à trois bolus d'analogues rapides de l'insuline après échec de basale vont toutes dans le même sens et montrent un équilibre glycémique au moins équivalent sous GLP-1 RA, avec une perte de poids et un moindre risque hypoglycémique (154-155). Il convient toutefois de garder à l'esprit le prix particulièrement élevé de cette association. En France, l'exénatide (dans sa forme standard), le liraglutide et le dulaglutide ont une AMM en association avec l'insuline.

Il existe également sur le marché une forme combinée associant dans le même stylo insuline basale et GLP-1 RA : il s'agit de l'IdegLira qui associe l'insuline dégludec et le liraglutide. Cette solution permet de limiter le nombre d'injections. De plus, la titration très progressive va améliorer la tolérance digestive vis-à-vis de la composante liraglutide. Par contre, l'inconvénient est que l'adaptation de la dose d'insuline va entraîner une variation de la dose de liraglutide, et que le ratio fixe d'IdegLira ne convient pas à tous les patients. On rappellera le prix particulièrement élevé d'une telle association, même si cette combinaison fixe n'est pas plus onéreuse que l'association libre des deux composants. Cette forme combinée est cependant bien plus chère que l'utilisation de l'insuline basale seule, pour des avantages à évaluer individuellement.

- **Intensification de l'insulinothérapie**

L'intensification de l'insulinothérapie peut sembler relativement facile car le patient est déjà sous insuline. La réalité est autre car les adaptations des doses sont souvent plus complexes qu'avec une simple injection d'insuline basale. Deux options peuvent être proposées : i) l'ajout d'une (schéma « basal-plus ») (156) à trois (schéma « basal-bolus ») injections d'un analogue de l'insuline d'action rapide avant le repas considéré comme le plus hyperglycémiant (basal-plus) ou avant chaque repas (basal-bolus) ; ii) le remplacement de l'insuline basale par deux ou trois injections quotidiennes d'insuline « premix ». La première option permet une plus grande flexibilité dans la vie quotidienne du patient, a un meilleur profil de tolérance (prise de poids, hypoglycémies) (157), mais nécessite une adaptation des doses pouvant paraître complexe pour certains patients. La seconde option est plus simple, mais moins flexible : le choix des « premix » impose une régularité, rarement rencontrée, dans l'horaire et la quantité de glucides des repas. Le choix dépend de plusieurs paramètres et, en particulier, la préférence du patient, les objectifs glycémiques, l'autonomie du patient, le profil glycémique évalué par l'ASG et, enfin, le mode de vie du patient, notamment la régularité des horaires des repas (1-3). A ce stade, l'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable pour choisir l'option thérapeutique la plus appropriée. Enfin, en cas d'échec d'une insulinothérapie basal-bolus bien conduite, un traitement par pompe à insuline peut être proposé à certains patients, toujours après avis spécialisé. Cette option, très coûteuse, a montré sa supériorité au schéma basal-bolus dans l'étude OPT2MISE chez des patients avec de forts besoins en insuline - en moyenne 1,1 U/kg/j (158).

## **Avis n°18 - Objectif d'HbA1c non atteint sous insulinothérapie basale + metformine (Figure 7)**

En cas de résultats insuffisants sous insulinothérapie basale + metformine (HbA1c > objectif malgré des glycémies à jeun dans la cible ou HbA1c > 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.

A 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'HbA1c. Si cette option est choisie, il convient de privilégier l'ajout d'un iDPP4 ou d'un iSGLT2\* plutôt que l'ajout d'un sulfamide 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 pré-prandiales d'un analogue rapide de l'insuline associées à une injection d'insuline basale plutôt que 2 ou 3 injections quotidiennes d'insuline « 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.

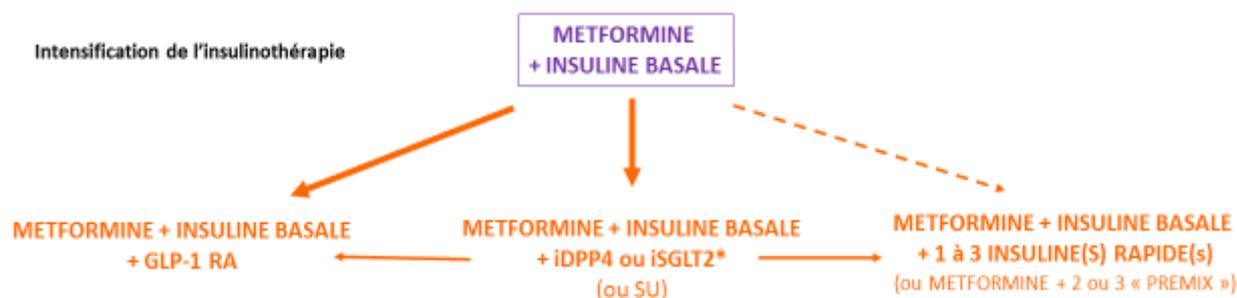
Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2\* ou un GLP-1 RA est intéressant chez le patient obèse (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Ce choix s'impose chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque\*\* et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant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

\* A 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 HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + insuline basale bien titrée bien observée**

Figure 7.



- 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
- 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)
- Préférer un schéma d'insulinothérapie intensifiée par multi-injections en cas de signes d'hypercatabolisme
- 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>) et s'impose en cas de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque\*\* et/ou de maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant démontré son bénéfice

\* A 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

## 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 IAG qui ont pour avantage de ne pas induire d'hypoglycémies ni de prise de poids ; un sulfamide 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'HbA1c 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 : sulfamide + 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'HbA1c n'est pas atteint sous bithérapie, il faudra recourir à une insulinothérapie (cf Avis n° 15, 16 et 17).

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

\*\* A 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

## **I. Ce que peut choisir le patient**

A tous les stades de la maladie, il est important de prendre en considération et de respecter le choix (éclairé) du patient. Il peut, par exemple, choisir de préférer des médicaments pour lesquels on dispose d'une longue expérience, ne pas accepter l'intensification thérapeutique proposée par le médecin s'il pense pouvoir améliorer son adhésion au traitement ou intensifier les modifications du style de vie, en renforçant l'ASG pour évaluer ses efforts.

Il peut aussi décider, par exemple, dans les situations où l'option s'offre à lui, de préférer une trithérapie orale s'il ne souhaite pas de traitement injectable, de choisir un GLP-1 RA parce qu'il est en surpoids ou qu'il craint les hypoglycémies avec les sulfamides ou l'insuline, de préférer un GLP-1 RA hebdomadaire plutôt qu'en une injection quotidienne pour réduire le nombre d'injections, ou de retarder le passage à l'insuline (hors situations d'urgence) car il pense pouvoir améliorer son adhésion au traitement et son style de vie.

## Partie 8. Populations particulières

### A. Patient âgé de plus de 75 ans

La prise en charge des patients diabétiques âgés est devenue aujourd'hui une priorité de santé publique. En France, le quart des patients diabétiques de type 2 a plus de 75 ans (159). Dans cette population, les complications du diabète s'intriquent avec des manifestations plus spécifiquement gériatriques comme les déficits cognitifs, la fragilité et la dénutrition. Le diabète des sujets âgés nécessite une adaptation des pratiques afin d'éviter de graves répercussions sur la santé des patients, mais aussi sur l'équilibre des comptes sociaux (160).

#### 1. Evaluation gériatrique

L'utilisation de grilles validées permet la quantification de nombreux facteurs comme l'autonomie, les fonctions cognitives, l'état nutritionnel et les conditions de vie. L'évaluation gériatrique standardisée est plus fiable qu'une appréciation approximative, encore trop souvent réalisée. Elle aboutit à la classification des patients diabétiques âgés en trois catégories :

- les sujets âgés « en bonne santé », qui ne présentent aucune pathologie ou une pathologie correctement traitée et bien contrôlée, qui sont autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et qui sont assimilables aux adultes plus jeunes ;
- les sujets âgés « fragiles », qui présentent plusieurs affections, des troubles nutritionnels ou un déficit cognitif, qui les exposent à une altération brutale vers le groupe des patients dépendants et/ou à la santé très altérée à l'occasion d'une maladie intercurrente, par exemple ;
- les sujets âgés « dépendants et/ou à la santé très altérée », qui présentent de multiples affections, sont souvent institutionnalisés et parfois en fin de vie ; ces patients nécessitent de nombreux traitements, ce qui majore le risque d'accidents iatrogènes.

#### 2. Complications spécifiques des personnes âgées

Les particularités de la prise en charge de ces patients diabétiques tiennent à la fréquence des manifestations du grand âge qui altèrent gravement la qualité de vie des patients, retentissent sur le suivi du diabète et de ses complications et génèrent des conséquences importantes sur le plan socio-économique.

- Le déclin cognitif est plus fréquent et plus important chez les patients âgés diabétiques et a des répercussions importantes sur la prise en charge, notamment en terme d'observance et de dépistage des hypoglycémies (161-162). Cette altération des fonctions cognitives est souvent sous-estimée et méconnue, et nécessiterait un dépistage systématique par la réalisation d'un test simple comme Mini-Mental State Examination (MMSE). Le test devrait être répété tous les 2 à 3 ans en cas de normalité et tous les ans si le résultat est « limite », et complété par une évaluation neurocognitive.

- Les syndromes dépressifs sont fréquents chez les personnes âgées diabétiques, mais ils sont volontiers méconnus d'autant qu'ils peuvent être confondus avec une démence débutante.
- Les personnes diabétiques âgées sont particulièrement exposées à la déshydratation avec insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, notamment lors d'une pathologie aiguë avec déséquilibre du diabète.
- La fréquence et les conséquences de la dénutrition sont souvent négligées chez les personnes âgées diabétiques. Des critères simples ont été édités par la HAS pour évaluer le degré de dénutrition par l'appréciation de l'IMC et de la perte de poids, la réalisation du MNA (*Mini Nutritional Assessment*), ainsi que le dosage de l'albuminémie (163).
- Les complications podologiques sont fréquentes et particulièrement redoutables chez les personnes âgées diabétiques, avec une majoration du risque d'infections et un retentissement sur l'activité physique.
- Les causes des chutes chez les personnes âgées diabétiques sont multiples, ce qui explique leur fréquence. Leurs conséquences peuvent être graves et nécessitent d'être prévenues autant que cela est possible.
- Les hypoglycémies sont fréquentes chez les patients diabétiques âgés du fait d'une alimentation souvent irrégulière et de la prévalence élevée de l'IRC ; cette dernière majore l'activité de l'insuline et des sulfamides hypoglycémiantes (responsables d'hypoglycémies plus graves et plus prolongées). Elles sont sous-déclarées en cas de troubles cognitifs (162). Dans la mesure du possible, le choix du traitement doit privilégier les médicaments antidiabétiques n'entraînant pas de risque hypoglycémique.

### **3. Objectifs glycémiqes**

L'intérêt d'objectifs glycémiqes trop ambitieux n'est pas clairement démontré à ce jour et le risque hypoglycémique ne doit pas être sous-estimé chez les patients âgés. A ce titre, lorsque le traitement inclut des médicaments pouvant induire un risque d'hypoglycémie (sulfamides, glinides, insuline), une bonne éducation du malade et/ou de son entourage est nécessaire pour éviter la survenue et les conséquences de ces accidents hypoglycémiques. Cependant, le risque hypoglycémique ne doit pas servir de prétexte à un laxisme exagéré dans les objectifs glycémiqes, notamment chez les patients âgés « en bonne santé ». En effet, un bon équilibre glycémiqes réduit le risque d'apparition ou d'aggravation des complications, et, notamment, des atteintes rétiniennees et rénales. En outre, l'étude observationnelle multicentrique française GERODIAB (164) a montré que l'HbA1c était un marqueur prédictif indépendant du risque de mortalité à 5 ans chez des patients diabétiques de type 2 âgés en moyenne de 77 ans : dans cette étude, une HbA1c moyenne à 5 ans entre 5,8 et 6,7% était associée au meilleur taux de survie, mais les individus concernés étaient aussi ceux qui présentaient un profil de risque plus favorable (sujets plus jeunes, présentant moins de complications, avec une ancienneté de diabète moins longue et sans maladie sévère ou fragilité associée).

Les objectifs glycémiqes doivent être adaptés à la présentation clinique (complications du diabète, comorbidités, mode de vie, observance) et au degré de fragilité des patients âgés, ce qui souligne l'importance de l'évaluation gérontologique (1-3, 165-166).

- Chez les sujets âgés « en bonne santé » les objectifs glycémiques sont identiques à ceux de l'ensemble de la population : HbA1c  $\leq$  7% (53 mmol/mol).
- Chez les sujets âgés « fragiles » : la valeur cible sera une HbA1c  $\leq$  8,5% (69 mmol/mol), avec une borne inférieure d'HbA1c de 7,5% (58 mmol/mol) si les patients sont traités par insuline, pour minimiser le risque d'hypoglycémie ; ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance du patient.
- Chez les sujets âgés « dépendants et/ou à la santé très altérée » : la valeur cible sera une HbA1c  $<$  9% (75 mmol/mol) et/ou des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/l ; une borne inférieure d'HbA1c de 8% (64 mmol/mol), avec des glycémies capillaires préprandiales supérieures à 1,40 g/l, doit être observée chez les patients traités par insuline, pour minimiser le risque d'hypoglycémie.

#### **4. Mesures sociales et familiales**

La mise en place de mesures sociales et familiales adaptées est un objectif majeur de la prise en charge des patients âgés, notamment lorsqu'ils sont diabétiques. L'évaluation du degré d'autonomie, de la dénutrition et de l'état cognitif doit permettre d'adapter le traitement et l'éducation thérapeutique aux possibilités du malade. L'implication des aidants et l'intervention d'une infirmière, lorsque cela est nécessaire, conditionne la qualité des soins. Les services d'aide au maintien à domicile (SSIAD), la livraison de repas, la téléassistance et, dans les cas les plus sévères, l'hospitalisation à domicile (HAD), sont des outils disponibles pour améliorer la qualité de la prise en charge de ces patients fragiles.

#### **5. Particularités du traitement**

Les objectifs du traitement visent à améliorer l'équilibre glycémique, à prendre en charge les complications et les pathologies associées, en adéquation avec l'environnement social et familial (167).

- **Moyens non médicamenteux**

Chez les sujets âgés, la question n'est plus de recommander un régime restrictif, mais de lutter contre la dénutrition. L'apport énergétique ne doit pas être inférieur à 1500 kcal par jour et l'apport protéique ne doit pas être inférieur à 1 g/kg/jour de façon à limiter les risques de sarcopénie et de dénutrition (163). L'activité physique doit être adaptée aux possibilités des patients. L'amélioration de l'équilibre glycémique, de la trophicité musculaire et de la socialisation en sont des bénéfices attendus. La marche régulière constitue l'élément pivot de l'activité physique, associée, quand cela est possible, à un entraînement en résistance (168).

- **Stratégie thérapeutique avant l'insuline**

La stratégie thérapeutique doit être individualisée et adaptée aux patients. En présence d'une IRC, le bon usage et les contre-indications de la metformine ne diffèrent pas chez les patients âgés (49). Lorsque la metformine est prescrite chez les patients en IRC modérée, et en particulier chez les sujets âgés, la fonction rénale doit être contrôlée tous les 3 mois, mais également en cas d'événements susceptibles de l'altérer rapidement (fièvre, diarrhées, vomissements, déshydratation, prescription d'un diurétique, d'un bloqueur du système

rénine-angiotensine ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien). Le facteur favorisant le plus fréquent de l'acidose lactique sous metformine n'est pas l'IRC, mais l'insuffisance rénale aiguë, notamment en cas d'épisodes de déshydratation menant à une insuffisance rénale fonctionnelle.

En cas d'échec ou de contre-indication de la metformine, le choix se portera en priorité vers un iDPP4, en particulier chez un sujet fragile, à fort risque hypoglycémique ou aux antécédents cardiovasculaires (64). La prescription d'un sulfamide ou d'un glinide peut s'envisager chez des patients « en bonne santé » avec risque hypoglycémique modéré (patient non isolé, repas réguliers...). Dans tous les cas, ces agents doivent être utilisés avec précaution et nécessitent, idéalement, la réalisation d'une ASG.

L'expérience des GLP-1 RA après 75 ans est limitée. S'ils ont pour intérêt d'être efficaces sur l'HbA1c et de ne pas entraîner d'hypoglycémie (sauf en cas d'association à un sulfamide ou à l'insuline), ils induisent le plus souvent une perte de poids. Cette dernière n'est toutefois pas forcément une priorité après 75 ans en raison du risque de dénutrition, qui peut aussi être majoré par les effets secondaires digestifs des GLP-1 RA - avec également le risque d'une insuffisance rénale fonctionnelle en cas de vomissements. Il est donc préférable de les réserver aux patients âgés en « bonne santé » et/ou chez qui on recherche une protection cardio-rénale (*voir Partie 8, Chapitres C, D et E*), idéalement après avis d'un spécialiste endocrinologue-diabétologue, et en surveillant attentivement l'état nutritionnel (poids, albuminémie).

L'expérience des iSGLT2 après 75 ans est limitée (169). En raison des effets secondaires possibles notamment liés à la majoration de la diurèse et à l'hypovolémie, leur prescription doit être réservée aux patients âgés « en bonne santé » et/ou chez qui on recherche une protection cardio-rénale (*voir Partie 8, Chapitres C, D et E*), idéalement après avis d'un spécialiste endocrinologue-diabétologue, et en surveillant attentivement l'état nutritionnel (poids, albuminémie).

- **Insulinothérapie**

Le traitement par insuline s'avère très souvent nécessaire chez les sujets âgés diabétiques, soit de façon temporaire à l'occasion d'un épisode aigu, soit de manière définitive devant un déséquilibre chronique, en présence de signes d'insulinopénie (hyper-catabolisme) ou en raison d'une IRC sévère qui contre-indique la plupart des anti-hyperglycémiants. Si cela est possible, il est préférable de poursuivre la metformine lors du passage à l'insuline. Au moment de l'initiation d'une insulinothérapie basale, le choix privilégié se portera, comme chez les plus jeunes, un analogue de l'insuline d'action prolongée, de préférence le matin (170). Cependant, l'insuline NPH est une alternative possible, notamment en cas de risque d'hypoglycémie nocturne chez des patients s'alimentant peu au dîner. Afin de limiter les risques d'hypoglycémie, il est souhaitable de commencer avec de petites doses d'insuline - par exemple 6 à 10 U par jour pour la HAS 2013 (3) ou, au choix 10 U ou 0,1 à 0,2 U/kg/jour pour le consensus ADA-EASD 2018 (2) ou dans le *Standard of Care* de l'ADA en 2019 (117). La titration de l'insuline basale doit être prudente en tenant compte du résultat des glycémies capillaires, principalement celles du réveil, mais elle est nécessaire à l'atteinte des objectifs glycémiques. Des doses plus importantes d'insuline sont souvent nécessaires d'emblée chez

un patient présentant une décompensation hyperglycémique majeure, notamment sur le mode hyperosmolaire.

L'initiation du traitement par insuline nécessite, dans la mesure du possible, la réalisation d'une éducation thérapeutique fournie au malade lui-même ou à son entourage quand le patient ne peut effectuer lui-même les injections et l'ASG. Le recours temporaire ou définitif à une infirmière à domicile peut être envisagé, en gardant toutefois à l'esprit le surcoût que cela occasionne. Lorsque les patients sont autonomes, l'injection peut se faire le soir, ce qui permet de cibler l'hyperglycémie du matin (phénomène de l'aube) et de minimiser le risque d'hypoglycémie de fin de journée. Chez les patients fragiles ou dépendants d'un(e) infirmier(ère) à domicile, l'injection est souvent faite le matin, dans le même temps que la réalisation d'une glycémie capillaire, afin de limiter le risque d'hypoglycémie nocturne.

Lorsque les objectifs ne sont pas atteints avec une injection d'insuline basale associée à la metformine, on peut envisager diverses stratégies d'intensification. La plus simple consiste à introduire ou réintroduire un iDPP4. En cas d'échec de cette stratégie ou de déséquilibre glycémique important, a fortiori s'il existe des signes d'hyper-catabolisme, on envisagera un schéma d'insulinothérapie par multi-injections en ajoutant à l'insuline basale, 1 à 3 injections d'un analogue de l'insuline d'action rapide pour limiter l'hyperglycémie postprandiale. Chez certains patients, on pourra choisir deux ou trois injections d'insuline « premix », mais ces schémas présentent moins de souplesse que les schémas insuline basale + insuline(s) rapide(s), avec un risque hypoglycémique plus élevé (157).

### **Avis n°20 - Patient âgé de plus de 75 ans : objectifs glycémiques (Tableau 1)**

**Une évaluation gérontologique soigneuse doit être réalisée, prenant en compte différents paramètres : degré d'autonomie, conditions de vie, état cognitif, fonction rénale, comorbidités, 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.**

**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 sulfamides, glinide et insuline ; il est plus important, avec ces médicaments, lorsque le taux d'HbA1c est inférieur à 7% (53 mmol/mol), mais peut aussi survenir lorsque le taux d'HbA1c 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 HbA1c inférieure ou égale à 7% (53 mmol/mol), en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par sulfamide, glinide ou insuline.**

**Pour les personnes âgées dites « fragiles », on proposera une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8,5% (69 mmol/mol), avec une limite inférieure à 7,5% (58 mmol/mol) en cas de traitement par sulfamide\*, 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 HbA1c inférieure à 9% (75 mmol/mol) sont recommandées, avec une limite inférieure à 8% (64 mmol/mol) pour l'HbA1c et 1,40 g/L pour les glycémies capillaires préprandiales en cas de traitement par sulfamide\*, 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 sulfamide ou d'un glinide

### 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 DT2 des personnes âgées : troubles cognitifs, altération de la fonction rénale, polymédication, dénutrition, risque élevé d'hypoglycémie et conséquences délétères de l'hypoglycémie...

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'HbA1c n'est pas atteint sous metformine, le choix se portera en priorité vers l'ajout d'un iDPP4.

Lorsque l'objectif d'HbA1c 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 sulfamide 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, 26 et 27).

Lorsque les autres traitements anti-hyperglycémifiants 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.

\* A 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>**

Plus de 80% des patients diabétiques de type 2 ont un excès de poids ou une obésité, qui peut être légère (IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>), modérée (IMC 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) ou sévère (IMC  $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup>). L'obésité aggrave l'insulinorésistance et diminue l'efficacité des médicaments anti-hyperglycémiant, en particulier l'insuline. Les doses d'insuline doivent ainsi parfois être augmentées de façon considérable pour obtenir un bon contrôle glycémique, mais cette stratégie conduit souvent à une prise de poids, ce qui entraîne un véritable cercle vicieux.

Une perte de poids modérée (supérieure à 5-10% du poids) permet d'améliorer le contrôle glycémique, ainsi que d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Cependant, une perte de poids significative est le plus souvent difficile à obtenir et surtout à maintenir chez le patient obèse, et plus encore s'il présente un DT2 (171). Les médicaments anti-obésité se sont avérés peu efficaces, voire toxiques, et n'offrent guère actuellement de possibilités thérapeutiques chez le sujet obèse avec un DT2 (173). Certaines classes d'agents anti-hyperglycémiant ont l'avantage de faire perdre du poids (GLP-1 RA et iSGLT2) ; d'autres sont neutres sur le plan pondéral ou n'induisent qu'une perte de poids minimale (metformine, IAG, iDPP4) alors que d'autres s'accompagnent d'une prise de poids (sulfamides, glinides, TZD, insuline). Chez le patient diabétique de type 2 obèse, il convient donc de privilégier, dans la mesure du possible, les médicaments anti-hyperglycémiant qui font perdre du poids, ou tout au moins qui n'en font pas prendre (172).

La chirurgie bariatrique bénéficie, maintenant, d'une large expérience chez le patient obèse non diabétique, mais aussi chez le patient obèse présentant un DT2. Les deux opérations les plus utilisées aujourd'hui sont le « by-pass » gastrique (dérivation avec anse de Roux en Y) et, plus récemment, la « sleeve gastrectomy » (gastrectomie en manchon) qui a pris de plus en plus d'importance ces dernières années, jusqu'à devenir la technique la plus utilisée en France et dans d'autres pays. Les techniques purement restrictives de type « anneau gastrique ajustable », jadis très populaires, sont de moins en moins utilisées en raison d'un rapport bénéfices/risques moins favorable.

Le taux de rémission du DT2 après chirurgie bariatrique se situe en moyenne entre 50 et 80%, même s'il existe un pourcentage important de rechutes à distance, souvent liées à une reprise pondérale. Le taux de rémission est d'autant plus élevé que le diabète est moins sévère et de moins longue durée. Plusieurs études contrôlées ont comparé les résultats de la chirurgie bariatrique avec ceux d'un traitement médical bien conduit et ont conclu en faveur de l'approche chirurgicale chez le patient diabétique de type 2 (173-176). On sait aujourd'hui que l'impact favorable de la chirurgie bariatrique sur la glycémie ne résulte pas seulement de la restriction alimentaire et de la perte de poids (et de la réduction de l'insulinorésistance qui en résulte), mais aussi d'une modification des sécrétions hormonales intestinales (baisse des taux de ghréline, élévation des taux de GLP-1 et de peptide YY...) ou de changements du microbiote intestinal pouvant jouer un rôle métabolique favorable (177). Toutes ces modifications expliquent une amélioration précoce du contrôle glycémique, bien avant qu'une perte de poids suffisante soit observée.

Au-delà de l'amélioration du contrôle glycémique, la chirurgie bariatrique, grâce à la perte de poids importante qu'elle induit (souvent supérieure à 20% du poids initial), permet de corriger

ou d'améliorer de nombreux facteurs de risque associés à l'obésité, notamment le syndrome d'apnées du sommeil et l'hypertension artérielle. La présence de ces facteurs de risque chez un patient diabétique de type 2 obèse représente un argument supplémentaire pour envisager la solution chirurgicale. Bien qu'il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée, les données de la littérature montrent une réduction du risque de complications micro- et macro-vasculaires chez les sujets diabétiques après chirurgie bariatrique (178). Il n'en reste pas moins que, comme pour toute chirurgie, il existe un risque de morbi-mortalité péri et post-opératoire. Le risque à long terme est celui des carences nutritionnelles, notamment en cas de chirurgie malabsorptive, et de mauvaise observance aux suppléments vitaminiques prescrits après l'intervention.

Les sociétés internationales de diabétologie reconnaissent maintenant qu'il existe une place pour la chirurgie bariatrique chez les patients diabétiques de type 2 avec un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, quelles que soient la qualité du contrôle métabolique et l'importance du traitement anti-hyperglycémiant, et chez les patients diabétiques de type 2 avec un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> en cas de déséquilibre glycémique malgré un traitement médical bien conduit (173-176). Des données suggèrent que des diabétiques de type 2 avec un IMC entre 30 et 35 kg/m<sup>2</sup> difficiles à équilibrer avec un traitement médical bien conduit, pourraient aussi bénéficier d'une chirurgie bariatrique, appelée alors chirurgie métabolique (175-176). Toutefois, la solution chirurgicale dans cette population particulière n'est pas recommandée par la HAS (179).

Dans tous les cas, l'approche chirurgicale ne doit être proposée, en accord avec le patient, qu'après une décision multidisciplinaire impliquant le médecin généraliste, l'endocrinologue-diabétologue, le chirurgien digestif, un(e) diététicien(ne), un(e) psychologue.... Elle ne doit être réalisée que dans des centres ayant l'expertise nécessaire, après que le patient ait suivi un parcours bien codifié permettant de valider l'indication opératoire en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) dont l'objet est d'assurer une prise en charge conforme aux recommandations de bonne pratique. Chez les patients diabétiques, la chirurgie bariatrique requiert une surveillance post-opératoire rapprochée pour ajuster les différents traitements anti-hyperglycémiant (de façon à éviter des hypoglycémies précoces et à réagir rapidement si une hyperglycémie apparaissait à nouveau ultérieurement) ; un suivi régulier prolongé est indispensable, même en cas de rémission complète initiale du DT2. Comme chez les patients non diabétiques, ce suivi régulier prolongé permettra de prévenir et de traiter d'éventuelles carences nutritionnelles, ou de dépister et de prendre en charge d'éventuels troubles des conduites alimentaires.

### **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, iSGLT\*).**

**La chirurgie « métabolique » (*sleeve gastrectomy, by-pass 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 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.**

**\* A 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**

La maladie rénale chronique est définie, indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de trois 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>. En fonction de la valeur du DFG, on parlera de fonction rénale normale (stade 1, DFG ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou d'IRC légère (stade 2, DFG entre 60 et 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (stade 3, DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), sévère (stade 4, DFG entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou terminale (stade 5, DFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### **1. Objectifs glycémiques en cas d'insuffisance rénale chronique**

Entre 25 et 30% des patients diabétiques de type 2 présentent une altération significative de la fonction rénale, c'est-à-dire un DFG estimé inférieur 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (180). L'IRC est souvent méconnue et sa sévérité sous-estimée, en particulier chez les patients âgés. La présence d'une IRC induit des contre-indications à certains anti-hyperglycémiants et des ajustements posologiques pour d'autres. Selon les recommandations émises en 2013 par la HAS (3), que la SFD a repris à son compte sur ce sujet en 2017 (1), les objectifs glycémiques doivent être modulés : HbA1c < 7% en cas d'IRC modérée et < 8% en cas d'IRC sévère ou terminale. Il n'existe pas d'étude démontrant qu'un contrôle optimal de la glycémie permette de ralentir la progression de la maladie rénale chronique lorsque celle-ci se situe à un stade avancé (IRC sévère ou terminale) ; par contre, en cas de traitement par un agent insulinosécréteur direct ou par insuline, le risque hypoglycémique est plus élevé chez les patients présentant une IRC sévère ou terminale. Une limite inférieure d'HbA1c fixée à 7% est donc désormais conseillée chez ces patients lorsqu'ils sont traités par glinide et/ou par insuline.

## Avis n°23

### Insuffisance rénale chronique (IRC) : objectifs glycémiques (Tableau 1)

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 HbA1c cible inférieure ou égale à 7% (53 mmol/mol), en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par sulfamide, 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 HbA1c 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 (sulfamides 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/1,73 m<sup>2</sup>.

## 2. Conditions d'utilisation des anti-hyperglycémiantes selon la fonction rénale

Pour atteindre ces objectifs, le praticien doit savoir manipuler les anti-hyperglycémiantes et connaître leurs contre-indications, leurs risques et les ajustements posologiques nécessaires (181). Il faut noter que dans les RCP, l'adaptation se fait encore le plus souvent en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr), évaluée par la formule de Cockcroft et Gault et exprimée en ml/mn qui, rappelons-le, n'est pas un outil fiable pour le diagnostic de l'IRC, au contraire du DFG (estimé le plus souvent aujourd'hui par la formule CKD-EPI).

- La metformine a longtemps été contre-indiquée chez les patients présentant un ClCr < 60 ml/mn en raison du risque d'accumulation pouvant être à l'origine d'une acidose lactique - surtout s'il existe de façon concomitante une insuffisance hépatique et/ou une hypoxie tissulaire. Cette complication potentiellement mortelle s'avère extrêmement rare chez les patients diabétiques, y compris sous metformine, et il existe aujourd'hui quantité de données soutenant l'utilisation prudente de la metformine en cas d'IRC modérée. La metformine peut ainsi être utilisée sans aucune restriction tant que le DFG est supérieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tandis qu'elle peut désormais être administrée en réduisant les doses en cas d'IRC modérée ( $\leq 2000$  mg/j si DFG entre 45 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $\leq 1000$  mg/j si DFG entre 30 et 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (49, Résumé des Caractéristiques du Produit RCP mars 2017). Lorsque la metformine est prescrite chez les patients en IRC modérée, la fonction rénale doit toutefois être contrôlée tous les 3 mois, mais aussi en cas d'événements susceptibles de l'altérer, notamment chez les sujets âgés (fièvre, diarrhées, vomissements, déshydratation, prescription d'un diurétique, d'un bloqueur du système rénine-angiotensine ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien). L'arrêt transitoire reste recommandé dans les situations à risque d'insuffisance rénale aiguë, notamment iatrogène (produit de contraste iodé : arrêt recommandé, non plus avant, mais seulement durant les 48 heures suivant l'administration). La metformine doit être définitivement arrêtée si le DFG devient inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

- Les sulfamides hypoglycémiantes sont, pour la plupart, éliminés par voie rénale, soit sous

forme inchangée, soit sous forme de métabolites (dont certains sont actifs). De ce fait, chez des patients présentant une IRC, ils peuvent induire des hypoglycémies parfois sévères et prolongées. Ils sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère et doivent être prescrits avec prudence en cas d'IRC modérée. Dans ce dernier cas, on préférera le gliclazide ou le glipizide, qui n'ont pas de métabolites actifs éliminés par le rein, au glibenclamide ou au glimépiride.

- Le répaglinide n'est pas éliminé par voie rénale. Il peut ainsi être administré à tous les stades d'IRC sans ajustement posologique particulier, mais il n'est pas pour autant dénué de risque hypoglycémique. Par ailleurs, il n'a pas fait l'objet d'étude contrôlée spécifiquement dans cette population particulière, si bien que l'on ne dispose pas d'éléments objectifs d'efficacité et de sécurité en présence d'une IRC modérée à sévère.

- Les IAG ont un faible passage systémique et ne sont pas éliminés par voie rénale. Toutefois leur utilisation n'a pas été évaluée chez les patients présentant une ClCr < 25 ml/mn et n'est donc pas recommandée au stade d'IRC sévère.

- Les iDPP4 sont éliminés à plus de 75% par voie rénale, à l'exception de la linagliptine (non commercialisée en France), excrétée à 95% par voie biliaire. Plusieurs études ont montré que ces molécules pouvaient être utilisées en toute sécurité chez les patients présentant une IRC, à condition d'adapter la posologie. Ainsi, la vildagliptine peut être administrée à demi-dose (50 mg/j) chez les sujets avec IRC modérée, sévère ou terminale (avec prudence dans ce dernier cas). Pour la sitagliptine, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une IRC modérée de stade 3a ( $DFG \geq 45$  et  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), tandis qu'elle peut être administrée à demi-dose (50 mg/j) chez les patients présentant une IRC de stade 3b ( $DFG \geq 30$  et  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ; chez les patients présentant une IRC sévère ou terminale, y compris ceux nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie maximale de sitagliptine est de 25 mg/j (forme non commercialisée en France). La saxagliptine peut être utilisée à demi-dose (2,5 mg/j) chez les patients présentant une IRC modérée ou sévère, mais n'est pas recommandée en cas d'IRC terminale requérant une hémodialyse : la posologie de 2,5 mg n'est pas commercialisée en France, sauf au sein d'une forme combinée avec 1000 mg de metformine, qui, de fait, ne peut être utilisée qu'en cas d'IRC modérée (à la dose de 1 comprimé par jour).

- Les iSGLT2 sont métabolisés au niveau hépatique par glucuroconjugaison en métabolites inactifs et l'élimination par voie rénale est faible de telle sorte que la pharmacocinétique n'est que peu altérée en cas d'insuffisance rénale (182). Cependant, les iSGLT2 ont été développés comme médicaments antidiabétiques et ils perdent une partie de leur efficacité anti-hyperglycémiant en cas d'IRC (du fait d'une moindre augmentation de la glucosurie), avec une baisse progressive avec la réduction du DFG. Lorsque le DFG descend en-dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et encore davantage en dessous de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, l'activité anti-hyperglycémiant a été jugée insuffisante par les agences réglementaires. C'est la raison pour laquelle la dapagliflozine n'est pas recommandée chez les patients présentant un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<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/1,73 m<sup>2</sup>, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour, et celle d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg par jour. La canagliflozine, l'empagliflozine et l'ertugliflozine doivent être arrêtés si, de façon persistante, le DFG est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ces seuils sont susceptibles d'être modifiés avec les résultats de CREDENCE (109) et d'autres essais rénaux en cours. En effet, les

essais cardiovasculaires (105-111) et l'étude CREDENCE (109) ont inclus des sujets diabétiques de type 2 avec un DFG situé entre 30 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et ces patients ont bénéficié de la même protection cardiovasculaire et rénale que les patients avec un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, indépendamment de l'amélioration du contrôle glycémique. Certains pays (dont le Canada) autorisent, dès à présent, l'utilisation des iSGLT2 jusqu'à un DFG de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cependant, l'EMA n'a pas encore franchi cette étape. Enfin, il faut noter que les iSGLT2 diminuent légèrement le DFG en début de traitement, de façon réversible (mais avec une protection à plus long terme, cf *infra*), suite à une modification fonctionnelle de l'hémodynamique intra-rénale (vasoconstriction de l'artériole afférente glomérulaire). Ce type d'évolution bi-phasique est bien connu avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine.

- Parmi les GLP-1 RA, l'exénatide est contre-indiqué lorsque la ClCr est inférieure à 30 ml/mn et doit être utilisé avec prudence si elle se situe entre 30 et 50 ml/mn, alors que l'usage de sa forme retard est contre-indiqué en-dessous de 50 ml/mn de ClCr. Le liraglutide, le sémaglutide et le dulaglutide peuvent être utilisés jusqu'à un DFG de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- L'insuline peut être utilisée à tous les stades d'IRC, mais il est souvent nécessaire de diminuer les doses, du fait de l'élimination rénale de 30 à 80% de l'insuline circulante. En raison de leur plus courte durée d'action, les analogues rapides doivent être privilégiés par rapport à l'insuline rapide ordinaire pour diminuer le risque d'hypoglycémie à distance des repas.

Le **Tableau 8** récapitule les conditions d'utilisation des principaux anti-hyperglycémiantes selon le niveau de la fonction rénale.

### **Avis n°24 - Insuffisance rénale chronique (IRC) : gestion des anti-hyperglycémiantes (Tableau 3)**

**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 sulfamides ou insuline. La posologie de ces traitements sera adaptée, tout comme celle d'autres agents anti-hyperglycémiantes 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 si clairance de la créatinine < 50 ml/mn), la sitagliptine (dose maximale 50 mg/j si DFG < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et la saxagliptine (dose maximale 2,5 mg\* si DFG < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Parmi les iSGLT2\*\*, la dapagliflozine n'est pas recommandée chez les patients présentant un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<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/1,73 m<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 arrêtées si, de façon persistante, le DFG est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les limites d'utilisation des iSGLT2\*\*, issues des RCP, sont liées à une moindre efficacité anti-hyperglycémiantes 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 et 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, 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

\*\* A 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

**Tableau 8. Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiant**

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

### 3. Anti-hyperglycémiantes et néphroprotection

Les antidiabétiques classiques (metformine, sulfamides, insuline...) ont montré des effets protecteurs sur des critères d'évaluation intermédiaire, sans doute expliqués par l'amélioration du contrôle glycémique plutôt que par des mécanismes spécifiques. Les études de sécurité cardiovasculaire menées ces dernières années avec les nouveaux agents anti-hyperglycémiantes ont permis de mettre en lumière un rôle néphroprotecteur potentiel pour certains d'entre eux, notamment les iSGLT2 et les GLP-1 RA (183-184)

- **Les iDPP-4 pourraient réduire l'excrétion urinaire d'albumine mais n'ont pas montré de ralentissement de la progression vers l'insuffisance rénale dans les essais disponibles.**

En dépit de résultats encourageants dans les études précliniques, il n'existe pas de preuves suffisantes pour affirmer que les iDPP4 jouent un rôle néphroprotecteur *per se* comme en témoignent les résultats de l'étude TECOS avec la sitagliptine (185) et, plus récemment, de l'étude CARMELINA avec la linagliptine (74). Néanmoins, un effet modeste, mais significatif, sur l'excrétion urinaire d'albumine a été retrouvé dans certaines études cliniques (183-184), y compris dans TECOS (185) et CARMELINA (74).

- **Les GLP-1 RA ont montré un effet positif sur un critère composite rénal, résultant essentiellement de la réduction de la protéinurie plutôt que d'une moindre progression vers l'insuffisance rénale terminale ou la mort d'origine rénale.**

Dans l'étude LEADER, incluant des patients diabétiques de type 2 présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque (NYHA II ou III) ou une IRC de grade 3 ou plus (81%) ou un haut risque cardiovasculaire sans aucun des critères précédents (19%), le critère d'évaluation composite (pré-spécifié mais exploratoire) comprenant la progression vers la macroprotéinurie, le doublement de la créatininémie, le recours à la dialyse ou la greffe ou le décès lié à la maladie rénale a été réduit de 22% dans le groupe liraglutide à la dose de 1,8 mg/j par rapport au groupe placebo ; ces résultats favorables sont surtout « tirés » par la diminution de la progression vers la macroalbuminurie (85). Dans SUSTAIN-6, le sémaglutide en injection sous-cutanée hebdomadaire est aussi associé à une diminution de 36% du risque d'apparition ou de progression de la maladie rénale (critère de jugement secondaire) dans une population similaire à celle de l'étude LEADER : là encore, c'est la réduction de la progression vers la macroalbuminurie qui « tirait » ces résultats positifs (81). Dans EXSCEL, testant l'exénatide à libération prolongée, le critère rénal n'était analysé que comme critère de sécurité (84). Dans une analyse exploratoire de l'étude REWIND, le dulaglutide en injection hebdomadaire réduit le critère composite rénal de 15%, à nouveau, surtout grâce à la réduction de la progression vers une macroalbuminurie, mais sans effet significatif sur la perte de la filtration glomérulaire (186). Dans la méta-analyse récente des études de sécurité cardiovasculaire menées avec les GLP-1 RA ayant inclus des critères de jugement rénaux, le risque de survenue d'un événement du critère composite rénal, incluant l'apparition d'une macroalbuminurie, était réduit de 17% (88). Il pourrait s'agir là d'un effet propre des GLP-1 RA (diminution de l'inflammation ? du stress oxydant ?), mais le bénéfice observé pourrait, plus simplement, être avant tout médié par l'amélioration du contrôle glycémique et de la pression artérielle.

• **Les iSGLT2 ont montré un effet positif sur un critère composite rénal, sur la protéinurie, sur la perte de la filtration glomérulaire et sur la progression vers l'insuffisance rénale terminale ou la mort d'origine rénale dans trois grands essais cardiovasculaires, mais aussi dans un essai spécifique. La protection rénale offerte par les iSGLT2 résulte de mécanismes spécifiques rénaux, indépendants de l'amélioration du contrôle glycémique.**

Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, chez des patients diabétiques de type 2 présentant une maladie cardiovasculaire avérée et un DFG supérieur ou égal à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, le critère d'évaluation composite rénal (critère secondaire pré-spécifié) comprenant la progression vers la macroprotéinurie, le doublement de la créatininémie, le recours à la dialyse ou la greffe ou le décès lié à la maladie rénale a été réduit de 39% dans le groupe empagliflozine versus placebo (105-106). Dans CANVAS, programme mené chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire présentant ou non une maladie cardiovasculaire avérée et un DFG supérieur ou égal à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> à l'inclusion, le critère secondaire d'évaluation composite rénal comprenant une diminution de plus de 40% du DFG, le passage en IRC terminale ou le décès lié à la maladie rénale a été réduit de 40% sous canagliflozine versus placebo, tandis que le risque de progression vers la macroalbuminurie a diminué de 27% (107-108). Dans l'étude DECLARE-TIMI 58, conduite chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, présentant ou non une maladie cardiovasculaire avérée, le même critère composite rénal pré-spécifié a été réduit de 47% sous dapagliflozine comparativement au placebo (110-111). Dans la méta-analyse des trois essais EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58, le risque de survenue d'un critère composite rénal dur était diminué de 45% versus placebo (79 patients à traiter durant 3,3 ans pour éviter un événement), ce bénéfice étant identique chez les patients présentant ou non une maladie cardiovasculaire avérée (113). Enfin, une étude à visée spécifiquement rénale a été publiée récemment : CREDENCE a recruté des patients diabétiques de type 2 présentant un DFG entre 30 et 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et une macroalbuminurie ; cette étude a montré une réduction significative de 30% du critère d'évaluation principal (doublement de la créatinine, IRC terminale, décès d'origine rénale ou cardiovasculaire) et une diminution significative de 34% du critère composite rénal spécifique (excluant les décès d'origine cardiovasculaire) après 2,6 ans de suivi chez les patients traités par canagliflozine 100 mg/j par comparaison aux patients sous placebo ; le nombre de sujets à traiter (NNT) par canagliflozine pour éviter un événement du critère primaire de jugement est de 23 sur 2,6 ans (109). Une nouvelle méta-analyse, incluant CREDENCE, confirme que le caractère néphroprotecteur des iSGLT2 est sans équivalent parmi les différents agents anti-hyperglycémifiants (187). Les mécanismes sous-jacents pouvant expliquer le caractère néphroprotecteur des iSGLT2 restent discutés mais font sans doute intervenir la restauration du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, ce qui entraîne une baisse de la pression intra-glomérulaire.

**Le consensus des experts de l'ADA-EASD de 2018 préconise l'utilisation préférentielle d'un iSGLT2 ayant fait la preuve de son caractère cardio- et néphroprotecteur chez les patients présentant une maladie rénale chronique, à condition que le DFG reste à un niveau adéquat ; en cas d'intolérance ou de contre-indication aux iSGLT2, le choix se portera sur un GLP-1 RA ayant démontré son caractère cardio- et néphroprotecteur (2).**

## 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 (CREDENCE) ;

- 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.**

\* A 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

Le diabète est un facteur de risque majeur d'insuffisance cardiaque. Ce risque est multiplié par 2,4 chez les hommes et par 5 chez les femmes dans la cohorte de Framingham (188). La prévalence de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques âgés de plus de 65 ans peut atteindre 22% (189). Par ailleurs, on estime que 24 à 40% des patients insuffisants cardiaques présentent un diabète (190), avec une prévalence de l'ordre de 30% chez les sujets insuffisants cardiaques avec fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée (191). Le diabète est également un facteur de risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques (mortalité cardiovasculaire entre 23 et 30% dans les 3 ans suivant une hospitalisation pour insuffisance cardiaque) (192). Les grandes études d'intervention évaluant l'intérêt d'un contrôle glycémique strict n'ont pas montré d'influence sur l'incidence des événements liés à l'insuffisance cardiaque (8). En revanche, ce risque d'événements est susceptible d'être influencé par l'emploi de certaines classes

thérapeutiques (193-195). A ce jour, peu d'études contrôlées ont été spécifiquement réalisées dans des populations de patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance cardiaque. L'une d'entre elles - l'étude DAPA-HF - vient toutefois d'être publiée, et démontre le bénéfice de la dapagliflozine versus placebo chez sujets diabétiques et non diabétiques présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (cf infra) (112).

- **Metformine**

Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée sur le sujet, mais les données de vastes registres montrent une réduction significative de la mortalité chez les patients diabétiques de type 2 insuffisants cardiaques traités par metformine (196-198). Une revue systématique des données observationnelles (34 000 sujets au total) a conclu, en 2013, que la metformine était au moins aussi sûre que les autres traitements anti-hyperglycémiant chez ce type de sujets, y compris chez ceux ayant une fraction d'éjection de ventricule gauche très altérée (199). Il n'a pas été rapporté de sur-risque d'acidose lactique dans cette population. Selon les dernières recommandations de l'ADA, l'utilisation de la metformine est possible chez le patient présentant 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 chez les patients instables et/ou hospitalisés (200).

- **Sulfamides et glinides**

Aucun effet de rétention hydro-sodée n'est décrit avec ces médicaments. L'étude UKPDS n'a pas montré de sur-risque d'insuffisance cardiaque sous sulfamides (21). Très récemment, l'étude CAROLINA a montré la neutralité d'effet entre le glimépiride et la linagliptine (iDPP4 non commercialisé en France) vis-à-vis des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (58). Par contre, les données observationnelles sont contradictoires, montrant un effet neutre ou une majoration du risque d'insuffisance cardiaque versus metformine pour les sulfamides hypoglycémiant de 2<sup>ème</sup> génération (53, 193-195, 201-202). De manière générale, en cas d'insuffisance cardiaque, il semble préférable d'éviter les hypoglycémies que ces produits peuvent induire.

- **IAG**

Les données sont limitées. Une méta-analyse de sept études randomisées contrôlées versus placebo a montré une baisse de 45% (non significative) des événements liés à l'insuffisance cardiaque chez des diabétiques de type 2 traités par acarbose (63), mais cette tendance positive n'a pas été confirmée par les résultats de l'étude ACE (64). Dans cet essai randomisé contrôlé mené en Chine dans une population de sujets coronariens et intolérants au glucose, l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'a pas été influencée par la prise d'acarbose (64).

- **iDPP4**

L'étude SAVOR-TIMI 53 révèle une augmentation significative (+27%) des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous saxagliptine versus placebo, sans influence sur la mortalité cardiovasculaire (75). Cet effet est particulièrement marqué chez les sujets avec antécédent d'insuffisance cardiaque, avec un taux de NT-proBNP initial élevé ou en IRC (203). Aucune explication mécanistique ne fait consensus aujourd'hui. L'étude EXAMINE retrouve une augmentation non significative (+19%) des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous alogliptine (non commercialisée en France) versus placebo, sans influence sur la mortalité

cardiovasculaire (72, 204). L'étude TECOS ne retrouve aucune influence de la sitagliptine sur les événements liés à l'insuffisance cardiaque (73, 205). Plus récemment, l'étude CARMELINA a également montré la neutralité de la linagliptine (non commercialisée en France) versus un placebo vis-à-vis des hospitalisations ou autres événements liés à l'insuffisance cardiaque (74, 206). La différence de sélectivité des gliptines vis à vis de la DPP4 ainsi que l'existence ou non de métabolites actifs pourraient expliquer l'hétérogénéité de ces résultats.

De façon notable, les données de plusieurs larges études observationnelles ne montrent pas de sur-risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous iDPP4, y compris avec la saxagliptine (207-208). Une méta-analyse incluant 114 études randomisée retrouve aussi une parfaite neutralité des iDPP4 vis à vis du risque d'insuffisance cardiaque (209). Pour autant, pour certains, le doute reste permis (76). Aux Etats-Unis, la FDA recommande depuis 2014 d'utiliser la saxagliptine et l'alogliptine avec prudence chez les sujets à risque d'insuffisance cardiaque et de les arrêter si une insuffisance cardiaque apparaît chez les patients traités par ces produits.

- **GLP-1 RA**

Aucune influence sur les événements liés à l'insuffisance cardiaque n'est rapportée dans les études de sécurité cardiovasculaire menées avec le lixisénatide (ELIXA) (83), l'exénatide hebdomadaire (EXSCEL) (84), le liraglutide (LEADER) (85), le sémaglutide (SUSTAIN-6) (81), l'albiglutide (HARMONY OUTCOMES) (86) et le dulaglutide (REWIND) (82). Dans ces essais, les analyses pré-spécifiées en sous-groupes ne montrent pas d'interaction entre les antécédents d'insuffisance cardiaque (de 8,5% des patients inclus dans REWIND à 23% dans SUSTAIN-6) et l'influence du traitement testé sur le critère composite primaire (décès d'origine cardiovasculaire, IDM et AVC non fatals). Leurs conclusions sont donc rassurantes quant à l'utilisation de cette classe thérapeutique en situation d'insuffisance cardiaque à un stade clinique précoce (NYHA I à III), les insuffisances cardiaques plus sévères étant exclues de ces essais. Dans la méta-analyse récente des études de sécurité cardiovasculaire menées avec les GLP-1 RA, le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était réduit de façon modeste, mais significative (-9%) (88).

Un bénéfice des GLP-1 RA avait été suggéré par des études pilotes chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à un stade plus avancé, diabétiques ou non (210), mais ce bénéfice n'a pas été confirmé par les données récentes d'études spécifiques dans ce type de population. Dans l'étude FIGHT (211), la prescription de liraglutide (versus placebo) n'était pas associée à une amélioration du pronostic à 6 mois en termes de ré-hospitalisation (+30%, ns) ou de décès (+11%, ns) chez des sujets diabétiques ou non diabétiques hospitalisés en raison d'une insuffisance cardiaque avec altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Dans l'étude LIVE (212), la prescription de liraglutide (versus placebo) pendant 24 semaines n'a pas permis d'améliorer la fonction ventriculaire gauche dans une population de patients diabétiques et non diabétiques présentant une insuffisance cardiaque stable, mais était associée à une majoration de la fréquence cardiaque et à une incidence accrue d'événements indésirables cardiaques.

Au total, les GLP-1 RA semblent sûrs chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à un stade clinique précoce (NYHA I-III), pourraient même être protecteurs vis-à-vis de l'apparition d'une insuffisance cardiaque chez les patients à risque cardiovasculaire, mais

ils sont peut-être délétères et doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite patente.

- **Insuline**

L'insuline induit un certain degré de rétention hydro-sodée. Pour autant, il n'existe pas de sur-risque d'insuffisance cardiaque rapporté dans les études UKPDS (versus sulfamides) (23) ou ORIGIN (91). Les études observationnelles comportent des biais d'interprétation car les patients sous insuline ont des profils cliniques plus sévères (193-195).

- **TZD (non disponibles en France)**

Une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque est démontrée dans tous les essais randomisés contrôlés évaluant la pioglitazone et la rosiglitazone, notamment PROactive (94) - sans influence toutefois sur la mortalité cardiovasculaire - ainsi que dans toutes les études observationnelles (193-195). L'ADA préconise de ne pas utiliser les TZD en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique (200). Ce sur-risque s'explique par une rétention hydro-sodée liée à un effet rénal et non par une action délétère sur le myocarde.

- **iSGLT2 (non disponibles en France)**

Le mécanisme d'action des iSGLT2 est responsable d'un effet natriurétique contribuant à l'amélioration des chiffres de pression artérielle observée avec ces molécules. Les résultats des essais d'intervention EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine (105, 213), CANVAS avec la canagliflozine (107) et DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine (110) ont démontré le bénéfice de ces molécules vis-à-vis des événements liés à l'insuffisance cardiaque. La méta-analyse de ces trois essais montre une réduction significative de 31% de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de 23% du critère combinant la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des sujets diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire recevant un iSGLT2 versus placebo (113). Le bénéfice est similaire qu'il existe ou non un antécédent d'insuffisance cardiaque à l'inclusion, et il n'est pas influencé non plus par la présence ou non d'une maladie cardiovasculaire avérée (113). Récemment, les résultats de l'étude CREDENCE (109) ont également démontré le bénéfice de la canagliflozine chez des diabétiques de type 2 en situation de néphropathie protéinurique, avec une baisse significative de 39% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de 31% du critère combiné (109). Dans l'étude DECLARE-TIMI 58, la seule permettant une stratification du statut de l'insuffisance cardiaque à l'inclusion dans un sous-groupe de patients, une réduction significative de l'incidence des hospitalisation pour insuffisance cardiaque est associée à la prise de dapagliflozine chez les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée (-36%) ou préservée (-24%), tandis que le bénéfice sur le risque de mortalité cardiovasculaire (-45%) et totale (-41%) n'est retrouvé de façon significative qu'en cas de FEVG initialement altérée (214). Plus récemment, l'étude DAPA-HF a inclus des patients diabétiques ou non avec insuffisance cardiaque à FEVG altérée (< 40%), randomisés pour recevoir de la dapagliflozine 10mg/j ou un placebo avec un critère primaire composite de jugement associant aggravation de l'insuffisance cardiaque (hospitalisation et/ou utilisation de diurétiques intraveineux) ou décès cardiovasculaire. A 18,2 mois, ce critère est réduit de façon significative (-26%) dans le groupe dapagliflozine - le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque est diminué de 30%, celui de décès cardiovasculaire de 18% - sans effet secondaire particulier. Ces résultats sont retrouvés à l'identique dans les sous-groupes de patients diabétiques et non-diabétiques. Le nombre de sujets diabétiques à traiter pendant

18 mois pour éviter un événement du critère primaire de jugement est de 19 sur 18 mois (112). De nouvelles études sont actuellement en cours pour préciser l'efficacité et la tolérance des iSGLT2 dans des populations spécifiques de sujets insuffisants cardiaques.

**Le consensus des experts de l'ADA-EASD de 2018 préconise l'utilisation préférentielle d'un iSGLT2 ayant fait la preuve de son caractère cardioprotecteur chez le patient présentant une insuffisance cardiaque ; en cas d'intolérance ou de contre-indication aux iSGLT2, le choix se portera sur un GLP-1 RA ayant démontré son caractère cardioprotecteur (2).**

### **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) ;
- toutes les autres classes d'anti-hyperglycémiantes 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 menée 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 et FIGHT 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 ;
- les sulfamides et glinides ne seront pas privilégiés, en raison du risque hypoglycémique.

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

\* A 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)

Les maladies cardiovasculaires constituent une part importante de la morbidité et de la mortalité liée au DT2 même si la prise en charge globale des facteurs de risque des patients a permis d'en réduire considérablement l'incidence et la prévalence (215). Il persiste néanmoins un risque cardiovasculaire résiduel pour le patient diabétique à un niveau au moins deux fois plus élevé comparativement à une population non diabétique (216-217). La moitié de la réduction de l'espérance de vie des patients diabétiques est liée à la morbi-mortalité cardiovasculaire. Au-delà de l'hyperglycémie, les raisons avancées pour ce sur-risque du patient diabétique tiennent à l'existence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies ou l'existence d'une néphropathie, qui justifient, par conséquent, une prise en charge globale du patient diabétique (13).

Au-delà de la question de l'effet protecteur du contrôle glycémique sur le développement des maladies cardiovasculaires (*voir Partie 2*), en particulier sur la base des études ADVANCE, ACCORD et VADT, regroupant entre 33 et 40% de patients en prévention cardiovasculaire secondaire (17-19), la question de la sécurité, mais aussi de la protection cardiovasculaire, apportée par les traitements anti-hyperglycémifiants aujourd'hui utilisés en pratique constitue une question essentielle qui pourrait déterminer le choix d'une stratégie thérapeutique selon la présence ou non d'une pathologie cardiovasculaire préexistante chez un patient donné. Cela fait suite aux exigences imposées par la FDA en 2008, imposant à toute nouvelle molécule arrivant sur le marché de démontrer sa sécurité d'emploi sur le plan cardiovasculaire (218). Depuis la controverse autour de la rosiglitazone en 2008, la FDA exige une étude d'innocuité cardiovasculaire versus placebo d'une durée minimale de 2 ans pour tout nouveau traitement mis sur le marché. En 2010, l'EMA a actualisé ses exigences en demandant une durée minimale d'étude de 3 ans. Le dessin particulier de ces essais, élaborés pour répondre aux exigences réglementaires, n'est pas destiné à évaluer l'effet du produit testé sur l'HbA1c. En effet, les investigateurs sont incités à ajouter, en cours d'étude, d'autres agents anti-hyperglycémifiants pour optimiser l'équilibre glycémique du patient - l'idéal étant d'obtenir une HbA1c identique entre les deux groupes afin de ne tester réellement que la sécurité cardiovasculaire de la molécule à l'étude, sans biais potentiel lié à une exposition différente à l'hyperglycémie entre les deux groupes. Ces études de sécurité cardiovasculaire sont communément appelées « CVOTs » pour « *CardioVascular Outcomes Trials* ». Elles regroupent des patients diabétiques de type 2 présentant tous un risque élevé de présenter un événement cardiovasculaire. Ces patients sont classés schématiquement comme étant en situation de « prévention cardiovasculaire primaire » ou « secondaire ». Or, la définition du patient en « prévention cardiovasculaire secondaire » varie selon les essais (Tableaux 9A et B). Surtout, on s'aperçoit que la « prévention cardiovasculaire secondaire » s'applique non seulement à des patients ayant présenté un événement vasculaire significatif (IDM, AVC ischémique, revascularisation, amputation liée à une ischémie...), mais aussi à des patients présentant des lésions athéromateuses significatives symptomatiques ou non - voire dans certains cas aux sujets présentant une insuffisance cardiaque ou une IRC de grade 3 ou plus. A la lecture des « CVOTs », nous avons choisi de présenter ici les stratégies de traitement préférentielles chez les patients présentant une « maladie cardiovasculaire avérée » : ce terme se réfère aux patients ayant présenté un événement cardiovasculaire significatif (IDM, AVC ischémique,

geste de revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...), mais aussi à ceux présentant une lésion athéromateuse significative : sténose artérielle de plus de 50% dans un des grands territoires vasculaires, angor instable ou ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée (imagerie, test fonctionnel), claudication intermittente avec index de pression systolique (IPS) inférieur à 0,9. Les patients diabétiques de type 2 présentant une maladie rénale chronique ou une insuffisance cardiaque font l'objet d'avis dédiés (Avis n°25 et 26). Notons enfin que lorsque ces études démontrent non seulement la sécurité mais, au-delà, le bénéfice cardiovasculaire du produit testé, le NNT pour éviter un événement est classiquement calculé, mais plusieurs paramètres (caractéristiques des sujets, durée de suivi, critères d'évaluation...) rendent difficile la comparaison entre les différentes études et leur transposition dans des recommandations de pratique clinique.

## 1. Classes d'anti-hyperglycémiants disponibles en France et risque cardiovasculaire

### • Metformine

Si les études observationnelles plaident pour un effet favorable de la metformine sur le plan cardiovasculaire (196), il n'existe pas d'étude randomisée démontrant cet effet protecteur - en particulier en prévention secondaire. Dans l'étude UKPDS, l'analyse du seul sous-groupe de patients obèses présentant un DT2 nouvellement diagnostiqué traité par metformine retrouvait une réduction significative du nombre d'événements, mais ces données restent sujettes à critiques car ne portant que sur un petit sous-groupe de patients extrait de la population générale de l'étude en situation de prévention primaire (21). Une méta-analyse de plusieurs essais randomisés, portant sur plus de 4000 patients (dont ceux de l'UKPDS), tend malgré tout à montrer un bénéfice de la metformine versus placebo ou modifications du mode de vie sur le risque d'IDM (RR 0,89 [IC95% 0,75-1,06]) et d'artériopathie périphérique (RR 0,81 [IC95% 0,50-1,31]) (219).

### • Sulfamides et glinides

Une étude ancienne (UGDP), de méthodologie discutable, avait retrouvé un effet délétère des sulfamides de première génération (tolbutamide en particulier) sur la morbi-mortalité cardiovasculaire de patients diabétiques de type 2 majoritairement en prévention primaire (52). De nombreuses études observationnelles font également état d'une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires sous sulfamides (53-56), alors même que les méta-analyses d'études randomisées ne confirment pas ce sur-risque, sauf lorsque les sulfamides sont comparés aux iDPP4 (123). Une étude publiée en 2011 a spécifiquement évalué le risque cardiovasculaire sur une population de plus de 100 000 diabétiques de type 2 traités par différents sulfamides en comparaison à la metformine, en situation de prévention primaire ou ayant présenté un IDM : tous les sulfamides (à l'exception du gliclazide), mais aussi le répaglinide, étaient associés à une majoration du risque d'IDM, de mortalité cardiovasculaire et, globalement, du critère composite classique incluant mortalité cardiovasculaire, IDM non fatals et AVC non fatals (56). D'autres études de registre plus récentes ont confirmé ce sur-risque versus metformine (220). Même si la survenue d'hypoglycémies, avec la stimulation sympathique inhérente, pourrait jouer un rôle dans le sur-risque cardiovasculaire attribué aux sulfamides, le mécanisme le plus souvent évoqué pour expliquer leur possible effet délétère sur le plan cardiovasculaire reposerait sur une altération de l'effet protecteur du pré-conditionnement ischémique sur le risque d'IDM en raison de leur rôle inhibiteur des canaux potassiques ATP-sensibles ( $K_{ATP}$ ) des cellules myocardiques (221). Plusieurs études cliniques

mettent l'accent sur des effets variables sur le risque cardiovasculaire des différents sulfamides. Le glibenclamide est le sulfamide le plus souvent associé à une majoration du risque cardiovasculaire, peut-être en raison de son affinité supérieure pour les canaux  $K_{ATP}$  du myocarde. Ainsi, une étude a montré que le glibenclamide était plus délétère que le gliclazide sur le risque de mortalité totale et de mortalité cardiovasculaire (57).

Cependant, le débat sur le risque cardiovasculaire des sulfamides a récemment été relancé suite à la publication de deux essais importants, l'étude randomisée « pragmatique » TOSCA-IT (59) et, surtout, l'essai randomisé contrôlé CAROLINA (58).

En 2017, a été publiée l'étude TOSCA-IT, étude de méthodologie « pragmatique » menée en ouvert, visant à comparer l'incidence des événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 très majoritairement indemnes d'antécédent cardiovasculaire, après introduction d'un traitement par pioglitazone ou par sulfonylurée (glimépiride ou gliclazide dans 98% des cas) en association à la metformine. Elle a montré une incidence similaire d'un critère clinique composite (« *Major Adverse Cardiovascular Events MACE* » : décès toutes causes, IDM et AVC non mortels, procédures de revascularisation urgente) dans les deux groupes (59). Il ne s'agit pas à proprement parler d'un essai « CVOT », même si les événements cliniques ont tous été adjudiqués sans connaissance du groupe de traitement. En effet, l'intensification des traitements a été laissée à l'appréciation des investigateurs selon les pratiques cliniques locales. De plus, le critère composite primaire est également pragmatique, mais ne correspond pas au « MACE 3 points : IDM non fatals, AVC non fatals, décès d'origine cardiovasculaire » habituellement utilisé dans les « CVOTs » exigées par la FDA.

L'étude CAROLINA (58) est un essai classé « CVOT » dont la spécificité tient principalement dans la comparaison pour la première fois d'un iDDP4, la linagliptine, non pas à un placebo, mais à un comparateur actif, en l'occurrence le glimépiride. Cet essai vient compléter l'étude CARMELINA publiée en 2018, qui démontrait la sécurité d'emploi sur le plan cardiovasculaire de la linagliptine versus placebo sur une médiane de 2,2 années (74). CAROLINA a inclus des patients avec un DT2 de découverte relativement récente (plus des deux-tiers avaient moins de 10 ans d'évolution, et 40% moins de 5 ans) mais à haut risque cardiovasculaire et suivis sur une période médiane de 6,3 années. Malgré une majoration attendue de l'incidence des hypoglycémies dans le groupe traité par sulfamides, l'incidence du « MACE 3 points » n'était pas significativement différente entre les groupes. Ces résultats démontrent la non-infériorité de la linagliptine versus glimépiride sur le plan cardiovasculaire. Cependant, la forte morbidité liée à la fréquence accrue des hypoglycémies sous sulfamide (en particulier les hospitalisations dues aux hypoglycémies) soutient le choix stratégique de l'utilisation d'un iDDP4 avant celle d'un sulfamide, en particulier en deuxième ligne après échec de la metformine. Quoiqu'il en soit, la sécurité cardiovasculaire des sulfamides (du moins de l'un d'entre eux) peut être inférée de cet essai.

Concernant les glinides, rappelons les résultats déjà anciens de l'essai NAVIGATOR, même si celui-ci a été mené chez des patients présentant un pré-diabète. Dans cette étude, réalisée chez des sujets intolérants au glucose à haut risque cardiovasculaire, le natéglinide, non commercialisé en France, s'est avéré comparable au placebo sur l'incidence des événements cardiovasculaires après un suivi médian de 5,0 ans (60).

- **IAG**

Le bénéfice des IAG sur la prévention du DT2 a été démontré dans l'étude STOP-NIDDM chez plus de 1400 patients à haut risque de DT2 car en surpoids ou obèses et présentant une intolérance au glucose. Un des autres objectifs de cette étude était de tester l'hypothèse d'une protection cardiovasculaire de l'acarbose versus placebo (62). Dans cette population de sujets intolérants au glucose présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, mais en prévention secondaire pour seulement 4,8% d'entre eux, la prise d'acarbose était associée à une réduction du risque de morbidité cardiovasculaire de 49%, mais sur un nombre absolu très faible d'événements et avec près d'un quart des patients ayant arrêté l'étude avant la fin pour effets secondaires digestifs principalement. Les conclusions de cette étude sont donc restées sujet de controverse. Récemment, l'essai ACE a randomisé des patients chinois intolérants au glucose et coronariens, traités par acarbose ou placebo sur une période médiane de 5 ans (64). Le critère principal de jugement, critère composite cardiovasculaire était défini comme la première occurrence de décès cardiovasculaire, IDM ou AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. L'essai a montré que l'acarbose ne réduisait pas le risque de MACE. L'absence d'effet significatif sur les événements cardiovasculaires dans l'essai ACE par rapport à l'essai STOP-NIDDM pourrait s'expliquer par une dose plus faible d'acarbose utilisée (50 versus 100 mg trois fois par jour, respectivement), une population plus jeune (âge médian 54,5 ans) ainsi qu'une prise en charge plus intensive et agressive de mesures de prévention secondaire cardiovasculaire en pratique clinique lors de l'initiation de l'essai ACE. En revanche, les résultats de l'essai ACE étendent notre connaissance de l'innocuité de l'acarbose et son efficacité à retarder l'apparition du diabète à une population souffrant de maladie coronaire et d'intolérance au glucose.

- **iDPP4**

Ces molécules ont fait l'objet d'évaluations très strictes de leur sécurité sur le plan cardiovasculaire. Quelle que soit la molécule testée dans ces études randomisées en double aveugle, l'iDPP4 était associé à un effet neutre sur le risque de survenue d'une maladie cardiovasculaire (critère primaire composite incluant décès d'origine cardiovasculaire, IDM non mortels et AVC non mortels) (72-75). Par contre, comme vu dans le précédent chapitre, l'utilisation de la saxagliptine a été associée à une majoration significative de 27% du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (75), effet indésirable non observé avec la sitagliptine (73) ou la linagliptine (74). La différence de sélectivité des gliptines vis à vis de la DPP4 ainsi que l'existence ou non de métabolites actifs pourraient expliquer l'hétérogénéité de ces résultats.

- **GLP-1 RA**

Aucune influence sur les événements cardiovasculaires n'a été retrouvée dans l'étude ELIXA (avec le lixisénatide, non commercialisé en France) après un syndrome coronarien aigu (83) et dans l'étude EXSCEL (avec l'exénatide retard) dans une population de patients à haut risque présentant (73%) ou non une maladie cardiovasculaire avérée (84). En revanche, dans l'étude LEADER, des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 50 ans considérés en « prévention secondaire » car présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque ou une IRC de grade 3 ou plus (81% des sujets de l'étude) ou âgés de plus de 60 ans considérés en « prévention primaire » car sans aucun des critères précédents mais avec au moins un facteur de risque associé (parmi albuminurie, hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction ventriculaire gauche ou artérite des membres inférieurs) ont

présenté une baisse significative de 13% du critère composite primaire (« MACE 3 points » : IDM non fatal, AVC non fatal, décès d'origine cardiovasculaire), de 15% de la mortalité totale et de 22% de la mortalité cardiovasculaire sous liraglutide 1,8 mg/j vs placebo après 3,8 ans de suivi (85). Dans une population similaire (« prévention secondaire » 83%), SUSTAIN-6 a montré, dans une analyse qui n'était toutefois pas pré-spécifiée, une réduction significative de 26% du critère composite primaire « MACE 3 points » et de 39% du risque d'AVC non fatal sous sémaglutide 1 mg/semaine vs placebo après un suivi médian de 2,1 ans (81). Récemment, dans une population similaire à celle de LEADER et SUSTAIN-6 (« prévention secondaire » 85%), la forme orale du sémaglutide a fait la preuve de sa sécurité cardiovasculaire versus placebo dans l'étude PIONEER-6 après un suivi médian de 16 mois, avec, dans une analyse seulement exploratoire, une réduction de l'incidence des décès et des décès cardiovasculaires (87). Dans HARMONY-OUTCOMES, essai mené chez des diabétiques de type 2 présentant tous une maladie cardiovasculaire avérée, l'albiglutide (GLP-1 RA d'action prolongée non commercialisé en France) a permis une baisse significative de 22% du « MACE 3 points » et de 25% du risque d'IDM vs placebo (86). Récemment, dans REWIND, seul essai « CVOT » testant la supériorité d'un GLP-1 RA sur le placebo en première intention et mené dans une population sensiblement différente car constituée de près de 70% de patients considérés comme étant en « prévention primaire », par ailleurs bien mieux équilibrés (HbA1c moyenne à l'inclusion 7,3% versus 8,7% dans LEADER, SUSTAIN-6 ou HARMONY-OUTCOMES), le dulaglutide a montré une réduction significative de 12% du « MACE 3 points » et de 24% du risque d'AVC non fatal à 5 ans ; l'analyse en sous-groupes suggère que le bénéfice sur le « MACE 3 points » du dulaglutide vs placebo existe quel que soit le statut cardiovasculaire initial (« prévention primaire » ou « secondaire ») (82), alors que le bénéfice n'était retrouvé que chez les patients classés comme étant en « prévention secondaire » dans LEADER et SUSTAIN-6. Cependant, il est important de noter que dans l'étude REWIND, les patients considérés comme étant en « prévention primaire » étaient des patients âgés de plus de 60 ans présentant au moins deux autres facteurs de risque traditionnels (tabac, dyslipidémie, hypertension artérielle, obésité abdominale) ou des patients âgés de plus de 55 ans présentant des stigmates d'ischémie myocardique, une sténose de plus de 50% sur un tronc coronaire, carotidien ou des membres inférieurs, une hypertrophie du ventricule gauche, un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une albuminurie, c'est-à-dire, pour certains de ceux-là, des patients classés comme ayant une maladie cardiovasculaire avérée dans d'autres essais.

En dépit de quelques discordances selon les études (par exemple, effet significatif sur la mortalité retrouvé uniquement dans LEADER), une méta-analyse de ces sept études plaide pour l'existence d'un effet classe favorable des GLP-1 RA sur le risque cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 (« MACE 3 points » -12% ; 75 sujets à traiter pendant 3,2 ans pour éviter un événement) (88). Il n'existe pas d'interaction significative sur le « MACE 3 points » selon le statut cardiovasculaire initial (maladie cardiovasculaire avérée ou non), mais le nombre d'événements limité et la faible puissance statistique empêchent de pouvoir être affirmatif sur le bénéfice des GLP-1 RA chez les patients ne présentant pas de maladie cardiovasculaire avérée. D'autres bénéfices sont retrouvés dans cette méta-analyse : mortalité totale -12%, soit 108 sujets à traiter durant 3,2 ans pour éviter un décès ; mortalité cardiovasculaire -12% ; AVC -16% ; IDM -9% ; hospitalisations pour insuffisance cardiaque -9%, soit 312 sujets à traiter durant 3,2 ans pour éviter un événement (88).

- **Insuline**

L'insuline induit un certain degré de rétention hydro-sodée, mais ne présente aucune restriction particulière chez le patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée (sauf, peut-être, à très haute dose en présence d'une forte résistance à l'insuline). L'étude ORIGIN a démontré la neutralité de l'effet de la glargine sur le plan cardiovasculaire (91). En 2017, l'étude DEVOTE a répondu à la question de la sécurité cardiovasculaire de l'insuline dégludec. Cette étude était exigée par la FDA à la suite de premiers résultats issus des études de phase III ne répondant pas aux critères actuels de sécurité d'emploi. Dans l'étude DEVOTE, incluant des sujets diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, l'insuline dégludec s'est montrée non inférieure à la glargine pour la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs après 2 ans de suivi, et supérieure pour le risque d'hypoglycémie sévère avec une réduction du risque relatif de 40% (92). Rappelons que les populations des deux études ORIGIN et DEVOTE étaient différentes sur leur profil glycémique, leur risque vasculaire et leur durée de suivi. En revanche, aucune démonstration d'un effet protecteur de l'insuline sur le plan cardiovasculaire n'a été faite à ce jour, y compris dans l'étude UKPDS.

## 2. **Anti-hyperglycémiant non disponibles en France et risque cardiovasculaire**

- **TZD**

Les TZD ont été accusées d'induire un sur-risque cardiovasculaire, en particulier d'IDM et de mortalité cardiovasculaire, à partir des données de méta-analyses (96). La pioglitazone a été évaluée dans un grand essai cardiovasculaire, l'étude PROactive (97), qui a montré une réduction significative d'un critère composite reprenant les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, IDM non mortel, AVC non mortel), mais il s'agissait là d'un critère d'évaluation secondaire. La négativité de PROactive sur le critère d'évaluation primaire, incluant les événements précités plus les revascularisations et les événements liés à l'artériopathie périphérique, et la mise en évidence d'un sur-risque d'insuffisance cardiaque ont considérablement limité l'impact de cet essai dans la communauté médicale, même si des analyses secondaires ont démontré des effets positifs dans certaines populations à risque comme les patients avec antécédents d'IDM ou d'AVC (98). Cet effet favorable sur les événements cardiovasculaires a été confirmé dans un essai récent (IRIS) réalisé chez des patients insulino-résistants non diabétiques avec antécédents d'AVC ischémique (99).

- **iSGLT2**

Ces dernières années, les résultats les plus spectaculaires sont venus des études réalisées avec les iSGLT2. Les études de sécurité cardiovasculaire menées avec les iSGLT2 retrouvent des résultats globalement homogènes. Ainsi, l'étude EMPA-REG OUTCOME a démontré, dans une population composée quasi exclusivement de patients avec maladie cardiovasculaire avérée (99%), que l'empagliflozine 10 ou 25 mg/j réduisait de 14% le risque de « MACE 3 points » (IDM non fatals, AVC non fatals, mortalité cardiovasculaire), de 32 % la mortalité totale, de 38% la mortalité cardiovasculaire et de 35% le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque versus placebo après 3,1 ans de suivi. La protection cardiovasculaire apparaît dans les 3 à 6 premiers mois, ce qui plaide plus pour un effet hémodynamique qu'anti-athérogène (105). Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME sont en accord avec ceux de CANVAS, incluant des patients diabétiques de type 2 à haut risque présentant (66% des sujets) ou non une maladie cardiovasculaire avérée, randomisés pour être traités par canagliflozine (100 ou 300 mg/j) ou placebo : l'incidence du critère de jugement primaire (« MACE 3 points ») était réduite de

façon significative dans le groupe canagliflozine (-14%), comme celle des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-33%) ; en revanche, il n'y avait pas de différence significative sur le risque de mortalité totale ou cardiovasculaire. En outre, une élévation du risque d'amputation (+97%) et de fracture (+26%) était retrouvée sous canagliflozine (107). La dapagliflozine a, quant à elle, été évaluée dans l'essai DECLARE-TIMI 58 regroupant des patients à haut risque présentant (40,6% des sujets) ou non une maladie cardiovasculaire avérée : les résultats montrent une neutralité sur le co-critère composite primaire « MACE 3 points » et une baisse significative de 17% du co-critère primaire « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » tirée par la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-27%) (109). Les résultats de l'essai VERTIS-CV avec l'ertugliflozine mené chez des patients avec maladie cardiovasculaire avérée ne sont pas encore disponibles.

En dépit de quelques discordances selon les études (par exemple, effet significatif sur la mortalité retrouvé uniquement dans EMPAREG-OUTCOME), une méta-analyse des essais EMPAREG-OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58 soutient l'hypothèse d'un effet classe des iSGLT2 sur la protection cardiovasculaire et rénale (« MACE 3 points » -11% ; 97 sujets à traiter pendant 3,3 ans pour éviter un événement, avec un bénéfice retrouvé uniquement chez les patients avec maladie cardiovasculaire avérée) (113). D'autres effets favorables des iSGLT2 sont retrouvés dans cette méta-analyse (décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque -23% ; hospitalisation pour insuffisance cardiaque -31%, soit 100 patients à traiter durant 3,3 ans pour éviter un événement ; mortalité totale -15%, soit 101 patients à traiter durant 3,3 ans pour éviter un décès ; critère composite rénal « dur » -45%, soit 79 patients à traiter durant 3,3 ans pour éviter un événement), ces bénéfices étant retrouvés à l'identique dans les sous-groupes de patients présentant ou non une maladie cardiovasculaire avérée (113). Les causes du bénéfice cardiovasculaire sous iSGLT2 ne sont pas totalement élucidées, mais sont sans doute surtout liées à la diurèse osmotique qu'ils induisent, à l'origine d'une amélioration du statut hémodynamique. Un effet indirect de l'hyperglucagonémie et de l'augmentation de l'afflux d'acides gras au foie observés sous iSGLT2 pourrait aussi être impliqué : ce changement métabolique favorise l'oxydation des lipides et la cétogenèse au détriment de la glycolyse, et l'élévation des taux circulants des corps cétoniques, substrats énergétiques plus performants, permettrait d'améliorer l'efficacité du myocarde (104).

**Compte tenu des résultats de tous ces essais « CVOTs », le consensus des experts de l'ADA-EASD de 2018 préconise l'utilisation, au choix, d'un iSGLT2 ou d'un GLP-1 RA ayant fait la preuve de son caractère cardio-protecteur chez les patients diabétiques de type 2 présentant une maladie cardiovasculaire avérée, quand le tableau clinique est celui d'une maladie athéromateuse (2).**

### **3. Peut-on étendre les résultats des « CVOTs » à tous les patients « à haut » ou « à très haut » risque cardiovasculaire ?**

Dans ses toutes récentes recommandations (222), l'European Society of Cardiology (ESC) propose de classer les patients diabétiques comme étant :

- à « très haut risque cardiovasculaire » si maladie cardiovasculaire établie OU atteinte d'un organe cible (protéinurie, insuffisance rénale de grade 4 ou 5, hypertrophie du ventricule gauche ou rétinopathie) OU présence de trois facteurs de risque parmi : âge,

hypertension, dyslipidémie, tabagisme, obésité OU diabète de type 1 de début précoce avec plus de 20 ans d'évolution

- à « **haut risque cardiovasculaire** » si diabète de plus de 10 ans d'évolution, sans atteinte d'organe cible, mais avec un facteur de risque parmi ceux sus cités
- à « **risque cardiovasculaire modéré** » si sujet jeune (< 35 ans pour les diabétiques de type 1, < 50 ans pour les diabétiques de type 2), avec un diabète de moins de 10 ans d'évolution, et aucun facteur de risque associé

Les experts de l'ESC proposent de privilégier un traitement par iSGLT2 ou GLP-1 RA chez tous les patients diabétiques de type 2 à « haut risque » ou à « très haut risque cardiovasculaire » (222). Cette attitude nous semble excessive (223), principalement pour deux raisons : 1/ les patients inclus dans les « CVOTs » sont tous ou quasiment tous des patients à « très haut risque cardiovasculaire », qu'il s'agisse des patients considérés en situation de prévention secondaire ou de prévention primaire (Tableaux 9A et B), et il semble excessif d'étendre les résultats de ces essais à des patients seulement à « haut risque ». 2/ l'analyse en sous-groupes des « CVOTS » ne montre pas de bénéfice significatif des médicaments testés chez les patients à « très haut risque » mais sans maladie cardiovasculaire avérée, à l'exception notable du dulaglutide dans REWIND et de la dapagliflozine dans DECLARE-TIMI 58 (Tableaux 9A et B). Cependant, dans ces deux études, compte tenu d'un nombre limité d'événements, le NNT pour éviter un événement est élevé, et interroge légitimement sur l'efficacité d'une stratégie thérapeutique basée sur une utilisation large de ces produits coûteux.

Tableaux 9A et 9B.

**Caractéristiques des populations classées en « prévention primaire » ou « prévention secondaire » dans les études de sécurité cardiovasculaire (« CVOTs ») menées avec les GLP-1 RA (A) et les iSGLT2 (B) ; figurent dans ces tableaux, les hazard ratio versus placebo et le MACE (pour le co-critère primaire « décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque » pour DECLARE-TIMI 58) et le nombre de sujets à traiter (NNT) pour éviter un événement du critère primaire de jugement dans les sous-groupes « prévention primaire » et « prévention secondaire », ainsi que le p d'interaction.**

9A.

	« Prévention primaire »	« Prévention secondaire »	p interaction
<b>LEADER (liraglutide)</b>	Patients âgés de 60 ans ou plus avec un ou plusieurs antécédents parmi : micro ou macro-albuminurie ; hypertension avec hypertrophie du ventricule gauche ; dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche (imagerie) ; IPS < 0,9	Patients âgés de 50 ans ou plus avec un ou plusieurs antécédents parmi : IDM ; AVC ; AIT ; revascularisation coronaire, carotidienne ou périphérique (membres inf.) ; sténose > 50% (coronaire, carotide, artère des membres inf.) ; ischémie myocardique symptomatique (imagerie, test fonctionnel) ou silencieuse (test fonctionnel) ; angor instable avec modifications ECG ; IRC de grade 3 ou plus ; insuffisance cardiaque chronique (NYHA II ou III).	0,04
	<b>HR 1,20 (IC95% 0,86-1,67)</b>	<b>HR 0,83 (IC95% 0,74-0,93)</b>	
	Population globale NNT 56 patients sur 3,8 ans		
	non calculable	NNT 39 patients sur 3,8 ans	
<b>SUSTAIN-6 (sémaglutide)</b>	Patients âgés de 60 ans ou plus avec un ou plusieurs antécédents parmi : micro ou macro-albuminurie ; hypertension avec hypertrophie du ventricule gauche ; dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche (imagerie) ; IPS < 0,9	Patients âgés de 50 ans ou plus avec un ou plusieurs antécédents parmi : IDM ; AVC ; AIT ; revascularisation coronaire, carotidienne ou périphérique (membres inf.) ; sténose > 50% (coronaire, carotide, artère des membres inf.) ; ischémie myocardique symptomatique (imagerie, test fonctionnel) ou silencieuse (test fonctionnel) ; angor instable avec modifications ECG ; IRC de grade 3 ou plus ; insuffisance cardiaque chronique (NYHA II ou III).	0,49
	<b>HR 1,00 (IC95% 0,41-2,46)</b>	<b>HR 0,72 (IC95% 0,55-0,93)</b>	
	Population globale : NNT 45 patients sur 2,1 ans		
	non calculable	NNT 38 patients sur 2,1 ans	
<b>HARMONY OUTCOMES (albiglutide)</b>	N.A.	Patients âgés de 40 ans ou plus avec un ou plusieurs antécédents parmi : IDM, sténose > 50% sur au moins une coronaire, revascularisation coronaire ; AVC ischémique, sténose > 50% sur une carotide, revascularisation carotidienne ; artérite des membres inf. (claudication intermittente et IPS < 0,9, ou geste de revascularisation)	N.A.
	N.A.	<b>HR 0,78 (IC95% 0,68-0,90)</b> NNT 53 patients sur 1,6 ans	

<b>REWIND (dulaglutide)</b>	<p>Patients âgés de 55 ans ou plus avec un ou plusieurs antécédents parmi : ischémie myocardique (imagerie, test fonctionnel) ; sténose &gt; 50% sur une coronaire, une artère ou une artère des membres inf. ; artériopathie des membres inf. avec IPS &lt; 0,9 ; HTA avec hypertrophie du ventricule gauche (ECG, échographie) ; DFGe &lt; 60 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> ; micro- ou macro-albuminurie</p> <p>Patients âgés de 60 ans ou plus avec au moins deux facteurs de risque parmi : tabagisme actif, dyslipidémie (LDL ≥130 mg/dl ou TG ≥200 mg/dl ou HDL &lt; 40 mg/dl (H) ou 50 mg/dl (F)) ; HTA traitée ; HTA non traitée avec PAS ≥140 mmHg ou PAD ≥95 mmHg) ; obésité abdominale (taille/hanches &gt; 1 H ou 0,8 F)</p>	<p>Patients âgés de 50 ans ou plus avec un ou plusieurs antécédents parmi : IDM ; AVC ischémique ; angor instable avec modifications ECG ou ischémie myocardique (imagerie) ou indication d'angioplastie ; revascularisation coronaire, carotidienne ou périphérique (membres inf.)</p>	0,97
	<b>HR 0,87 (IC95% 0,74-1,02)</b>	<b>HR 0,87 (IC95% 0,74-1,02)</b>	
	Population globale : NNT 67 patients sur 5,4 ans		
	NNT 80 patients sur 5,4 ans	NNT 42 patients sur 5,4 ans	

9B.

	« Prévention primaire »	« Prévention secondaire »	p interaction
<b>EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine)</b>	N.A.	<p>Patients âgés de 18 ans ou plus avec un ou plusieurs antécédents parmi : IDM ; AVC ischémique ou hémorragique ; sténose &gt; 50% d'au moins 2 coronaires ou de l'IVA ; sténose &gt; 50% d'une coronaire avec test fonctionnel positif ou hospitalisation pour angor instable ; angor instable avec une ou plusieurs sténoses documentées ; sténose &gt; 50% sur une artère des membres inf. ; amputation des membres inf. en lien avec une ischémie ; revascularisation coronaire ou périphérique (membres inf.) ; IPS &lt; 0,9</p> <p><b>HR 0,86 (IC95% 0,74-0,99)</b></p>	N.A.
	N.A.	NNT 63 patients sur 3,1 ans	
<b>CANVAS (canagliflozine)</b>	<p>Patients âgés de 50 ans ou plus, avec au moins deux facteurs de risque parmi : durée du diabète &gt; 10 ans ; PAS &gt; 140 mmHg sous au moins un traitement anti-hypertenseur ; HDLc &lt; 39 mg/dl ; micro ou macro-albuminurie ; tabagisme actif</p> <p><b>HR 0,98 (IC95% 0,74-1,30)</b></p>	<p>Patients âgés de 30 ans ou plus avec un ou plusieurs antécédents parmi : IDM ; AVC ; hospitalisation pour angor instable ; geste de revascularisation coronaire, carotidienne ou périphérique (membres inf.) ; amputation des membres inf. en lien avec une ischémie ; sténose significative et symptomatique sur une carotide ou une artère des membres inf.</p> <p><b>HR 0,72 (IC95% 0,72-0,95)</b></p>	0,18
	Population globale : NNT évalué à 220 patients sur 1 an		
	non calculable	NNT évalué à 139 patients sur 1 an	

<b>DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine)</b>	Patients âgés de 55 ans ou plus (H) ou de 60 ou plus (F) avec au moins un facteur de risque parmi : PAS > 140 mmHg ET PAD > 90 mmHg sous traitement anti-hypertenseur ; LDLc > 130 mg/dl sous traitement hypolipémiant ; tabagisme actif  <b>HR 0,84 (IC95% 0,67-1,04)</b>	Patients âgés de 40 ans ou plus avec un ou plusieurs antécédents parmi : IDM, sténose > 50% sur 2 artères coronaires ou plus, revascularisation coronaire ; AVC ischémique, revascularisation carotidienne ; artérite des membres inf. (claudication intermittente et IPS < 0,9, ou geste de revascularisation, ou amputation en lien avec une ischémie)  <b>HR 0,83 (IC95% 0,71-0,98)</b>	0,99
	Population globale : NNT 104 patients sur 4,2 ans		
	NNT 189 patients sur 4,2 ans	NNT 67 patients sur 4,2 ans	

N.A. non applicable

**Avis n°27 (Figure 8)**  
**Patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée :**  
**stratégie thérapeutique**

Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, c'est-à-dire avec un antécédent d'événement vasculaire significatif (IDM, 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 IPS inférieur à 0,9) :

- la metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications ;

- 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.

\* A 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 3 points » mais un autre critère composite incluant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque

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

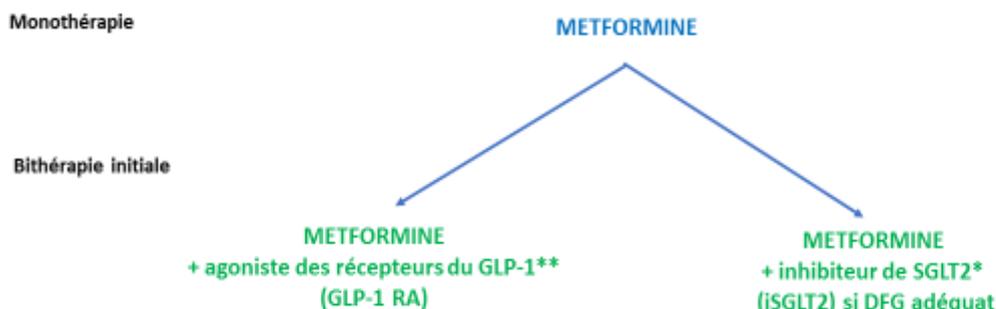
**Figure 8. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient en situation de prévention CV secondaire et/ou d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique**

**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 (IDM, AVC, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie), mais aussi d'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 DFG estimé < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Figure 8.



- 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
- 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 SGLT2\*
- Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique, le choix d'un SGLT2\* sera privilégié

\* A ce jour, les SGLT2 ne sont pas commercialisés en France : les stratégies proposées ici devront être ajustées lorsque les conditions d'utilisation et de remboursement des SGLT2 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

## 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'HbA1c 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'HbA1c inférieur à 6,5%, sous réserve d'être atteints sans hypoglycémie sévère, sont recommandés.

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 insulinique optimisé le plus précocement possible, afin d'atteindre et de respecter les objectifs glycémiques stricts. Une coordination étroite entre équipe gynéco-obstétricale, équipe endocrinologique et médecin généraliste est recommandée. Cette prise en charge doit débuter avant la conception.**

\* à savoir la metformine (« Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la metformine au 1<sup>er</sup> trimestre sont très nombreuses et rassurantes ») et le glibenclamide (« Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au glibenclamide au 1<sup>er</sup> trimestre sont peu nombreuses, mais aucun effet malformatif n'est retenu à ce jour »)

**Source : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), Hôpital Armand-Trousseau, Paris (<https://lecrat.fr/>)**

\*\* 1/ Il n'existe aucune restriction au traitement par l'insuline rapide humaine pendant la grossesse. 2/ L'insuline aspart et faster aspart peuvent être utilisées pendant la grossesse. 3/ Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. 4/ Les données sur l'utilisation de l'insuline glulisine chez la femme enceinte sont limitées : la prudence s'impose lors de la prescription pendant la grossesse. (d'après Données RCP).

\*\*\* 1/ Il n'existe aucune restriction au traitement par l'insuline NPH durant la grossesse. 2/ Les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de la glargine sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né : la prescription d'insuline glargine peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire. 3/ Un traitement par insuline détémir peut être envisagé durant la grossesse, mais tout bénéfice potentiel devra être évalué au regard d'une possible augmentation du risque d'issue défavorable de la grossesse observé dans un essai clinique contrôlé, randomisé, en ouvert; les données après la mise sur le marché n'ont mis en évidence aucun effet indésirable de la détémir sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. 4/ Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de l'insuline dégludec chez la femme enceinte. (d'après Données RCP)

## Partie 9. Place de l'auto-surveillance glycémique

Le chapitre « Place de l'auto-surveillance glycémique chez le diabétique de type 2 » figurant dans les recommandations de la HAS publiées en 2013 (1) reste la référence pour les patients diabétiques de type 2 traités par mesures d'hygiène de vie, antidiabétiques oraux ou insuline basale. L'esprit de ces recommandations peut s'étendre aux patients traités par GLP-1 RA et iSGLT2, tout en rappelant que ces deux classes n'entraînent pas d'hypoglycémies (sauf s'ils sont associés à un sulfamide, à un glinide ou à l'insuline).

L'intérêt de l'auto-surveillance glycémique (ASG) repose sur 4 axes essentiels : l'éducation thérapeutique (ex. : le patient identifie les éléments ayant un impact sur ses résultats

glycémiques), les données glycémiques mesurées (ex. : intérêt si HbA1c non interprétable), la motivation (ex. : le patient observe ses résultats se détériorer et corrige en augmentant son activité physique) et le contact avec les acteurs de soins (ex. : le médecin constate une hyperglycémie isolée au réveil et renforce de façon ciblée le traitement).

Depuis 2017, l'utilisation d'un dispositif de mesure continue du glucose interstitiel, permettant une autosurveillance glycémique à la demande, est autorisée en substitution de l'ASG pour les patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie intensifiée (au moins 3 injections d'insuline par jour ou pompe à insuline) (système Freestyle Libre, Abbott) (JORF n°0106 du 5 mai 2017, texte n° 74). Elle permet notamment une adaptation des doses d'insuline et une réduction du risque hypoglycémique et améliore ainsi la sécurité du traitement (224). La mesure continue du glucose interstitiel par méthode flash (FGM) doit s'inscrire dans une démarche d'éducation thérapeutique du patient et d'une formation spécifique à l'utilisation du système. Comme pour l'ASG classique, il est indispensable d'organiser avec le patient les modalités de 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. Avant prescription à long terme, une période d'essai d'une durée d'un mois à 3 mois doit permettre d'identifier les patients capables d'utiliser le système et de tolérer le port du capteur. La prescription initiale du système ainsi que la prescription suivant la période d'essai doivent être assurées par un diabétologue ou par un pédiatre expérimenté en diabétologie.

L'auto-surveillance, qu'elle soit capillaire ou basée sur la mesure continue du glucose, sert de base à la télésurveillance inscrite dans le programme ETAPES (pour « Expérimentations de Télémédecine pour l'Amélioration des Parcours en Santé »), qui concerne les patients diabétiques traités par au moins une injection d'insuline par jour et dont l'équilibre est insuffisant.

<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/telemedecine/article/etapes-experimentations-de-telemedecine-pour-l-amelioration-des-parcours-en>

## **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 sulfamides 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'HbA1c > 8% dans le cadre d'un ajustement thérapeutique dont le passage à l'insuline ;
- pour les patients dont l'HbA1c 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 10. Dimension économique**

Le coût de la santé est évidemment un problème économique individuel et collectif, mais il pose d'abord un problème éthique : celui de l'égalité d'accès à des soins de qualité grâce à un financement solidaire. Ce choix de la solidarité impose au médecin prescripteur l'application de la règle éthique du « juste soin pour le patient au moindre coût pour la collectivité ». C'est pourquoi la SFD est favorable à une politique visant à améliorer la pertinence des actes et des prescriptions et à accroître l'efficacité des organisations. Elle est attachée à l'exonération du ticket modérateur pour les patients diabétiques au titre des ALD (Affections de Longue Durée). Cette exonération (qui laisse néanmoins un reste à charge aux patients) favorise l'adhésion au traitement, objectif prioritaire pour réduire la fréquence des complications à l'origine de plus de 50% des dépenses dues au diabète.

Dans un contexte de croissance économique faible et de déséquilibre permanent des comptes de l'Assurance Maladie, la responsabilité des prescripteurs est naturellement engagée. Cette responsabilité s'exerce sur les choix organisationnels et sur les choix thérapeutiques qui sont de leur ressort. La consommation de soins des patients diabétiques de tous types (et non le coût de prise en charge du diabète lui-même) représente environ 1 € sur 10 € de dépenses collectives dans notre système de santé, ce qui est important alors que 5% environ de la population est traitée pour cette maladie, et elle continue d'augmenter principalement du fait de l'accroissement du nombre de patients diabétiques traités. Le montant moyen par patient des remboursements de médicaments anti-hyperglycémifiants délivrés en ville diminue légèrement chaque année mais, cumulé, ce poste représente 1,33 milliards € en 2017 (à comparer aux 199,3 milliards € de la Consommation totale de soins et de biens médicaux en France la même année).

La prise en compte des conséquences économiques collectives dans les recommandations en matière de traitements du DT2 est donc légitime et ce, d'autant plus que cette pathologie chronique a une prévalence croissante. Cette dimension économique ne doit cependant être

considérée que lorsque les alternatives thérapeutiques examinées présentent un rapport bénéfices/risques au moins équivalent à celui des traitements de comparaison.

Les dernières recommandations des experts de l'ADA/EASD (2) suggèrent ainsi de considérer le coût dans le choix des traitements (au-delà de la monothérapie initiale par metformine) après ou en même temps que leurs autres caractéristiques (profil d'action, efficacité et effets secondaires) et dans ce cas d'examiner les prix d'achat des produits à court-terme, mais également les coûts de traitement à plus long terme et, finalement, les ratios coût-efficacité des traitements quand les données sont disponibles.

En France, l'évaluation des prix des traitements du DT2 se heurte à la difficulté d'établir des coûts de traitements journaliers qui dépendent des produits, formes et doses utilisées et qui peuvent faire l'objet de remises négociées significatives. De plus, ces prix peuvent être définis en considérant le prix fabricant hors taxes ou le prix public toutes taxes comprises, l'écart entre ces deux modalités d'estimation du prix variant selon les produits. Enfin, le prix des traitements anti-hyperglycémiant évolue constamment (à la baisse) et le prix des produits de la classe des iSGLT2 n'est pas fixé à ce jour. La notion de prix doit toutefois conduire à privilégier la prescription de médicaments génériques ou de biosimilaires car ils sont de prix égal ou moins onéreux que les molécules d'origine.

Si l'on aborde la question des coûts, et non plus seulement du prix, il convient de considérer également les conséquences directes ou indirectes des traitements, qu'il s'agisse d'examen complémentaires spécifiques, de modalités d'administration et de surveillance requises ou des coûts des effets bénéfiques ou indésirables induits. Le point de vue adopté pour une telle analyse doit être systématiquement précisé. Selon la HAS, une perspective collective doit être privilégiée. Une telle évaluation peut être conduite pour partie sur la base de données d'observation si les patients bénéficiant des traitements comparés ne présentent pas des caractéristiques trop différentes en vie réelle.

Au-delà de cette question, la prise en compte des conséquences économiques des traitements dans les recommandations thérapeutiques devrait être fondée sur un travail qui dépasse largement le simple cadre comptable de l'estimation des prix des produits et de la mesure des coûts. L'élément décisionnel déterminant est ici l'efficacité, exprimée sous la forme d'un ratio différentiel coûts-résultats de santé. L'estimation de ce dernier est particulièrement complexe dans le domaine du DT2 car les critères d'efficacité des essais cliniques disponibles sont souvent des critères intermédiaires ou composites et la « transposabilité » des équations de risque internationales à la situation française reste discutable chez le patient diabétique de type 2. Par ailleurs, une telle approche supposerait de considérer les stratégies thérapeutiques dans lesquelles le traitement ou la classe de traitement évalués peuvent s'inscrire. En ce sens, le résultat n'est pas nécessairement attribuable à ce dernier, mais à un ensemble de traitements et prises en charge utilisés successivement dans l'objectif d'amélioration de la santé du patient. Ces prises en charge comprennent des aspects non-pharmacologiques ou adressent des co-facteurs de risque fréquents chez le patient diabétique.

Peu d'études économiques ont été conduites sur les traitements du diabète en France. Les études publiées s'appuient sur des modélisations dont les résultats présentent une incertitude structurelle non quantifiable car elles n'évitent pas la plupart des écueils évoqués ci-dessus.

Au total, s'il convient de privilégier la prescription de médicaments génériques ou de biosimilaires, dans un contexte qui se caractérise par un manque de transparence des prix et des coûts des traitements, il apparaît hasardeux de fonder le choix d'une stratégie thérapeutique sur les conséquences comptables supposées de l'emploi d'un traitement anti-hyperglycémiant. Il importe, en revanche, de mettre en place les conditions permettant une évaluation économique systématique des stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du DT2 et d'inciter à la conduite d'études en ce sens.

### **Avis n°30 - Dimension économique**

**La prise en compte des conséquences économiques collectives dans les recommandations en matière de traitements du DT2 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'efficacité 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 DT2 et d'inciter à la conduite d'études en ce sens.**

**\* A 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**

## Partie 11. Bibliographie

1. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L et al, pour la Société Francophone du Diabète (SFD). 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. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2017;11:577-93
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98
3. Recommandation de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013
4. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC et al; for the Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:431-37
5. Rodriguez-Fontal M, Kerrison JB, Alfaro DV et al. Metabolic control and diabetic retinopathy. *Curr Diab Rev* 2009;5:3-7
6. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE et al. Diabetes, hyperglycaemia and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012;11:261-71
7. Bahtiyar G, Gutterman D, Lebovitz H. Heart Failure: a Major Cardiovascular Complication of Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2016;16:116
8. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98. Erratum in: *Diabetologia* 2009; 52:2470.
9. Roussel R, Steg PG, Mohammedi K et al. Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2 diabetes: a perspective on glucose-lowering interventions. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:238-44
10. DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89
12. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL et al. Follow up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348: 383-93

14. Bejan-Angoulvant T, Cornu C, Archambault P et al. Is HbA1c a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 2015;41:195-201
15. Boussageon R, Pouchain D, Renard V. Reconsidérer les bénéfices et les risques des médicaments hypoglycémisants du diabète de type 2. *Exercer* 2014;115:238-43
16. Boussageon R, Gueyffier F. Approche factuelle et centrée sur les bénéfices cliniques des traitements pharmacologiques des patients diabétiques de type 2. *Exercer* 2013;110: 278-86
17. ACCORD Study Group. Effects of intensive lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59
18. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72
19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al; for the VADT investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39
20. Scheen AJ, Charbonnel B. Effects of glucose lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: a critical reappraisal. *Diabetes Metab* 2014;40:176-85
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS Group) Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications of overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352: 834-65
22. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC et al; for the VADT investigators. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in Veterans Affairs Diabetes Trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009;58:2642-8
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352: 837-53
24. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977-86
25. Nathan DM, Kuenen J, Borg R et al. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31: 1473-8
26. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-9
27. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016;39:686-93
28. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313:45-53

29. ACCORD Study Group. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care* 2016;39:701-8
30. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL et al; for the VADT Investigators. Intensive glucose control in patients with type 2 diabetes – 15-year follow-up. *N Engl J Med* 2019;380:2215-24
31. Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-406
32. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J et al; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016;39:694-700
33. Reach G et al. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2017;43:501-11
34. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE) on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 Executive Summary. *Endocrine Practice* 2019;25:69-100
35. NICE Guideline (NG28). Type 2 diabetes in adults: management. Last updated: August 2019
36. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes* 2018;42:S88-S103
37. Etat des lieux de la Haute Autorité de Santé (HAS). Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la « décision médicale partagée ». Octobre 2013
38. Stacey D, Légaré F, Lewis K et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Apr 12;4:CD001431.
39. Scheen AJ. Precision medicine: The future in diabetes care? *Diabetes Res Clin Pract* 2016;117:12-21
40. Guide Parcours de soins de la Haute Autorité de Santé (HAS). Diabète de type 2 de l'adulte. Mars 2014
41. Duclos M, Oppert JM, Verges B et al, for the SFD diabetes and physical activity working group. Physical activity and type 2 diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. *Diabetes Metab* 2013;39:205-16
42. Référentiel de bonnes pratiques de la SFD paramédical. Nutrition et Diététique. Diabète de type 2 de l'adulte. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2014;8:Hors Série n°1
43. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369 :145-54
44. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579

45. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER et al. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016;59:426-35
46. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157: 601-10
47. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 4:CD002967.
48. Ekström N, Schiöler L, Svensson AM et al. Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;2:e001076
49. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-75
50. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43
51. Phung OJ, Scholle JM, Talmwar M et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-18
52. University Group Diabetes Program (UGDP). A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970;19(Suppl 2):747
53. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V et al. Risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral anti diabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731
54. Forst T, Gislason GH, Vaag A et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:302-14
55. Abdelmoneim AS, Eurich DT, Light PE et al. Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:523-32
56. Schramm TK, Gislason GH, Vaaq A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:190-8
57. Simpson SH, Lee J, Choi S et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:43-51
58. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al; for the CAROLINA Investigators. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *JAMA* September 19, 2019. doi: 10.1001/jama.2019.13772
59. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A et al; for the TOSCA-IT Study Group under the mandate of the Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition

of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA-IT): a randomized, multicenter trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:887-97

60. NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362:1463-76
61. Rosak C, Mertes G. Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:357-67
62. Chiasson JL, Josse RG, Gornis R et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94
63. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-16
64. Holman RR, Coleman LL, Chan JCN et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:877-86
65. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:497-502
66. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18
67. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin - diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:487-98
68. Scheen AJ. The safety of gliptins : updated data in 2018. *Expert Opin Drug Saf* 2018 ;17 : 387-405
69. Egan AG, Blind E, Dunder K et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs - FDA and EMA Assessment *N Engl J Med* 2014;370:794-7
70. Rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2. Décembre 2016
71. Tkac I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:284-6
72. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35

73. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42
74. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79
75. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigation. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369: 1317-26
76. Packer M. Worsening heart failure during the use of DPP-4 inhibitors. *JACC Heart Fail* 2018;6:445-51
77. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes - a review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:762-67
78. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide - the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 2010;362:774-77
79. Lovshin JA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a class update for treating type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2017;41:524-35
80. Storgaard H, Cold F, Gluud LL et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:906-8
81. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al; for the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44
82. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al ; for the REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30
83. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al; for the ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57
84. Holman RR, Bethel A, Mentz RJ; for the EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39
85. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al; for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22
86. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al; for the Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29
87. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al; for the PIONEER-6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51

88. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Aug 14. pii: S2213-8587(19)30249-9. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. [Epub ahead of print]
89. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Insuline glargine et risqué de cancer : conclusion de l'évaluation des nouvelles données de sécurité - Point d'information. 28 février 2014. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Insuline-glargine-et-risque-de-cancer-conclusion-de-l-evaluation-des-nouvelles-donnees-de-securite-Point-d-Information>
90. Iliadis F, Kadoglou N, Didangelos T. Insulin and the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93 Suppl 1:S86-91
91. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al; for the ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-328
92. Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al; for the DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-32
93. Charbonnel B, Penfornis A, Varroud-Vial M et al. Insulin therapy for diabetes mellitus: treatment regimens and associated costs. *Diabetes Metab* 2012;38:156-163
94. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18
95. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43
96. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71
97. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89
98. Scheen AJ. Outcomes and lessons from the PROactive study. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:175-86
99. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31
100. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR gamma agonists: time for a reassessment. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:205-15
101. US Food and Drug Administration. Updated FD review concludes that use of type 2 diabetes medicine pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer. December 2016. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM532691.pdf>
102. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59

103. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L et al pour la SFD. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2019;13 :195-209
104. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014;124:499–508
105. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al; for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28
106. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al; for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34
107. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al; for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57
108. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW et al ; for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:691-704
109. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al; for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306
110. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al; for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57
111. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A et al; for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606-17
112. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al; for the DAPA-HF Trials Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* September 19, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1911303
113. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9
114. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Safety* 2019;18:295-311
115. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C et al. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med* 2019;170:764-9

116. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E et al. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018;41:e4-e5
117. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Supplement 1): S90-S102
118. Zhou JB, Bai L, Wang Y et al. The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulfonylureas for patients with type 2 diabetes: accumulated evidence from randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2016;70:132-41
119. Li R, Wang R, Li H et al. Short-term and long-term effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus patients with renal impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:460-9
120. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369
121. Valensi P, de Pouvourville G, Bernard N et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The ODYSSEE observational study. *Diabetes Metab* 2015;41:231-8
122. Ou SM, Shih CJ, Chao PW et al. Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2015;163:663-72
123. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53
124. Inoue H, Tamaki Y, Kashihara Y et al. Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85 :393-402
125. Chen Z, Li G. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors compared with sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2019;39:521-31
126. Bailey TS, Takacs R, Tinahones FJ et al. Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:1191-98
127. Cho YK, Kang YM, Lee SE et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018;44:393-401
128. Gross JL, Kramer CK, Leitao CB et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-79

129. Van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA et al. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2018;41:1543-56
130. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ et al. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: A 52-week prospective observational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;151:65-73
131. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ et al. Effectiveness and safety of empagliflozin-based quadruple therapy compared with insulin glargine-based therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: an observational study in clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:173-77
132. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357:1716-30
133. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-55
134. Home PD, Fristche A, Schinzel S et al. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:772-79
135. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf)
136. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F et al. Insulin detemir versus glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7: CD006383
137. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014;37:3235-43
138. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014;37:2755-62
139. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al. New insulin glargine 300 units/mL compared with glargine 100 units/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-94
140. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15: 175-84

141. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:45-56
142. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018;41:2147-54
143. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K et al. Reduced risk of hypoglycaemia and lower HbA1c with degludec compared to glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes. Résultats présentés lors du congrès de l'EASD, septembre 2019
144. Hemmingsen B, Lundby L, Wetterslev J et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomized clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012;344:e1771
145. Fonseca V, Gill J, Zhou R et al. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diab Obes Metab* 2011;13:814-822
146. Kim YG, Min SH, Hahn S et al. Efficacy and safety of the addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;116:86-95
147. Roussel R, Duran-Garcia S, Zhang Y et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I Study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:781-90
148. Min SH, Yoon JH, Hahn S et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33. doi: 10.1002/dmrr.2818
149. DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW et al for the Liraglutide-Detemir Study Group. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care* 2012; 35:1446-54
150. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther* 2017; 8:101-14
151. Montvida O, Klein K, Kumar S et al. Addition of or switch to insulin therapy in people treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A real-world study in 66 583 patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:108-17
152. Holst JJ, Vilsboll T. Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:3-14
153. Carris NW, Taylor JR, Gums JG. Combining a GLP-1 receptor agonist and basal insulin: study evidence and practical considerations. *Drugs* 2014;74:2141-52

154. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R et al; for the 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73
155. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: the GetGoal Duo-2 trial. *Diabetes Care* 2016;39:1318-28
156. Owens DR, Luzio SD, Sert-langeron C et al. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1020-27
157. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47
158. Reznik Y, Cohen O, Aronson R et al. for the OpT2mise Study Group Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet* 2014;384:1265-72
159. Ricci P, Blotière PO, Weill A et al. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2010;N°42-43:425-31
160. Bauduceau B, Berrut G, Blickle JF, et al. Guide pour la prise en charge du diabétique âgé. *Médecine des maladies Métaboliques* 2008;2:Hors série 1.
161. Vischer UM, Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I et al; For The ALFEDIAM/SFGG French-speaking group for study of diabetes in the elderly. A call to incorporate the prevention and treatment of geriatric disorders in the management of diabetes in the elderly. *Diabetes Metab* 2009;35:168-77
162. Verny C, Doucet J, Bauduceau B et al. Prevalence of cognitive decline and associated factors in elderly type 2 diabetic patient at inclusion in the GERODIAB cohort. *Eur Geriatr Med* 2015;6:36-40
163. Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. 2007. <http://www.has-sante.fr>
164. Doucet J, Verny C, Balkau B et al. Haemoglobin A1c and 5-year all-cause mortality in French type 2 diabetic patients aged 70 years and older: The GERODIAB observational cohort. *Diabetes Metab* 2018;44:465-72
165. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A. Diabetes in older people. *Can J Diabetes* 2018; 42 (Suppl 1):S283-S295
166. LeRoith D, Biessels GJ, Bratihwaite SS et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104 1520-74

167. Pernet C, Bourdel-Marchasson I, Lecomte P et al; ENTRED Scientific Committee. Trends in the quality of care for elderly people with type 2 diabetes: the need for improvements in safety and quality (the 2001 and 2007 ENTRED Surveys). *Diabetes Metab* 2011;37:152-61
168. Hall KS, Morey MC, Dutta C et al. Activity-related energy expenditure in older adults: a call for more research. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:2335-40
169. Sinclair AJ, Bode B, Harris S et al. Efficacy and safety of canagliflozin in individuals aged 75 and older with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:543-52
170. Bauduceau B, Bordier L, Doucet J. Les analogues lents de l'insuline : une aide pour l'insulinothérapie des sujets âgés. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2014;8:293-8
171. Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden : therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014;2:911-22
172. Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care* 2015;38:1161-72
173. Amouyal C, Andreelli F. What is the evidence for metabolic surgery for type 2 diabetes? A critical perspective. *Diabetes Metab* 2017;43:9-17
174. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28:628-42.
175. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a Joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016;39:861-77
176. American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Supplement 1): S81-S89
177. Grenier-Larouche T, Carreau AM, Carpentier AC. Early metabolic improvement after bariatric surgery: the first steps toward remission of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2017. pii: S1499-2671(16)30048-X.
178. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014 ;311:2297-304
179. Synthèse des Recommandations de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS). Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Janvier 2009
180. Assogba GF, Couchoud C, Roudier C et al. Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: the ENTRED surveys (2001 and 2007). *Diabetes Metab* 2012;38:558-66
181. Scheen AJ. Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale. *Rev Med Suisse* 2012;8 1614-20

182. Scheen AJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*, 2015;54:691-708
183. Scheen AJ. Effects of glucose-lowering agents on renal surrogate endpoints and hard clinical outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2019;45:110-21
184. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI et al. Type 2 diabetes and the kidney: Insights from cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21 :1790-1800
185. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR et al. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: outcomes from TECOS. *Diabetes Care* 2016;39:2304-10
186. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:131-8
187. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019, published online September 5. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30256-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30256-6)
188. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34
189. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699-703
190. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghide M et al. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2015; 40:7-43
191. Lund LH, Donal E, Oger E, Hage C et al; KaRen Investigators. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:992-1001
192. Cubbon RM, Woolston A, Adams B et al. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart* 2014; 100:923-29
193. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107-17
194. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail* 2017;19:43-53
195. Nassif M, Kosiborod M. Effect of glucose-lowering therapies on heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:282-91

196. Roussel R, Travert F, Pasquet B et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170:1892-9
197. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345-51
198. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583-90
199. Eurich DT, Weir DL, Majumdar et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Failure* 2013;6:395-402
200. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Supplement 1): S103-S123
201. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR et al. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail* 2008;10:703-8
202. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009;145-54
203. Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130: 1579-88
204. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067-76
205. McGuire DK, Van derWerf F, Armstrong PW et al; Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) Study Group. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalisation and related outcomes in type 2 diabetes mellitus. Secondary analysis of a randomised clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1:126-35
206. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE et al. Linagliptin Effects on Heart Failure and Related Outcomes in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular and Renal Risk in CARMELINA. *Circulation* 2019;139:351-61
207. Filion KB, Azoulay L, Platt RW et al; CNODES Investigators. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016;374:1145-54
208. Yu OH, Filion KB, Azoulay L et al. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care* 2015;38: 277-84
209. Savarese G, D'Amore C, Federici M et al. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked co-transporter 2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;220:595601

210. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab* 2017;43(Suppl 1):2S13-2S1
211. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500-8
212. Jorsal A, Jistorp C, Holmager P et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69-77
213. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al; EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2016;37: 1526-34
214. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-36
215. Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United-States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514-23
216. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41
217. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Womser D et al; Emerging Risk factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;314:52-60 (erratum in *JAMA* 2015;314:1179)
218. Food and Drug Administration Guidance for Industry. Diabetes mellitus: Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008
219. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1620-9
220. Douros A, Dell’Aniello S, Hoi Yun Y O et al. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ* 2018;362:k2693
221. Schotborgh CE, Wilde AM. Sulfonylurea derivatives in cardiovascular research and in cardiovascular patients. *Cardiovasc Res* 1997;34:73-80
222. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2019, published ahead of print <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

223. Scheen AJ. Challenging 2019 ESC guidelines for the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2019, published online 8 November. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.10.006>
224. Haak T, Hanaire H, Ajjan R et al. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther* 2017;8:55-73

## **Annexe 1.**

### ***Étude sociologique sur l'expérience patient des traitements médicamenteux (Diabète LAB\_ Fédération Française des Diabétiques)***

L'intérêt de la co-décision pour faire évoluer les perceptions des traitements par les patients et/ou accompagner l'acceptation de ceux-ci. Le Diabète LAB de la Fédération Française des Diabétiques a réalisé deux études sociologiques complémentaires en 2018, par entretiens individuels auprès de patients diabétiques de type 1 et 2, et de leurs proches. L'une de ces deux études portait sur les « préférences patients » en termes de prise en charge médicamenteuse au regard des bénéfices/risques de celle-ci, et la seconde sur la relation entre un mode d'administration de son traitement (médicament oral ou injectable) et le rapport à la maladie. Ces études ont permis de montrer l'importance de la co-décision dans le traitement pour faire évoluer, voire rompre avec certaines perceptions liées aux médicaments, mais aussi pour permettre une meilleure acceptation, voire adhésion au traitement co-décidé. Voici les principaux résultats.

#### ***L'argument du zéro risque ne démontre pas le bénéfice du traitement proposé***

Les effets secondaires (prise de poids, désagréments intestinaux...) constituent des éléments forts pour l'acceptation ou non d'un traitement. Néanmoins, même dans le cas d'un engagement sur une maîtrise - à terme - des risques d'un traitement ne suffit pas à démontrer l'existence d'un bénéfice potentiel fourni par ce traitement. Le bénéfice n'est pas nécessairement associé, par le patient, à celui d'efficacité médicale pour une amélioration de son équilibre glycémique. Il est plutôt du côté des réponses apportées sur l'épreuve de la prise du traitement : e.g. ne pas oublier d'avoir à prendre son comprimé, pas de difficulté d'ingestion des médicaments du fait d'un cachet trop gros, réaliser une mesure de sa glycémie la nuit sans être réveillé, s'injecter discrètement l'insuline.

On voit donc se dessiner, sinon une tension, tout au moins un décalage entre l'efficacité médicale requise et le confort théorique d'un traitement médical, tel qu'il est réellement apprécié par les patients. Dès lors, la notion de bénéfice apparaît comme étant moins universelle que supposé et se confronte à la réalité quotidienne de la maladie, propre à chaque patient (à son mode de vie notamment).

#### ***Rompre avec la représentation de la gravité de sa maladie du fait de l'empilement des traitements***

Les patients se représentent une relation entre le mode d'administration du traitement et la gravité de leur maladie : le traitement oral est perçu comme moins anxiogène eu égard à la gravité projetée de la maladie, et l'injection est quant à elle vécue sous l'angle d'une recherche d'efficacité accrue. De plus, pour de nombreux patients, la gravité de la maladie est associée à l'évolution du traitement vers l'injection (basculer dans une maladie plus grave/sur laquelle il a moins de prise). En d'autres mots, le passage d'un seul médicament oral à deux, du médicament oral à l'injection, etc., renforce la confusion des patients sur la façon dont ils se représentent leur maladie (liant gravité de la maladie et évolution des traitements). Ici, se dessine un décalage entre les motifs du traitement proposé par le soignant et les représentations que le patient s'en fait par rapport à l'évolution de sa maladie, et l'enjeu de

rappeler que le traitement médicamenteux ne fait pas tout à lui seul, d'où l'importance des mesures hygiéno-diététiques.

Pour conclure, ces deux grands résultats obligent à revisiter les approches usuelles des stratégies médicamenteuses basées sur l'efficacité pour une approche centrée patient. De plus, ils témoignent du nécessaire dialogue entre soignants/soignés pour déconstruire les représentations liées au type de traitement.