

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

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Jacques Bringer, Gérard Chabrier, Bernard Charbonnel, Bruno Detournay, Pierre Fontaine, André Grimaldi, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Alfred Penforhis, Jean-Pierre Riveline, André Scheen, pour la Société Francophone du Diabète

Partie 1.

Traitement du diabète de type 2 : pourquoi la SFD prend position aujourd'hui ?

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**

Partie 4.

Individualisation des objectifs glycémiques

Partie 5.

Options thérapeutiques

- A. Modifications thérapeutiques du mode de vie**
- B. Classes d'agents anti-hyperglycémiants disponibles en France en 2017**
 - 1. Biguanides (metformine)**
 - 2. Sulfamides hypoglycémiants (sulfonilurées)**
 - 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-hyperglycémiants non disponibles en France en 2017**
 - 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 + GLP-1 RA*
- E. *Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + trithérapie à dose optimale (hors insuline) bien observée*
- F. *Initiation de l'insulinothérapie basale*
- G. *Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie 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 ≥ 35 kg/m²*
- C. *Patient présentant une insuffisance rénale chronique (IRC)*
- D. *Patient en prévention cardiovasculaire secondaire*
- E. *Patient présentant une 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

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Jacques Bringer, Gérard Chabrier, Bernard Charbonnel, Bruno Detournay, Pierre Fontaine, André Grimaldi, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Alfred Penfornis, Jean-Pierre Riveline, 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 Jacques Bringer (endocrinologue-diabétologue, Montpellier), Dr Gérard Chabrier (endocrinologue-diabétologue, Strasbourg), Pr Bernard Charbonnel (endocrinologue-diabétologue, Nantes), 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 Alfred Penfornis (endocrinologue-diabétologue, Corbeil-Essonnes), Pr Jean-Pierre Riveline (endocrinologue-diabétologue, Paris), Pr André Scheen (endocrinologue-diabétologue, Liège)

Coordination de la rédaction

Pr Patrice Darmon (Marseille)

Composition du groupe de relecture

Pr Brigitte Dormont, Professeur d'Economie (Paris I)
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 de Médecine Générale (Paris VI)
Dr Sylvie Picard, endocrinologue-diabétologue (Dijon)
M. Gérard Raymond, Président de la Fédération Française des Diabétiques
Dr Dominique Simon, docteur en Santé Publique (ICAN, Paris)
Dr Pierre Sérusclat, endocrinologue-diabétologue (Vénissieux)

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.

Conflits d'intérêt des membres du groupe de travail

- Bernard Bauduceau déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Vitalaire.
- Lyse Bordier déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Becton Dickinson, Jansen.
- Jacques Bringer déclare avoir participé à des formations organisées par l'industrie pharmaceutique et à des rencontres d'experts avec les laboratoires Lilly France, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi.
- Gérard Chabrier déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) et avoir été pris en charge pour participer à des congrès pour/par les entreprises Eli Lilly, Sanofi, Ipsen, Novartis, Merck-Serono, Novo Nordisk, Pfizer, LVL, Vitalaire, Roche Diagnostic.
- Bernard Charbonnel déclare avoir touché des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences pour les entreprises Astra-Zeneca, Merck-Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Takeda.
- Patrice Darmon déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Bayer, Boehringer Ingelheim, 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 participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Abbott, Astra-Zeneca, BD, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly.
- André Grimaldi déclare avoir touché des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences pour les 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 laboratoires 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 participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les 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.
- Alfred Penfornis déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly.
- Jean-Pierre Riveline déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Abbott, Johnson & Johnson.
- André Scheen déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen Pharmaceutica, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.

Conflits d'intérêt des membres du groupe de relecture

- Brigitte Dormont déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec ce texte.
- Jean Doucet déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (conférences, rédaction de documents pédagogiques) pour les entreprises Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Becton-Dickinson, Nestlé-Home Care. Il est promoteur d'une étude épidémiologique partiellement subventionnée par la Fondation Novo-Nordisk et Merck-Serono.
- Serge Halimi déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen Pharmaceutica, Lifescan, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
- Anne-Marie Magnier déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec ce texte.
- Sylvie Picard déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences ou colloques) pour les entreprises : Abbott, Animas, Astra Zeneca, Bayer Diagnostics, Eli Lilly, Janssen

Pharmaceutica, Lifescan, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Medtronic, Pierre Fabre, Sanofi, Takeda, Vitalaire.

- Gérard Raymond déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec ce texte.
- Dominique Simon déclare avoir exercé des activités de conseil pour le laboratoire Sanofi
- Pierre Sérusclat déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences ou colloques) pour les entreprises Abbott, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Medtronic, Roche, Sanofi, Takeda, Vitalaire.

Partie 1.

Traitement du diabète de type 2 : pourquoi la SFD prend position aujourd'hui ?

Médecins, soignants et patients sommes confrontés à de grandes mutations de la médecine dans le domaine des maladies chroniques, dont le diabète de type 2 (DT2). Ces mutations sont dues à la prévalence croissante de la maladie, à l'amélioration des connaissances, au développement de nouvelles classes de médicaments et de nouvelles technologies, mais également à l'évolution de l'organisation des soins et des modalités de prise en charge et d'accompagnement des patients.

Depuis quinze ans, les évolutions majeures pour le DT2 concernent principalement :

- les nouvelles connaissances sur la physiopathologie de la maladie ;
- la reconnaissance de l'hétérogénéité phénotypique et génotypique de la maladie ;
- les résultats des grandes études d'intervention, un des socles de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence-Based Medicine* ou EBM) ;
- l'importance démontrée d'une prise en charge de tous les facteurs de risque, au-delà du contrôle glycémique ;
- la médecine personnalisée, avec l'approche centrée sur le patient et son implication comme acteur-partenaire autonome ;
- la reconnaissance du rôle majeur de l'éducation thérapeutique ;
- la commercialisation de nouvelles classes de traitements antidiabétiques ;
- la médecine de parcours et la coordination multi professionnelle
- une augmentation continue de la prévalence de la maladie et des dépenses de santé des patients diabétiques.

La Société Francophone du Diabète (SFD) joue un rôle déterminant dans l'accompagnement de ces changements et dans les adaptations nécessaires du monde de la diabétologie. Nous sommes convaincus de l'importance des mutations en cours pour le développement d'une médecine intégrée (biomédicale, pédagogique, psychologique et sociale), personnalisée, centrée sur le patient et coordonnée entre les professionnels. Dans le parcours de soins du patient diabétique de type 2, le médecin généraliste tient un rôle central, en s'appuyant sur l'endocrinologue-diabétologue dans tous les cas jugés difficiles.

Les missions de la SFD sont la diffusion des connaissances médicales, le soutien à la recherche fondamentale et clinique ainsi qu'une contribution à l'organisation des soins et des stratégies thérapeutiques du diabète en relation avec les autorités de santé (Direction Générale de la Santé, DGS ; Direction Générale de l'Offre de Soins, DGOS ; Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation, ATIH ; Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ANSM ; Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, CNAMTS). Dans ce cadre, la SFD produit régulièrement des référentiels professionnels et participe activement aux recommandations sur le diabète en proposant des experts pour les groupes de travail de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Les connaissances évoluent vite avec la mise à disposition des innovations technologiques et médicamenteuses. Cela nécessite de prendre le recul nécessaire pour établir précisément leur balance bénéfices/risques ainsi que leur efficacité clinique et médico-économique. Une

telle évaluation doit s'appuyer sur les principes bien compris de l'EBM, c'est-à-dire prenant en compte ses trois composantes - les preuves, l'expertise du clinicien et la préférence des patients - pour la mise en œuvre d'une médecine personnalisée et centrée sur le patient.

Les dernières recommandations émises par la HAS sur le traitement du DT2 datent de 2013 (1). Depuis cette date, de grandes études interventionnelles sur la sécurité cardiovasculaire des antidiabétiques ont été publiées (2). Ces données nouvelles et importantes ont amené la plupart des sociétés nationales ou internationales (parmi les principales : American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes, ADA/EASD ; National Institute for Health and Care Excellence, NICE ; American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology AACE/ACE) à modifier leurs recommandations (3-5). En France, nos collègues s'interrogent sur l'évolution de leur pratique, sur la façon d'intégrer les nouvelles données dans leur stratégie thérapeutique afin de ne pas risquer de perte de chance pour leurs patients. Mais actuellement dans notre pays, des médecins remettent aussi en cause le bien-fondé d'avancées médicales majeures comme les vaccins ou les statines. Certains en sont venus à nier le bénéfice de l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 2. Cette vision a suscité en 2015 la publication d'une mise au point de l'Académie Nationale de Médecine (*voir Chapitre B, Partie 2*).

Pour toutes ces raisons, il nous est apparu nécessaire de missionner un groupe de travail pour rédiger une prise de position de la SFD sur la prise en charge médicamenteuse du DT2, prenant en compte les nouvelles données afin de clarifier une démarche devenue complexe et de personnaliser les parcours thérapeutiques selon les situations cliniques et le rapport bénéfices/risques, sans oublier les aspects pharmaco-économiques de la prise en charge globale. Ainsi, nous remplissons notre mission de société savante : l'analyse critique des données scientifiques afin de proposer les meilleures stratégies à nos patients, sans oublier l'efficacité nécessaire dans cette démarche. Le groupe de travail est constitué d'experts reconnus, tous membres de la SFD, dont les noms et les liens d'intérêts figurent au début de ce document, tout comme ceux des participants au groupe de relecture de cette prise de position.

Précisons en préambule que le groupe de travail a fait le choix de ne pas attribuer de grade aux propositions qui seront faites dans ce document car, s'il existe aujourd'hui des données démontrant avec un haut niveau de preuve les bénéfices d'un équilibre glycémique optimal et d'une prise en charge multifactorielle sur le risque de complications vasculaires chez les patients diabétiques ainsi qu'un nombre croissant d'essais randomisés de qualité portant sur la sécurité (ou le bénéfice) cardiovasculaire de tel ou tel médicament anti-hyperglycémiant, il est difficile, au regard de la littérature disponible, d'établir des préconisations de grade A - c'est-à-dire basées sur une « preuve scientifique établie » - dans le domaine de la stratégie thérapeutique du DT2. A titre d'exemple, on ne trouve aucune recommandation de grade A et seulement 4 recommandations de grade B (basées sur une « présomption scientifique ») dans l'ensemble des recommandations de la HAS 2013, contre 54 recommandations basées sur un « Accord d'experts » (1).

La SFD s'engage à réactualiser sa prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 tous les deux ans de manière à pouvoir la faire évoluer en tenant compte des dernières connaissances scientifiques et de l'accessibilité

éventuelle à de nouveaux médicaments. La SFD propose enfin à la HAS, ouverte au dialogue avec les sociétés savantes (6), de travailler ensemble sur la base de cette prise de position pour une nécessaire révision de ses recommandations.

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 rétinienues et rénales, avec un bénéfice persistant à long terme (« mémoire glycémique ») (7). 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 (8).

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 (9). L'hyperglycémie est aussi un marqueur de risque important d'insuffisance cardiaque (10). 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 (11) montrent une réduction du risque de survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) 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, en miroir, que l'effet délétère du mauvais équilibre glycémique se prolonge pendant plus de 10 ans après le retour à un équilibre glycémique satisfaisant (« mémoire glycémique ») (12-14). 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...) (15). La réponse définitive ne pourrait donc 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 (16).

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

La remise en cause par certains 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 (17) tout en contestant l'efficacité des traitements hypoglycémisants par rapport à leurs risques potentiels (18). Cette prise de position est essentiellement fondée sur des publications (19-21) 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 (22). À l'opposé, d'autres travaux, menés sur un temps d'observation prolongé (14) ou mis en œuvre chez des sujets plus jeunes (23-24), 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 (13). 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 (12).

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 (25-26). 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 (13)

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 (12-15, 23-26).

3. l'HbA1c reste un indicateur fiable du déséquilibre glycémique (27). Son niveau cible doit être personnalisé afin d'adapter l'intensification thérapeutique aux besoins individualisés de chaque personne diabétique (3).

4. la large panoplie de médicaments hypoglycémiants permet de personnaliser la conduite thérapeutique (3) 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 hypoglycémiants 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 (28) et de 33% de la mortalité totale (29) 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 (ACCORD-ION) 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 (30).

Le **Tableau 1** 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 ») (2, 12-14, 19-21, 28-32).

Tableau 1.

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

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



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 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.

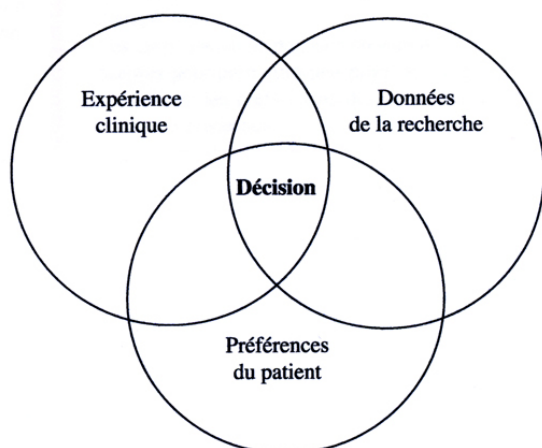
Un critère de substitution est un critère intermédiaire capable de prédire la survenue d'événements cliniques. Au regard de la littérature scientifique disponible, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) peut être considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue des complications micro-vasculaires 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 pensent les experts ; 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.

La **Figure 1** ci-dessous résume les trois composantes incontournables des décisions cliniques.

Figure 1. Les trois composantes des décisions cliniques



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* » ;
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 et internationales (1, 3-5, 34-35) 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 (5, 36).

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 (37).

Appliquée au domaine du traitement du DT2, cette approche décisionnelle comprend schématiquement plusieurs étapes :

- 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, et de son degré de certitude vis-à-vis de ses préférences (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 (par exemple, prescription d'une infirmière à domicile pour accompagnement initial de la mise en route d'une insulinothérapie et date du rendez-vous suivant).

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) (38).

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, le suivi du patient à la sortie de l'hôpital. Quoi qu'il en soit, la grande majorité des définitions de la médecine personnalisée n'intègrent pas ou peu l'implication et la participation du patient, 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.

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, de facteurs de risque cardiovasculaire associés et de ses comorbidités. 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. Comme cela est noté dans la prise de position des experts de l'ADA/EASD, reprise à son compte par la SFD en 2012, « *les souhaits et les capacités du patient doivent aussi être pris en compte, puisque l'obtention de n'importe quel niveau de glycémie nécessite sa participation active et son implication* ». 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.

Le groupe de travail de la SFD a choisi, sur le sujet des objectifs cibles d'HbA1c, de reprendre la quasi-totalité des conclusions des recommandations 1 à 7 de la HAS émises en 2013 (1), à deux nuances près :

- la recommandation 2b de la HAS (« 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 antécédent cardiovasculaire, un objectif inférieur ou égal à 6,5% est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale ») est modifiée ainsi : **« 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 antécédent cardiovasculaire, une cible d'HbA1c inférieure ou égal à 6,5% est recommandée, sous réserve d'être 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 » ;**

- les recommandations 3a, 3b et 3c de la HAS (recommandation 3a : « Les personnes âgées dites « vigoureuses », et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante, peuvent bénéficier des mêmes cibles que les sujets plus jeunes » ; recommandation 3b : « Pour les personnes âgées dites « fragiles », une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8% est recommandée » ; recommandation 3c : « Pour les personnes âgées dites « malades », la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire) et les hypoglycémies ; des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/L et/ou un taux d'HbA1c inférieur à 9% sont recommandés ») est ajoutée la phrase suivante **« De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère. Ce risque existe sous sulfamides, répaglinide et insuline, et il est plus important lorsque l'HbA1c est inférieure à 7% »** En outre, le qualificatif « vigoureux » est remplacé par le terme **« en bonne santé »** : il définit des personnes âgées « bien intégrées socialement, et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante ». Enfin, si le qualificatif de « fragile » utilisé par la HAS est conservé par le groupe de travail de la SFD, ce n'est pas le cas de la dénomination « malade » remplacée par **« dépendante et/ou à la santé très altérée »** (voir chapitre A, Partie 8).

En dehors de ces minimales modifications, le lecteur se référera à l'argumentaire publié par la HAS en 2013 (1). Les conclusions du groupe de travail de la SFD sont résumées dans le **Tableau 2**.

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 antécédent cardiovasculaire, 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.

Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8% (64 mmol/mol) pourra être proposée chez d'autres patients, en fonction de l'âge, de l'espérance de vie, de l'ancienneté du diabète, du risque d'hypoglycémie, ainsi que des co-morbidités associées, notamment rénales et cardiovasculaires (cf Avis n°23 et 25) ; une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 9% (75 mmol/mol) sera proposée chez le sujet âgé dépendant et/ou à la santé très altérée (voir Avis n°20).

Tableau 2. Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7%
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5% ¹
	DT2 : - avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) - ou avec des complications macro-vasculaires évoluées - 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 provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8%
Personnes âgées ²	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%
	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%
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9% et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L
Patients avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7%
	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme évoluée ³	≤ 8%
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) ⁴	IRC modérée (stades 3A et 3B)	≤ 7%
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5)	≤ 8%
Patientes enceintes ou envisageant de l'être (diabète préexistant à la grossesse)	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5%
	Durant la grossesse	≤ 6,5% et/ou glycémies < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 heures

1. 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.
2. De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère. Ce risque existe sous sulfamides, répaglinide et insuline, et il est plus important lorsque l'HbA1c est inférieure à 7%.
3. IDM avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (atteinte du tronc commun ou atteinte tritonculaire ou atteinte de l'artère interventriculaire antérieure proximale), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).
4. Stades 3A : Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) entre 45 et 59 ml/min/1,73 m² ; 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m² ; stade 4 : DFG entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 ml/min/1,73m².

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, IRC, prévention cardiovasculaire secondaire, 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. 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, notamment en situation d'échec avec les médicaments déjà sur le marché. 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 (1, 39) et la SFD (40-41) 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 (42). Une perte de poids modeste (5-10%) contribue, de façon significative, à améliorer le contrôle de la glycémie. 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 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. 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-hyperglycémiants disponibles en France en 2017

1. Biguanides (metformine)

La metformine (diméthylbiguanide), molécule bénéficiant d'une expérience d'utilisation très prolongée, est le seul traitement anti-hyperglycémiant oral à action insulino-sensibilisatrice prépondérante 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 (43) et de vraisemblables modes d'action intestinaux (44). La metformine n'a 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-hyperglycémique (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-hyperglycémiants 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 hypoglycémiants (23, 43, 45). 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 (46-47), 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 m²), réduction posologique (< 1500 mg/j) si IRC modérée (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (48). Toutefois, le facteur favorisant le plus fréquent de l'acidose lactique sous metformine n'est pas l'IRC mais l'insuffisance rénale aigue, notamment en cas d'épisodes de déshydratation menant à une insuffisance rénale fonctionnelle. Le traitement par metformine doit être interrompu 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 heures avant l'examen ; le traitement sera réintroduit après contrôle de la fonction rénale. La metformine, si elle n'est pas contre-indiquée ou mal tolérée, est considérée comme le choix médicamenteux de première ligne du DT2 dans toutes les recommandations, y compris chez les patients diabétiques de type 2 avec une insuffisance coronarienne et/ou cardiaque stable.

2. Sulfamides hypoglycémiants (sulfonylurées)

Les sulfamides hypoglycémiants 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-hyperglycémique est bonne (en moyenne HbA1c -1% vs placebo), avec toutefois une faible durabilité et une tendance à l'échappement thérapeutique (49). Le prix public des sulfamides est faible, et des génériques sont disponibles.

En revanche, leur utilisation s'accompagne d'un risque hypoglycémique élevé ainsi que d'une prise pondérale (50). Il n'existe pas d'étude randomisée visant spécifiquement à déterminer leur sécurité cardiovasculaire, et celle-ci reste discutée (51-55). Enfin, tous les sulfamides ne semblent pas avoir les mêmes effets de sélectivité cardiovasculaire, pouvant ainsi expliquer l'hétérogénéité des études de sécurité cardiovasculaire (56). Ils 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.

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-hyperglycémique (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 (50). Le répaglinide ne dispose d'aucune étude de sécurité ou de morbi-mortalité cardiovasculaire. 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 très faible risque hypoglycémique 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 (57). Leur prix public est faible, et des génériques sont disponibles. Le bénéfice cardiovasculaire de l'acarbose est discuté, mais pourrait être favorable chez les patients intolérants au glucose ou diabétiques (58-59).

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

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4), agents dits « incrétino-potentiators », favorisent 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. 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-hyperglycémique 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 (60-61). Il s'agit de la thérapeutique de choix dans des populations fragiles, âgées avec ou sans IRC associée (62).

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). 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 (63-64). Il n'y a pas lieu de doser la lipase avant ou pendant un traitement par iDPP4 chez un patient asymptomatique. Une prudence d'utilisation et/ou une contre-indication est néanmoins suggérée chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë. Le prix public des iDPP4 est élevé.

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 (65-67). Ces études témoignent de la sécurité d'emploi des iDPP4 dans des populations à très haut risque cardiovasculaire : c'est le cas pour l'alogliptine (non commercialisé en France) après un syndrome coronarien aigu dans l'étude EXAMINE (65) ou pour la sitagliptine chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire dans l'étude TECOS (66). Pour la saxagliptine toutefois, il existe une majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude SAVOR-TIMI 53 (67), notamment dans des sous-populations à haut risque de cette pathologie. Il n'existe pas d'étude de sécurité cardiovasculaire menée avec la vildagliptine.

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. 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 (68-69). Comme pour les iDPP4, le risque hypoglycémique est faible et est principalement rapporté en cas d'association à un sulfamide ou à l'insuline.

Les principaux effets indésirables sont gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées et ralentissement du transit). Les GLP-1 RA entraînent également une légère augmentation de la fréquence cardiaque. Les études épidémiologiques ou les données de registres de pharmacovigilance ne fournissent pas d'argument en faveur d'un risque spécifique des GLP-1 RA à l'égard de la survenue de pancréatites aiguës, de cancers du pancréas (63-64), d'hyperplasies des cellules C et de cancers médullaires de la thyroïde observés chez le rat. Une prudence d'utilisation et/ou une contre-indication est néanmoins suggérée chez les patients atteints de pathologies pancréatiques anciennes ou présentes ou chez ceux aux 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 asymptomatique. Le prix public des GLP-1 RA est particulièrement élevé.

Les études de sécurité cardiovasculaire ont démontré une neutralité cardiovasculaire après syndrome coronarien aigu pour le lixisénatide, GLP-1 RA d'action courte - non commercialisé en France - dans l'étude ELIXA (70), et un bénéfice cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 en prévention secondaire ou à haut risque cardiovasculaire pour deux GLP-1 RA d'action prolongée : le liraglutide dans l'étude LEADER (71) et le sémaglutide - produit qui n'est pas encore commercialisé - dans l'étude SUSTAIN-6 (72). Dans l'étude LEADER, des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 50 ans en prévention cardiovasculaire secondaire (80% des sujets de l'étude) ou âgés de plus de 60 ans en prévention primaire mais avec au moins un facteur de risque associé (parmi : albuminurie, hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction ventriculaire gauche ou artériopathie des membres inférieurs) présentent une diminution significative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 13%, de mortalité totale de 15% et de mortalité cardiovasculaire de 22% sous liraglutide 1,8 mg/j vs placebo, sans bénéfice sur l'insuffisance cardiaque (71). Les études de sécurité cardiovasculaire avec les GLP-1 RA en une injection hebdomadaire qui seront prochainement publiées permettront de définir s'il s'agit d'un effet molécule ou d'un effet classe.

7. Insulines

L'insuline est l'agent pharmacologique hypoglycémiant le plus puissant et agit par activation des récepteurs à l'insuline. Traitement obligatoire des patients diabétiques de type 1, elle est le traitement de recours fréquent en deuxième ou troisième ligne 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 entre 6 et 8 heures) et/ou intermédiaire (NPH pour *neutral protamine Hagedorn* ; délai d'action de 1 à 2 heures, durée d'action entre 10 et 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), soit « analogues lents » (insuline glargine et détémir ; durée d'action de 20 à 24 heures pour la glargine, de 14 à 20 heures pour la détémir). Toutes ces insulines sont présentes dans des solutions contenant 100 U par ml. Il existe cependant des formes concentrées pour certaines insulines, en particulier une forme à 200 U/ml pour l'insuline lispro 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, tout comme l'analogue ultra-lent degludec (en formulation isolée).

L'efficacité anti-hyperglycémique des insulines est majeure (HbA1c -1,5 à 3,5% en moyenne) et théoriquement illimitée, mais 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 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 (73).

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 (74). 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 (75). Publiée en juin 2017, l'étude DEVOTE, menée chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, démontre que l'insuline degludec, non

commercialisée en France, est aussi sûre sur le plan cardiovasculaire que l'insuline glargine, mais induit moins d'hypoglycémies sévères (76).

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. Mais ce sont surtout les coûts associés à l'insulinothérapie (auto-surveillance glycémique (ASG), recours éventuel à un(e) infirmier(ère) à domicile...) qui vont majorer son impact économique (77).

Les principales propriétés des agents anti-hyperglycémiantes disponibles en France en 2017 sont résumées dans le Tableau 3. Elles jouent un rôle dans le choix du (des) médicament(s) pour chaque patient diabétique de type 2. Le Tableau 4 et le Tableau 5 rappellent le nom commercial et la dénomination commune internationale des agents anti-hyperglycémiantes commercialisés en France en 2017.

C. Classes d'agents anti-hyperglycémiantes non disponibles en France en 2017

Les principales propriétés des agents anti-hyperglycémiantes non disponibles en France en 2017 sont résumées dans le **Tableau 6**.

1. Thiazolidinediones (TZD)

Les thiazolidinediones (TZD) ou glitazones agissent comme agonistes des récepteurs PPAR- γ (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma*), présents notamment dans le tissu adipeux (78). 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-hyperglycémiantes (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 (79) et dans diverses études de moindre envergure avec la pioglitazone. Alors qu'elle avait suscité beaucoup d'espairs, 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 (80). 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 (81), 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 (82). 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 (83).

Plusieurs effets indésirables ont été rapportés avec les TZD, y compris la pioglitazone (84). 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 (85).

2. Inhibiteurs des SGLT2

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) agissent en inhibant la réabsorption du glucose dans le tube proximal du néphron et exercent donc un effet glycosurique (86). Par ce mécanisme indépendant de l'insuline, ils abaissent la glycémie et réduisent les taux d'HbA1c (0,7-0,8% en moyenne). Par ailleurs, ils créent une fuite calorique et permettent donc de réduire le poids corporel (2-3 kg en moyenne). Ils sont efficaces à tous les stades évolutifs du DT2 et n'occasionnent pas d'hypoglycémie (sauf en association avec l'insuline ou un sulfamide). Ils exercent aussi un effet natriurétique, ce qui contribue à abaisser la pression artérielle (surtout systolique) et à augmenter légèrement l'hématocrite. Enfin, ils exercent un effet uricosurique, ce qui diminue les taux sériques d'acide urique (86). L'importance de la glycosurie dépend de deux facteurs : le niveau de l'hyperglycémie et la valeur du DFG. Le corollaire est que la baisse des taux d'HbA1c est d'autant plus marquée que le niveau de base est élevé (phénomène habituel avec tous les anti-hyperglycémiant, mais encore plus marqué avec cette classe). Par contre, l'effet anti-hyperglycémiant des iSGLT2 diminue progressivement avec la dégradation de la fonction rénale. Ces médicaments ne sont d'ailleurs pas indiqués lorsque le DFG se situe en-dessous de 45 ou 60 ml/min/1,73 m² (selon la molécule considérée) et doivent être interrompus si la valeur atteint le seuil de 30 ou 45 ml/min/1,73 m². L'augmentation de la glycosurie induite par les iSGLT2 provoque des effets indirects dont certains sont positifs et d'autres susceptibles d'être contre-productifs (87). La réduction de la glucotoxicité améliore indirectement la fonction insulinosécrétoire de la cellule bêta-pancréatique et réduit l'insulino-résistance périphérique. Par contre, 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, généralement, une majoration des apports alimentaires, ce qui tendrait à freiner la perte pondérale (88).

Les manifestations indésirables rapportées consistent essentiellement en une augmentation des mycoses génitales, surtout chez la femme, sensibles aux antifongiques classiques et peu récidivantes. La fréquence et la sévérité des infections urinaires sont peu augmentées en dépit de la glycosurie (86). Des effets indésirables liés à la déplétion volémique (hypotension orthostatique) sont rares, mais il convient d'être attentif chez les patients âgés plus fragiles ou chez les personnes traitées par diurétiques (86). Les iSGLT2 entraînent une augmentation modeste mais significative du LDL-cholestérol. En cas de carence insulinique importante, les iSGLT2 peuvent favoriser une acidocétose qui a la particularité, piègeuse, d'être peu hyperglycémique (89). Enfin, il a été rapporté une incidence accrue de fractures osseuses et d'amputations des orteils dans le programme CANVAS avec la canagliflozine (cf infra), ce qui a amené à une mise en garde de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis - même si pour ce dernier effet adverse, le nombre d'événements répertoriés est très limité. Le risque d'amputation des orteils pourrait ne pas se limiter à la seule canagliflozine et relever d'un effet-classe, puisque la prudence d'utilisation sur ce sujet a été recommandée par le comité de pharmacovigilance de l'agence européenne du médicament (EMA) pour l'ensemble des molécules, à savoir également dapagliflozine et empagliflozine.

L'intérêt des cliniciens pour les iSGLT2 a été exacerbé par les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine chez des patients diabétiques de type 2 avec antécédent de maladie cardiovasculaire recevant un traitement standard (90). Cet essai clinique prospectif a montré que l'empagliflozine (10 ou 25 mg par jour) réduit de 14% le critère composite primaire (mortalité cardiovasculaire, IDM non mortels et AVC non mortels), mais surtout la mortalité cardiovasculaire (-38%), la mortalité toutes causes (-32%) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-35%) par rapport au placebo, après un suivi médian de 3,1 ans. La protection apparaît rapidement, dans les 3 à 6 premiers mois, ce qui plaide plus pour un effet hémodynamique que pour un effet antiathérogène (91). La société européenne de cardiologie (European Society of Cardiology, ESC) a reconnu, dans ses recommandations de 2016, l'intérêt de l'empagliflozine chez les patients présentant un DT2 pour réduire ou retarder le risque de développer une insuffisance cardiaque (classe de recommandation IIa, niveau d'évidence B) (92). Par ailleurs, l'étude EMPA-REG OUTCOME a démontré une protection rénale dans une analyse pré-spécifiée (93) (*voir chapitre D, Partie 8*). Les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME sont en accord avec ceux du programme CANVAS publiés en juin 2017 (94). Ce programme regroupe deux essais cliniques (CANVAS et CANVAS-Renal) et plus de 10 000 patients diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire ou âgés de plus de 50 ans avec au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire, randomisés pour recevoir de la canagliflozine (100 ou 300 mg/j) ou un placebo. L'incidence du critère de jugement primaire (mortalité cardiovasculaire, IDM non mortels et AVC non mortels) était réduite de façon significative sous canagliflozine versus placebo (-14%), tout comme celle des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-33%). La canagliflozine a aussi démontré un effet néphroprotecteur dans une analyse pré-spécifiée du programme CANVAS. En revanche, il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur la mortalité totale ni sur la mortalité cardiovasculaire, et le traitement par canagliflozine était

associé à un sur-risque d'amputation (+97%) et de fracture (+26%) (94). Un autre iSGLT2, la dapagliflozine, est cours d'évaluation dans une étude similaire appelée DECLARE.

Tableau 4.

Les différents anti-hyperglycémiantes commercialisés en France en 2017 (hors insuline)

Classes médicamenteuses	Dénomination Commune Internationale : DCI	Noms commerciaux
Biguanides	Metformine	Stagid [®] , Glucophage [®] , génériques
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose, Miglitol	Glucor [®] , Diastabol [®] , génériques
Sulfamides	Glipizide, Gliclazide, Glimépiride, Glibenclamide	Glibénèse [®] , Minidiab [®] , Diamicron [®] , Amarel [®] , Daonil [®] , génériques
Glinides	Répaglinide	Novonorm [®] , génériques
Inhibiteurs des DPP4 ou Gliptines	Sitagliptine, Vildagliptine, Saxagliptine	Januvia [®] , Xelevia [®] , Galvus [®] , Onglyza [®]
Associations metformine-inhibiteur des DPP4	Sitagliptine, Vildagliptine, Saxagliptine en association à la metformine	Janumet [®] , Velmetia [®] , Eucréas [®] , Komboglyze [®]
Formes quotidiennes des agonistes des récepteurs du GLP-1	Exénatide, Liraglutide	Byetta [®] , Victoza [®]
Formes hebdomadaires des agonistes des récepteurs du GLP-1	Exénatide à libération prolongée, Dulaglutide	Byduréon [®] , Trulicity [®]
Association insuline basale + agoniste des récepteurs du GLP-1	Dégludec + Liraglutide	Xultophy [®]
Les différents anti-hyperglycémiantes commercialisés en France au 2^{ème} trimestre 2017 (en dehors de l'insuline)		

Tableau 5.
Les différentes insulines commercialisées en France en 2017

Insulines	Nom commercial (DCI)	Début d'action	Durée d'action
Insulines humaines rapides	Umuline rapide® Insuman rapide® Actrapid®	15 à 30 mn	5 à 7 h
Insulines humaines semi-lentes	Umuline NPH® Insuman basal® Insulatard®	1 h	10 à 12 h
Analogues lents	Lantus® (glargine 100 U/ml) Levemir® (détémir) Abasaglar® (biosimilaire de Lantus®)	1 à 2 h	20 à 24 h 14 à 20 h 20 à 24 h
Analogues très lents	Toujeo® (glargine 300 U/ml)	1 à 2 h	30 h
Analogues rapides	Humalog® (lispro) Novorapid® (aspart) Apidra® (glulisine)	5 à 10 mn	2 à 5 h
Insulines Prémix humaines	Umuline Profil 30®	20 mn	10 à 12 h
Insulines Prémix analogues	Humalog Mix 25 et 50® Novomix 30, 50 et 70®	5 à 10 mn	10 à 12 h
Les différentes insulines commercialisées en France au 2^{ème} trimestre 2017			

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, l'arrivée de nouvelles classes d'anti-hyperglycémiant a considérablement élargi les possibilités de combinaisons thérapeutiques. Le choix d'une classe thérapeutique et d'une molécule spécifiques est basé sur les caractéristiques cliniques et biologiques du patient, le respect des indications et contre-indications, l'appréciation de la balance bénéfices/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. 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 7**). 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 7. Différentes options à l'issue de l'évaluation de la réponse thérapeutique

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

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 reprennent cette notion pour les GLP-1 RA, avec les mêmes critères (5).

Les prises de position de l'ADA/EASD de 2012 et de 2015 (3) ne mentionnent pas de critères d'arrêt des traitements anti-hyperglycémifiants oraux et des GLP-1 RA. Une réévaluation des traitements est préconisée à 3 mois dans les 'Standards of Care' de l'ADA en 2017 (95).

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 (1) : « *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 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 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), que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur identifié de déséquilibre glycémique.

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.

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 8**, repris dans l'**Annexe 1**.

Tableau 8. Proposition d'un outil d'aide à la décision dans le traitement du DT2

	 Efficacité sur la baisse de la glycémie	 Effet sur le poids	 Risque d'hypoglycémie	 Modalité d'administration	 Auto-surveillance glycémique	 Effets secondaires	 Bénéfices cardio-vasculaires (CV) mortalité patients en prévention CV secondaire	 Recul
Metformine	★★	↔ (ou ↓ modeste)	Non	2 à 3 prises/jour	Pas indispensable	Digestifs	Sécurité démontrée	50 ans
Sulfamides et glinides	★★	↑	Oui +	1 à 4 prises/jour	Pour dépister les hypoglycémies	Hypoglycémies, prise de poids	Sécurité non démontrée (absence d'études)	20 à 50 ans
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	★	↔	Non	3 à 4 prises/jour	Pas indispensable	Digestifs	Étude en cours	+ 20 ans
Gliptines Inhibiteurs de DPP-4	★★	↔	Non	1 à 2 prises/jour	Pas indispensable	-	Sécurité démontrée (particulièrement pour la sitagliptine)	+ 10 ans
Agonistes du récepteur du GLP1	★★★★	↓↓	Non	1/jour à 1/semaine	Pas indispensable	Digestifs	Bénéfices démontrés pour le liraglutide	3 à 10 ans
Analogues lents de l'insuline	★★★★★	↑↑	Oui ++	1/jour	1 à 2/jour	Hypoglycémies, prise de poids	Sécurité démontrée pour la glargine	4 à 17 ans

Nous aborderons ici la stratégie thérapeutique chez les patients diabétiques de type 2 âgés de moins de 75 ans, présentant un IMC inférieur à 35 kg/m², en prévention cardiovasculaire primaire, sans insuffisance cardiaque ni IRC et en dehors de tout contexte de grossesse ou 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 (1, 3, 4, 5, 34, 35, 95), et relèvent, dans la grande majorité des cas, de l'avis d'experts.

Dans tous les cas, la mise en œuvre de modifications thérapeutiques du mode de vie, la participation et l'adhésion du patient au traitement devront être réévaluées avant tout

changement et/ou toute intensification thérapeutique, dont les modalités devront, en outre, être co-décidées avec le patient. Tout changement et/ou toute intensification thérapeutique doit être couplée 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.

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 thérapeutiques 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 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 polyuro-polydipsique et/ou d'une perte de poids involontaire, et est indispensable en cas

d'hyperglycémie majeure avec hyperosmolarité ou en présence de corps cétoniques (cétonurie ou cétonémie positive). Dans ces cas-là, le recours à l'insulinothérapie peut être transitoire et un relais par d'autres médicaments anti-hyperglycémiants 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 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 grammes par 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 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'hyperglycémie 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 + sulfamide ou metformine + GLP-1 RA ou, beaucoup plus rarement, metformine + autre agent (IAG, glinide, insuline) (**Figure 2**). Les associations metformine + TZD et metformine + iSGLT2 ne sont pas possibles en France à ce jour.

Pour la comparaison iDPP4 versus sulfamides, les études randomisées contrôlées en face-à-face montrent une efficacité hypoglycémiante identique à un an, avec une baisse initiale de

l'HbA1c plus rapide sous sulfamides mais avec moins d'hypoglycémies (surtout mineures) sous iDPP4 (96), y compris chez le patient en IRC (97), et une neutralité pondérale sous iDPP4 versus une prise de poids sous sulfamides (96). En association à la metformine, la méta-analyse de Phung et al. incluant des essais randomisés de 3 mois ou plus retrouve une diminution 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 (50). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse publiée deux ans plus tard (98). Les études observationnelles en « vraie vie » retrouvent une meilleure maintenance du traitement pour les iDPP4 vs sulfamides (99). La bonne tolérance des iDPP4 et l'existence de formes combinées avec la metformine favorisent l'adhésion au traitement.

L'association metformine + iDPP4 doit être privilégiée après échec de la metformine car elle n'entraîne ni prise de poids ni hypoglycémie. La parfaite neutralité cardiovasculaire de la sitagliptine est démontrée dans l'essai randomisé TECOS chez des patients diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire (66). Les études observationnelles (100) 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, et une méta-analyse d'essais randomisés va dans le même sens (101). A efficacité égale sur les taux d'HbA1c, il y a donc un avantage médical à choisir un iDPP4 plutôt qu'un sulfamide, en particulier chez les sujets fragiles, à risque vasculaire et à risque hypoglycémique.

L'efficacité de ce type de traitement devra être soigneusement réévaluée à intervalles réguliers compte tenu du prix supérieur à celui des sulfamides (*voir Partie 6*). De même, dans les situations de moindre risque, il faut tenir compte, en faveur du choix des sulfamides, du prix supérieur des iDPP4. Si le choix se porte sur un sulfamide, on préférera le gliclazide ou le glimépiride en une prise quotidienne au glibenclamide en 2 ou 3 prises par jour avec lequel le risque hypoglycémique est plus élevé ; on commencera toujours par une faible dose, et il conviendra d'apprendre au patient à prévenir et à gérer l'hypoglycémie ainsi qu'à pratiquer une ASG.

Les GLP-1 RA ont une efficacité supérieure à celle des sulfamides et des iDPP4 sur l'HbA1c, sans entraîner de risque hypoglycémique et en s'accompagnant d'une perte de poids (68-69). 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 (50). Le choix d'un GLP-1 RA peut être envisagé après échec de la metformine chez le patient obèse (IMC ≥ 30 kg/m²), sans cependant que cette option ne soit privilégiée en raison du prix élevé de ces produits. L'association metformine + GLP-1 RA pourra également être envisagée chez le patient en prévention cardiovasculaire secondaire (patient à « très haut risque »), en faisant alors le choix du liraglutide, au regard des résultats favorables de l'étude LEADER (71) (*voir chapitre D, Partie 8*). L'étude LEADER incluait également des patients en prévention primaire à haut niveau de risque cardiovasculaire (défini par un âge ≥ 60 ans et au moins une des atteintes suivantes associée : albuminurie, hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction ventriculaire gauche, artériopathie des membres inférieurs), mais le pronostic cardiovasculaire de ces patients-là n'était pas influencé par le liraglutide dans

l'analyse en sous-groupes (71). Dans tous les cas, l'efficacité et la tolérance des GLP-1 RA ainsi que l'observance devront être soigneusement réévaluées à intervalles réguliers compte tenu de leur prix bien plus élevé que celui des iDPP4 et des sulfamides, de la possibilité d'une intolérance digestive (surtout en début de traitement) et de l'existence de patients non répondeurs aux GLP-1 RA (*voir Partie 6*).

Avis n°9 – Objectif d'HbA1c non atteint sous metformine (Figure 2)

L'association metformine + iDPP4 doit être préférée à une bithérapie metformine + sulfamide lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine en monothérapie en raison d'un haut niveau de preuve en faveur des iDPP4 sur l'absence de risque hypoglycémique et la sécurité cardiovasculaire ; en outre, la sitagliptine a démontré une absence de risque vis à vis de l'insuffisance cardiaque chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire (voir Avis n°26). A efficacité égale sur l'HbA1c, il y a un avantage médical à choisir un iDPP4 plutôt qu'un sulfamide.

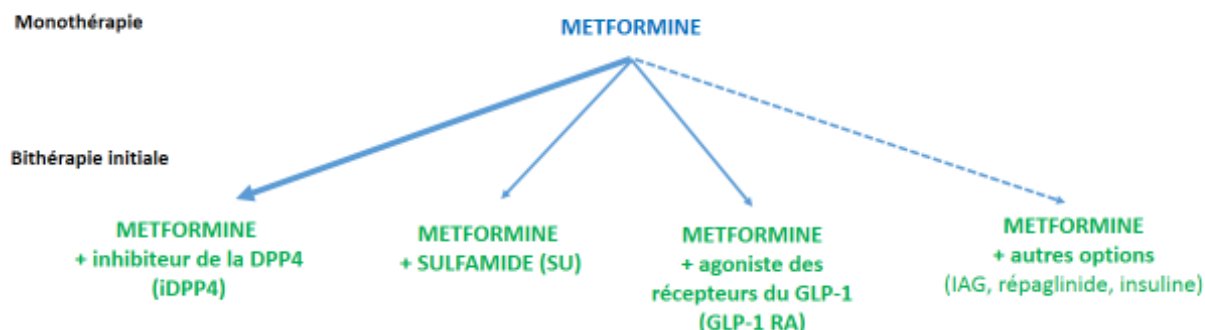
L'association metformine + sulfamide expose à un risque d'hypoglycémie et de prise de poids. Elle est moins onéreuse que la bithérapie metformine + iDPP4 mais elle nécessite une auto-surveillance glycémique. Elle peut être proposée à des patients à faible risque hypoglycémique.

L'association metformine + GLP-1 RA peut être envisagée lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine :

- chez le patient obèse ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), tout en tenant compte du prix élevé des GLP-1 RA ; pour des raisons économiques, il convient de privilégier le GLP-1 RA dont le coût journalier est le moins élevé ;**
- chez le patient en situation de prévention cardiovasculaire secondaire, en choisissant alors le liraglutide, compte tenu des bénéfices démontrés dans l'étude LEADER (voir Avis n°26).**

L'efficacité des iDPP4 et des GLP-1 RA devra être soigneusement réévaluée à intervalles réguliers, compte tenu de leur prix supérieur à celui des sulfamides.

Figure 2. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée



- 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
- Metformine : dose maximale tolérée
- Bithérapie d'emblée possible : HbA1c > 9%
- Insulinothérapie d'emblée indiquée si HbA1c > 10% et syndrome cardinal/hypercatabolisme/hyperosmolarité ou si cétonurie/cétonémie
- iDPP4 bithérapie préférée (absence d'hypoglycémie, neutralité pondérale, sécurité cardiovasculaire, « combos » avec metformine)
- GLP-1 RA envisageable si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce cas)

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

Une première possibilité est de passer à une trithérapie orale metformine + iDPP4 + sulfamide, ce qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable.

Une autre possibilité est de 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 vs metformine + iDPP4 (102).

Une troisième possibilité est d'instaurer une insulinothérapie basale en association à la seule metformine, avec, secondairement, la possibilité de reprendre l'iDPP4 ou d'introduire un sulfamide (voir point 4, chapitre D, Partie 7).

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 pourra également être envisagée à ce stade, bien qu'il n'existe pas d'étude démontrant la supériorité de cette dernière sur l'association metformine + iDPP4. 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 favorisent l'amaigrissement à l'inverse des sulfamides et de l'insuline qui font prendre du poids. On préférera donc un GLP-1 RA chez le patient présentant un IMC ≥ 30 kg/m². De plus, l'ajout d'un GLP-1 RA à la metformine ne provoque pas d'hypoglycémies à la différence des sulfamides ou de l'insuline. Le choix du liraglutide sera privilégié chez le patient en prévention cardiovasculaire secondaire, compte tenu des résultats favorables de l'étude LEADER (71) (*voir chapitre D, Partie 8*).

Si la décision s'est initialement portée sur une trithérapie metformine + iDPP4 + sulfamide et que celle-ci est en échec, le choix se fera alors entre une association metformine + GLP-1 RA (avec possibilité pour le clinicien d'arrêter ou de conserver le sulfamide en baissant alors sa posologie) ou l'instauration d'une insulinothérapie basale (*voir chapitre F, Partie 7*).

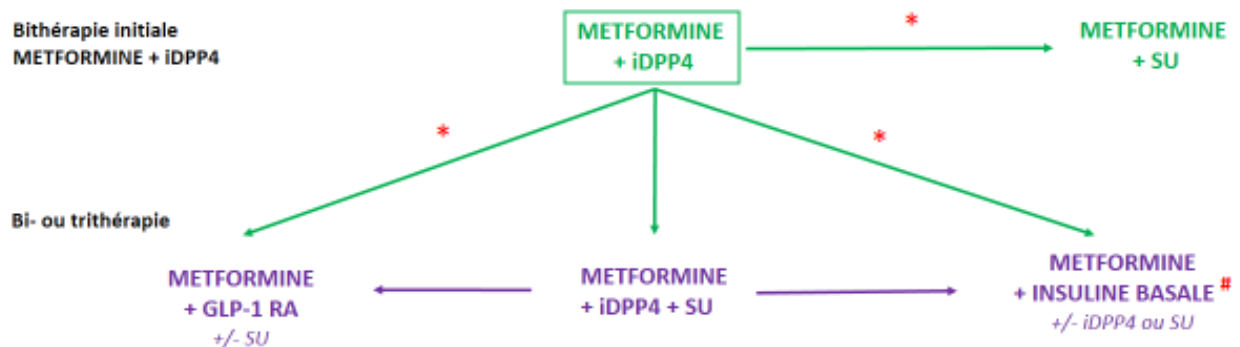
Avis n°10 - Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + iDPP4 (Figure 3)

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous bithérapie metformine + iDPP4 :

- une possibilité est de passer à une trithérapie orale metformine + iDPP4 + sulfamide, ce qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable ;
- une autre possibilité est d'arrêter l'iDPP4 et de passer à une association metformine + GLP-1 RA, plus efficace sur l'HbA1c et sur le poids. Le choix du liraglutide sera privilégié chez le patient en prévention cardiovasculaire secondaire (*voir Avis n°26*) ; sinon, il conviendra de privilégier le GLP-1 RA dont le coût journalier est le moins élevé ;
- une troisième possibilité est d'instaurer une insulinothérapie basale en association à la metformine (*voir Avis n°17* pour la gestion des anti-hyperglycémiantes lors de l'instauration d'une insuline basale).

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 pourra également être envisagée.

Figure 3. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + iDPP4 à dose optimale bien observée



- 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
- Préférer un GLP-1 RA si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou en prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)

2. Après une bithérapie metformine + sulfamide

Une possibilité est de passer à une trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4, qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable, mais est moins efficace sur l'HbA1c que les autres alternatives.

Une autre possibilité est d'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 la réintroduire ou à réaugmenter sa posologie secondairement si nécessaire.

Une troisième possibilité est d'instaurer une insulinothérapie basale avec le choix pour le clinicien d'arrêter ou de conserver le sulfamide, en baissant alors sa posologie avec, secondairement, la possibilité de le reprendre, ou d'introduire un iDPP4 (voir chapitre F, Partie 7).

La méta-analyse de Gross et al. (103) incluant des études randomisées de 24 semaines ou plus ne retrouve pas de différence significative en termes d'HbA1c entre ces trois stratégies 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*), une bithérapie alternative metformine + iDPP4 pourra également être envisagée à ce stade. 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 favorisent l'amaigrissement à l'inverse des sulfamides et de l'insuline qui font prendre du poids. On préférera donc un GLP-1 RA chez le patient présentant un IMC ≥ 30 kg/m². De plus, l'ajout d'un GLP-1 RA à la metformine ne provoque pas d'hypoglycémies à la différence des sulfamides ou de l'insuline. Le choix du liraglutide sera privilégié chez le patient en prévention cardiovasculaire secondaire, compte tenu des résultats favorables de l'étude LEADER (71) (*voir chapitre D, Partie 8*).

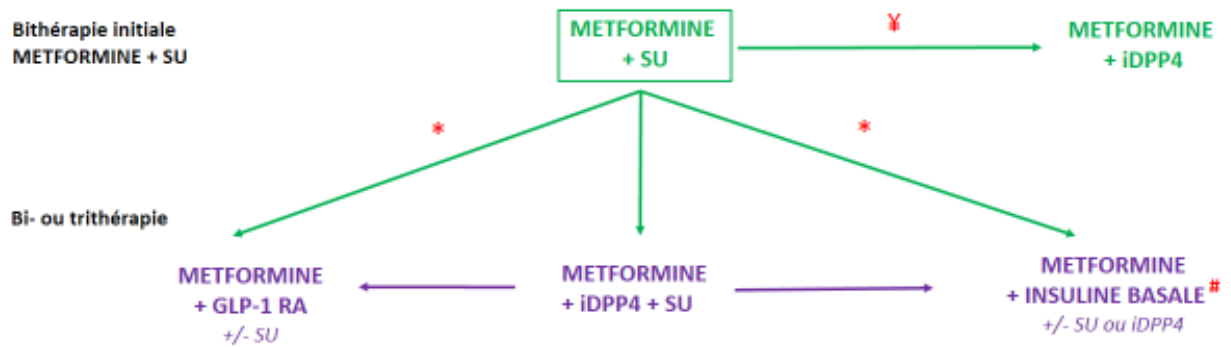
Avis n°11 - Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + sulfamide (Figure 4)

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous bithérapie metformine + sulfamide :

- une possibilité est de passer à une trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4, qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable, mais est moins efficace sur l'HbA1c que les deux autres alternatives ;
- une autre possibilité est d'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 réaugmenter sa posologie ensuite si nécessaire. Un IMC ≥ 30 kg/m² constitue un bon argument clinique pour le choix d'un GLP-1 RA. Le choix du liraglutide sera privilégié chez le patient en prévention cardiovasculaire secondaire (*voir Avis n°26*) ; sinon, il conviendra de privilégier le GLP-1 RA dont le coût journalier est le moins élevé ;
- une troisième possibilité est d'instaurer une insulinothérapie basale en association à la metformine (*voir Avis n°17* pour la gestion des anti-hyperglycémiants lors de l'instauration d'une insuline basale).

En cas d'hypoglycémies répétées ou sévères avec le sulfamide, une bithérapie alternative metformine + iDPP4 pourra également être envisagée.

Figure 4. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + sulfamide à dose optimale bien observée



- 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 sulfamides : 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** hypoglycémies répétées ou sévères
- Y Alternative possible en cas d'hypoglycémies répétées ou sévères sous sulfamide
- * 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
- Préférer un GLP-1 RA si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou en prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)

3. Après une bithérapie metformine + GLP-1 RA

Après échec d'une bithérapie metformine + GLP-1 RA, il convient généralement d'instaurer une insulinothérapie basale (*voir chapitre F, Partie 7*). Le choix de conserver le GLP-1 RA au moment de l'instauration d'une insulinothérapie basale sera fait uniquement chez les patients ayant perdu du poids de façon cliniquement significative (≥ 5% du poids initial) après introduction du GLP-1 RA. Une situation de prévention cardiovasculaire secondaire constitue un argument en faveur du maintien du liraglutide, compte tenu des bénéfices démontrés dans l'étude LEADER (71) (*voir chapitre D, Partie 8*).

Une deuxième possibilité est de passer à une trithérapie metformine + GLP-1 RA + sulfamide.

Enfin, dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation du GLP-1 RA (*voir Avis n°4*), une bithérapie alternative metformine + SU pourra également être envisagée à ce stade. Toutes ces options thérapeutiques sont résumées dans la **Figure 5**.

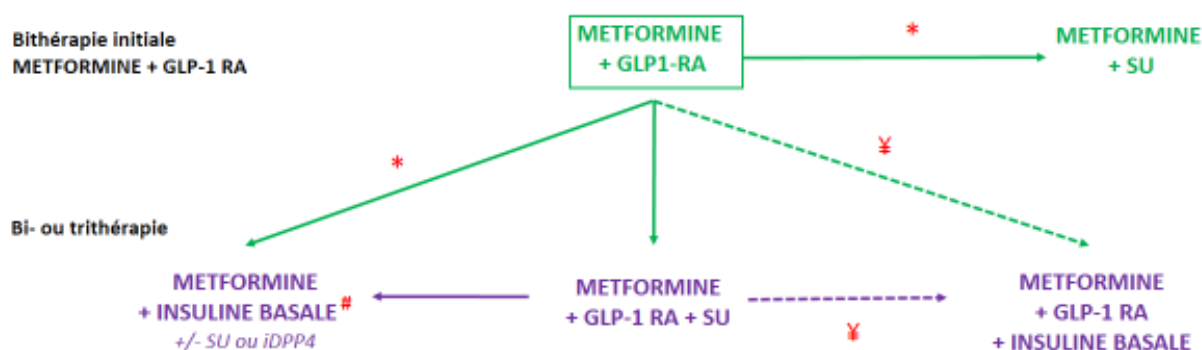
Avis n°12 - Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + GLP-1 RA (Figure 5)

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous bithérapie metformine + GLP-1 RA, il convient généralement d'instaurer une insulinothérapie basale. Dans ce cas, le GLP-1 RA sera conservé uniquement chez les patients ayant perdu du poids de façon cliniquement significative ($\geq 5\%$ du poids initial) après introduction du GLP-1 RA. Une situation de prévention cardiovasculaire secondaire constitue un argument en faveur du maintien du liraglutide (voir Avis n°26 et Avis n°17 pour la gestion des anti-hyperglycémiantes lors de l'instauration d'une insuline basale).

Une deuxième option est de passer à une trithérapie metformine + GLP-1 RA + sulfamide.

Enfin, dans le cas particulier d'une réponse thérapeutique insuffisante 3 ou 6 mois après initiation du GLP-1 RA (voir Avis n°4), une bithérapie metformine + sulfamide pourra également être envisagée mais aucune étude n'a démontré l'efficacité de cette alternative

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



- 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-hyperglycémiantes 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) et/ou chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)
- L'association fixe liraglutide + degludec pourra alors être utilisée chez certains patients (remboursement uniquement en relais d'une association libre liraglutide + insuline basale, prescription initiale spécialiste)

E. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + trithérapie (hors insuline) à dose optimale bien observée

Après échec d'une trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4, le choix se fera alors entre une association metformine + GLP-1 RA (en arrêtant automatiquement l'iDPP4, mais avec la possibilité pour le clinicien d'arrêter ou de conserver le sulfamide en baissant alors sa posologie) ou l'instauration d'une insulinothérapie basale (*voir chapitre F, Partie 7*).

Après échec d'une trithérapie metformine + GLP-1 RA + sulfamide, le choix se fera entre une association metformine + GLP-1 RA + insuline basale ou metformine + insuline basale (éventuellement complétée par un sulfamide ou un iDPP4) (*voir chapitre F, Partie 7*).

Avis n°13 - Objectif d'HbA1c non atteint sous trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4 (Figure 3 et Figure 4)

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4, le choix se fera entre :

- une association metformine + GLP-1 RA, en arrêtant toujours l'iDPP4 (sans objet avec un GLP-1 RA) et, le plus souvent, le sulfamide - quitte à le réintroduire secondairement si nécessaire ;
- l'instauration d'une insulinothérapie basale, en maintenant au moins la metformine (voir Avis n°17 pour la gestion des anti-hyperglycémiants lors de l'instauration d'une insuline basale).

Avis n°14 - Objectif d'HbA1c non atteint sous trithérapie metformine + GLP-1 RA + sulfamide (Figure 5)

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous trithérapie metformine + GLP-1 RA + sulfamide, il convient d'instaurer une insulinothérapie basale, en maintenant au moins la metformine (voir Avis n°17 pour la gestion des anti-hyperglycémiants lors de l'instauration d'une insuline basale).

F. Initiation d'une insulinothérapie basale

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

L'instauration du traitement par insuline est 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 un bon rapport bénéfices/risques (104), 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 (1) ou 0,1 à 0,2U/kg/jour pour l'ADA/EASD 2015 (3) ou l'ADA

2017 (95). L'insuline basale, injectée au coucher, permet de corriger, au moins en partie, un phénomène de l'aube responsable de glycémies au réveil régulièrement élevées. 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 (1) : au moins 2 mesures glycémiques 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 (1) : 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 est cependant souvent 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 éducation thérapeutique du patient (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 (auto-soins) ; 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 et pour susciter la motivation du patient. Le recours aux associations de patients, et à l'accompagnement qu'elles proposent, peut être également utile. En cas d'impossibilité ou de refus du patient à 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 (77). Excepté les patients qui présentent une contre-indication durable à l'auto-injection, 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 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.

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...), 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 (105-106). De plus, les conclusions de l'étude ORIGIN rassurent quant à la sécurité cardiovasculaire de l'insuline glargine (75).

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, et dont le prix journalier de traitement est moins élevé. 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 (107).

Concernant l'insuline détémir (Levemir®), une revue systématique dans le DT2 (108) 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.

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-hyperglycémiant oraux (hors sulfamides) dans l'étude EDITION 2 (109) et chez les patients précédemment sous schéma d'insulinothérapie « basal-bolus » dans l'étude EDITION 1 (110), alors qu'une tendance identique est retrouvée chez les patients naïfs d'insuline dans l'étude EDITION 3 (111). Ces données sont en faveur de l'initiation avec la glargine U300 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 une hypoglycémie ou chez des patients fragiles pour lesquels on veut éviter les éventuelles conséquences cliniques d'une hypoglycémie. 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 en sachant que, à dose égale, le prix de l'insuline Toujeo® se situe à ce jour entre celui de l'Abasaglar® et de la Lantus®.

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, une plus grande flexibilité est possible entre deux injections (24 ± 3 heures).

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, à adapter en fonction du profil clinique du patient. 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 en 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 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-hyperglycémiant 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.

L'insuline glargine U100 est l'analogue lent de l'insuline dont la pharmacocinétique est la mieux adaptée à une majorité des patients. Pour des raisons économiques, il est souhaitable de privilégier un biosimilaire de la glargine.

La pharmacocinétique des autres analogues lents de l'insuline (glargine U300, détémir) les rend utiles dans un certain nombre de situations individuelles, détaillées dans l'argumentaire. Le recours à un endocrinologue-diabétologue peut être utile dans ces cas-là.

- **Quels traitements anti-hyperglycémiant 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 ou les GLP-1 RA, 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-hyperglycémiant 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 suffisent 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 (112).
- 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 (113). 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 toutefois 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 (114). Cependant, il n'existe pas d'étude qui réponde clairement à la question du maintien ou non des iDPP4 au moment de l'instauration d'une insulinothérapie basale.
- 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 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 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 (115). 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 (116). Récemment, une étude observationnelle issue de données « en vie réelle » (117) a montré qu'en cas d'échec d'une association anti-hyperglycémiants 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 donc d'individualiser ce choix, en particulier sur le critère d'une réponse pondérale jugée cliniquement significative ($\geq 5\%$ du poids initial) lorsque le GLP-1 RA avait été mis en route.

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 :

1/ maintenir la metformine ;

2/ arrêter le sulfamide (ou le répaglinide) d'emblée ou réduire sa posologie et l'arrêter après titration efficace de l'insuline basale, quitte à le réintroduire secondairement si nécessaire ; il convient de renforcer l'auto-surveillance glycémique pour ajuster la posologie du sulfamide (ou du répaglinide), et pour prévenir le risque hypoglycémique ;

3/ arrêter l'iDPP4 d'emblée ou après titration efficace de l'insuline basale, quitte à le réintroduire secondairement si nécessaire ;

4/ arrêter le GLP-1 RA sauf si celui-ci a permis une perte de poids cliniquement significative ($\geq 5\%$ du poids initial) ou s'il s'agit du liraglutide chez un patient en prévention cardiovasculaire secondaire (voir Avis n°26).

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

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 0,5 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 voies thérapeutiques possibles, il y a celle d'ajouter à l'insuline basale un traitement oral ou d'ajouter à l'insuline basale un traitement injectable, cette dernière voie ayant été démontrée plus efficace pour réduire l'HbA1c que la précédente. Elle est donc privilégiée par le groupe de travail de la SFD.

Deux voies thérapeutiques sont possibles lorsqu'on ajoute à l'insuline basale un traitement oral, soit ajouter un sulfamide ou le répaglinide, soit ajouter un iDPP4. Deux voies thérapeutiques sont possibles lorsqu'on ajoute à l'insuline basale un traitement injectable : l'association de l'insuline basale à un GLP-1 RA et l'intensification de l'insulinothérapie (**Tableau 13**).

- **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 avec les sulfamides ; le répaglinide ne constitue donc pas non plus la meilleure option, puisqu'il partage avec les sulfamides le risque hypoglycémique.

La meilleure option, si on choisit un traitement oral, est donc l'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. En ce qui concerne ce dernier, les études sont hétérogènes pour l'association iDPP4 + insuline, certaines suggérant une protection contre le risque hypoglycémique, d'autres une neutralité, d'autres un léger sur-risque, compte tenu du meilleur contrôle glycémique (114).

- **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 (118-119). 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 (120-121). Il convient toutefois de garder à l'esprit l'importance du prix de ces GLP-1 RA. En France, seuls l'exénatide (dans sa forme standard), le liraglutide et le dulaglutide ont une AMM en association avec l'insuline.

Il existe sur le marché une forme combinée associant dans le même stylo insuline basale et GLP-1 RA : il s'agit de l'IdegLira (Xultophy®) qui associe l'insuline dégludec et le liraglutide. Cette solution permet de limiter le nombre d'injections. 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 du Xultophy® ne convient pas à tous les patients. À ce jour, en France, la prescription initiale de Xultophy® est réservée aux spécialistes et le produit n'est remboursé que dans le cas où il remplace une association libre insuline basale et liraglutide.

- **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 (**Figure 6**) : i) l'ajout d'une (schéma « basal-plus ») (122) 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) (123), 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, 95). 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 (124).

Avis n°18 - Objectif d'HbA1c non atteint sous insulinothérapie basale + metformine (Figure 6)

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 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.

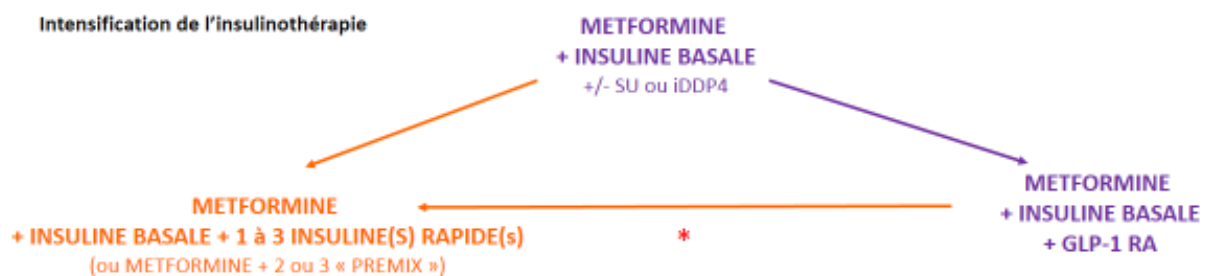
Quelle que soit l'option choisie, et sauf apparition d'une contre-indication, il convient de conserver la metformine en association.

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). De plus, une situation de prévention cardiovasculaire secondaire constitue un argument en faveur du liraglutide (voir Avis n°26). Le coût élevé de cette association

thérapeutique doit amener à une réévaluation régulière de son efficacité et de sa tolérance.

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.

Figure 5. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + insuline basale bien titrée bien observée



- 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
- Préférer un GLP-1 RA si IMC ≥ 30 kg/m² et/ou en prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)
- Préférer un GLP-1 RA chez les patients qui pourraient avoir des réticences ou des difficultés (adaptation des doses par exemple) avec les schémas d'insulinothérapie en multi-injections
L'association fixe liraglutide + dagludéc pourra alors être utilisée chez certains patients (remboursement uniquement en relais d'une association libre liraglutide + insuline basale, prescription initiale spécialiste)
- * Règle d'arrêt 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)
- Préférer un schéma d'insulinothérapie intensifiée par multi-injections en cas de signes d'hypercatabolisme

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

En cas de contre-indication ou d'intolérance avérée à la metformine (notamment digestive), les différents choix possibles en monothérapie puis en poly-thérapie sont résumés dans la **Figure 7**.

Avis n°19

En cas d'intolérance avérée ou de contre-indication à la metformine (Figure 7)

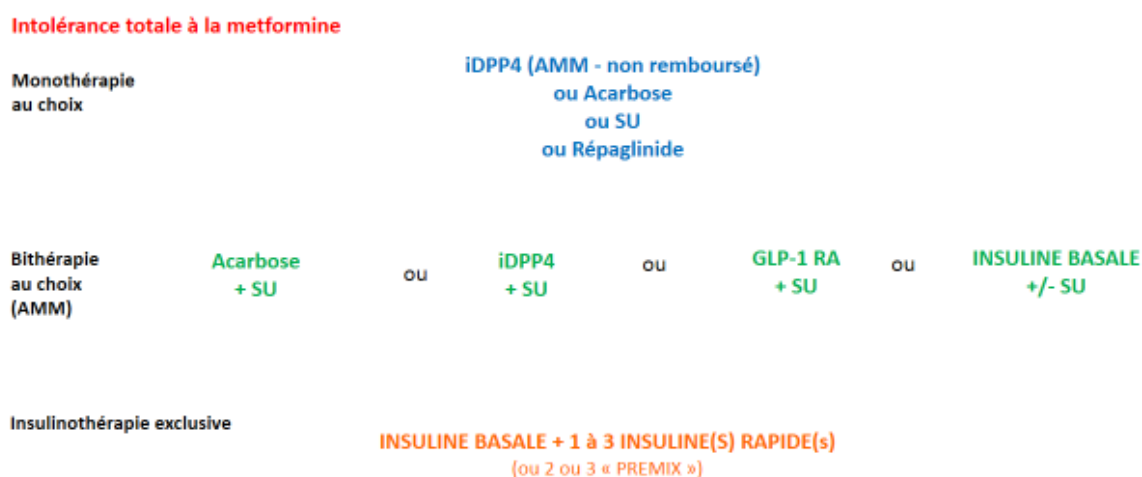
En cas de contre-indication ou d'intolérance digestive avérée à la metformine, on proposera un iDPP4 (non remboursé en France en monothérapie) ou un IAG qui ont pour avantage de ne pas induire d'hypoglycémies ni de prise de poids ; un sulfamide ou le

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 IAG ou GLP-1 RA ou insuline basale.

En troisième ligne, lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous bithérapie, il faudra recourir à une insulinothérapie exclusive.

Figure 7. Stratégies thérapeutiques en cas d'intolérance avérée ou de contre-indication à la metformine



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 (125). 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 (126).

1. Evaluation gérontologique

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 gérontologique 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 détérioration brutale vers le groupe des patients dépendants 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 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 (127).
- 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, 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 (128).

- Les complications podologiques sont fréquentes et particulièrement redoutables chez les personnes âgées diabétiques
- 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, qui majore l'activité de l'insuline et des sulfamides hypoglycémisants (responsables d'hypoglycémies plus graves et plus prolongées).

3. Objectifs glycémiques

Les objectifs glycémiques doivent être adaptés à la présentation clinique et au degré de fragilité des patients âgés, ce qui souligne l'importance de l'évaluation gériatrique (1,3). Ils sont rappelés dans la *Partie 4* de ce document et dans l'Avis n°20 ci-dessous.

L'intérêt d'objectifs glycémiques trop ambitieux n'est pas clairement démontré à ce jour et le risque hypoglycémique ne doit pas être sous-estimé chez ces patients. Cependant, ce risque hypoglycémique ne doit pas servir de prétexte à un laxisme exagéré dans les objectifs glycémiques notamment chez les patients âgés « en bonne santé ». Une bonne éducation du malade ou de son entourage est nécessaire pour éviter la survenue et les conséquences de ces accidents.

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, la livraison de repas, la téléassistance et l'hospitalisation à domicile, dans les cas les plus sévères, 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 (129).

• 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 (130). 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.

- **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 (131). 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 (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 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 (60). 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.

L'expérience des GLP-1 RA après 75 ans est limitée. Ils ont pour intérêt d'être efficaces sur l'HbA1c, de ne pas entraîner d'hypoglycémie s'ils ne sont pas associés à un sulfamide ou à l'insuline, et d'induire une perte de poids. Celle-ci n'est toutefois pas forcément une priorité après 75 ans en raison du risque de dénutrition, qui peut également être majoré par les effets secondaires digestifs des GLP-1 RA. Il est donc préférable de les réserver aux patients qui ont bien vieilli, et, idéalement, après avis d'un spécialiste endocrinologue-diabétologue. Les iSGLT2 (non commercialisés en France) sont déconseillés après 75 ans, en raison d'un risque accru de déshydratation.

- **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-hyperglycémifiants. Si cela est possible, il est préférable de poursuivre la metformine lors du passage à l'insuline. Comme chez les sujets plus jeunes, au moment de l'initiation d'une insulinothérapie basale, on préférera un analogue de l'insuline d'action prolongée (132). Afin de limiter les risques d'hypoglycémie, la dose initiale de l'insuline ne doit pas dépasser 6 à 10 U (ou 0,1 à 0,2 unités par kilo de poids). La titration doit être prudente en tenant compte du résultat des glycémies capillaires, principalement celles du réveil.

L'initiation du traitement par insuline nécessite 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 (123).

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

Une évaluation gériatrique soignée 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.

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 ; pour les personnes âgées dites « fragiles », une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8% (64 mmol/mol) est recommandée ; 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 un taux d'HbA1c inférieur à 9% (75 mmol/mol) sont recommandés.

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, répaglinide et insuline, et il est plus important, avec ces médicaments, lorsque le taux d'HbA1c est inférieur à 7% (53 mmol/mol).

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 du répaglinide peut s'envisager chez certains sujets âgés « en bonne santé », mais le risque hypoglycémique induit par ces produits est plus sérieux dans cette situation que dans d'autres. Après 75 ans, l'utilisation des GLP-1 RA doit être réservée à certains patients « en bonne santé », idéalement après avis d'un endocrinologue-diabétologue, la recherche d'une perte de poids étant très rarement un objectif prioritaire à cet âge.

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.

B. Patient obèse avec IMC ≥ 35 kg/m²

Plus de 80% des patients DT2 ont un excès de poids ou une obésité, qui peut être légère (IMC 30-34,9 kg/m²), modérée (IMC 35-39,9 kg/m²) ou sévère (IMC ≥ 40 kg/m²). L'obésité aggrave l'insulinorésistance et diminue l'efficacité des médicaments anti-hyperglycémifiants, 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, l'obtention d'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 (133). Les médicaments anti-obésité se sont avérés peu efficaces, voire toxiques, et n'offrent guère actuellement de possibilités thérapeutiques chez le patient obèse diabétique de type 2 (134). Certaines classes de médicaments anti-hyperglycémifiants ont l'avantage de faire perdre du poids (GLP-1 RA et iSGLT2) ; d'autres sont neutres sur le plan pondéral (metformine, IAG, iDPP4) alors que d'autres font prendre du 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-hyperglycémiantes qui font perdre du poids, ou tout au moins qui n'en font pas prendre (134).

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 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 atteint près de 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 (135-138). 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 (diminution des taux de ghréline, élévation des taux de GLP-1 et de peptide YY...) ou de changements de la flore intestinale pouvant jouer un rôle métabolique favorable (139). 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 DT2 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 patients diabétiques après chirurgie bariatrique (140). 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 ≥ 40 kg/m², 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 ≥ 35 kg/m² en cas de déséquilibre glycémique malgré un traitement médical bien conduit (135-138). Des données récentes suggèrent que des patients DT2 avec un IMC entre 30 et 35 kg/m², difficiles à équilibrer avec un traitement médical bien conduit, pourraient également

bénéficier d'une chirurgie bariatrique plutôt appelée alors chirurgie métabolique (137-138). Cependant, la solution chirurgicale dans cette population particulière ne fait pas encore partie des recommandations officielles de la HAS en France (141). 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 et requiert une surveillance post-opératoire régulière pour ajuster les traitements anti-hyperglycémiants (de façon à éviter des hypoglycémies précoces et à réagir rapidement si une hyperglycémie apparaissait à nouveau ultérieurement) et pour éviter la survenue d'éventuelles carences nutritionnelles.

Avis n°22 - Patient obèse avec IMC ≥ 35 kg/m²

Chez le patient diabétique de type 2 obèse avec IMC ≥ 35 kg/m², 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).

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 ≥ 40 kg/m², quelle que soit la qualité du contrôle glycémique, ou avec un IMC ≥ 35 kg/m², 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/m², 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 proposée qu'après une décision multidisciplinaire. Elle ne doit être réalisée que dans des centres ayant l'expertise nécessaire et requiert une surveillance post-opératoire régulière pour éviter la survenue d'éventuelles carences nutritionnelles et ajuster le traitement du diabète.

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.

C. Patient présentant une insuffisance rénale chronique

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 m² (142). 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 (1), que le groupe de travail de la SFD reprend à son compte sur ce sujet, les objectifs glycémiques doivent être modulés : HbA1c < 7% en cas d'IRC modérée (stade 3A, DFG 45-59

ml/min/1,73 m² et stade 3B, DFG 30-44 ml/min/1,73 m²) et < 8% en cas d'IRC sévère (stade 4, DFG 15-29 ml/min/1,73 m²) ou terminale (stade 5, DFG < 15 ml/min/1,73 m²).

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/1,73m²), on visera une HbA1c cible inférieure ou égale à 7% (53 mmol/mol).

Chez les patients diabétiques de type 2 présentant une IRC sévère (DFG entre 15 et 30 ml/min/1,73m²) ou terminale (DFG < 15 ml/min/1,73m²), on visera une HbA1c cible inférieure ou égale à 8% (64 mmol/mol).

Une coordination entre médecin généraliste, néphrologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée, en particulier chez les patients avec un DFG < 45 ml/min/1,73 m².

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

Pour atteindre ces objectifs, le praticien doit savoir manipuler les différents anti-hyperglycémiants et connaître leurs contre-indications, leurs risques et les ajustements posologiques nécessaires (143). Il faut noter que dans le résumé des caractéristiques des produits, 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).

Dans le résumé des caractéristiques du produit, la metformine est 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. Pour autant, cette complication potentiellement mortelle s'avère au final 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. Les recommandations de la HAS et de l'ANSM statuent ainsi désormais que la metformine peut être utilisée sans aucune restriction tant que le DFG est supérieur à 60 ml/min/1,73 m² tandis qu'elle peut être administrée sans dépasser 1500 mg par jour chez les patients ayant un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² (1). 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). La metformine doit être définitivement arrêtée si le DFG devient inférieur à 30 ml/min/1,73 m².

- Les sulfamides hypoglycémiants 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 $\text{ClCr} < 25 \text{ ml/mn}$ 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) ; la sitagliptine a obtenu une AMM à demi-dose (50 mg/j) chez les patients présentant une ClCr entre 30 et 50 ml/mn et pourrait être donnée à quart de dose (25 mg/j) en cas d'IRC sévère ou terminale mais cette forme n'est pas 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 cette forme n'est pas commercialisée en France (sauf au sein d'une forme combinée avec 1000 mg de metformine) et n'est pas recommandée chez les sujets avec IRC terminale en hémodialyse.

- 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 peut être utilisé jusqu'à 15 ml/mn de ClCr sans adaptation de doses, le dulaglutide jusqu'à un DFG de 30 ml/min/1,73 m².

- 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 9** récapitule les conditions d'utilisation des différents anti-hyperglycémiants commercialisés en France selon le niveau de la fonction rénale.

Tableau 9. Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiant

DFG (mL/min/1,73 m ²)	IR légère > 59 à ≤ 89	IR modérée ≥ 30 à ≤ 59	IR sévère < 30	IR terminale Dialyse
Insuline				
Exenatide				
Exenatide retard				
Dulaglutide				
Liraglutide				
Vildagliptine				
Sitagliptine				
Saxagliptine				
Metformine				
Acarbose				
Répaglinide				
Glimépiride				
Gliclazide				

Pas de changement de dose
 Réduction de la dose
 Non indiqué

Avis n°24

Insuffisance rénale chronique (IRC) : gestion des anti-hyperglycémiant (Tableau 9)

Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73m²), 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-hyperglycémiant comme la metformine (dose maximale 1500 mg/j), la vildagliptine (dose maximale 50 mg/j) et la sitagliptine (dose maximale 50 mg/j).

Au stade d'IRC sévère (DFG 15 à 30 ml/min/1,73 m²), seuls l'insuline, le répaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements), le liraglutide et la vildagliptine à la dose de 50 mg/jour peuvent être utilisés.

Au stade d'IRC terminale (DFG < 15 ml/min/1,73 m²), 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.

3. Anti-hyperglycémiant et néphroprotection

Les études de sécurité cardiovasculaire menées ces dernières années avec les nouveaux agents anti-hyperglycémiant ont permis de mettre en lumière un rôle néphroprotecteur

potentiel pour certains d'entre eux.

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*, en dépit d'un effet modeste, mais significatif, sur l'excrétion urinaire d'albumine retrouvé dans certaines études cliniques (144).

Dans l'étude LEADER, chez des patients diabétiques de type 2 à très haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire, le critère d'évaluation composite 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 1,8 mg/j par rapport au groupe placebo ; ces résultats favorables sont surtout « tirés » par la diminution de la progression vers la macroalbuminurie (71). Dans l'étude SUSTAIN-6, le sémaglutide (qui n'est pas encore commercialisé) est également associé à une diminution du risque d'apparition ou de progression de la maladie rénale (mais avec une majoration du risque de complications rétinienues) dans une population similaire (72).

Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, chez des patients diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire secondaire avec un DFG supérieur ou égal à 30 ml/min/1,73 m² à l'inclusion, le critère d'évaluation composite 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 (93). Dans le programme CANVAS chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire avec un DFG supérieur ou égal à 30 ml/min/1,73 m² à l'inclusion, le critère d'évaluation composite 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, et le risque de progression vers la macroalbuminurie a diminué de 27% sous iSGLT2 (94). Les mécanismes sous-jacents pouvant expliquer le caractère néphroprotecteur des iSGLT2 restent discutés, mais font sans doute intervenir le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, ce qui entraîne une baisse de la pression intra-glomérulaire. Rappelons que les iSGLT2 ne sont pas commercialisés en France à ce jour.

D. Patient en prévention cardiovasculaire secondaire

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 (145). 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 (146-147). 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 (15).

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 secondaire (19-21), la question de la sécurité, mais également de la protection cardiovasculaire, apportée par les traitements anti-hyperglycémiant 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 (148), imposant à toute nouvelle molécule arrivant sur le marché de démontrer sa sécurité d'emploi sur le plan cardiovasculaire.

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

• Metformine

Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée démontrant un effet protecteur de la metformine sur le plan cardiovasculaire, et plus spécifiquement en cas de 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 (23). En outre, dans une autre analyse de sous-groupe de l'UKPDS, de méthodologie néanmoins très discutable, il avait été observé que l'adjonction de la metformine chez des patients initialement traités par sulfamides se traduisait par une majoration de la morbi-mortalité cardiovasculaire (23), mais l'analyse à plus long terme de ce sous-groupe n'a pas confirmé cette suspicion qui portait plus sur l'association sulfamides + metformine que sur la seule utilisation de la metformine (Holman RR et al, présentation lors du congrès de l'EASD 2013).

• Sulfamides et glinides

Une étude ancienne, de méthodologie discutable (UGDP) 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 (51). De nombreuses études observationnelles font également état d'une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires sous sulfamides (52-55), alors même que les méta-analyses d'études randomisées ne confirment pas ce sur-risque, sauf lorsque les sulfamides sont comparés aux iDPP4 (101). Une seule 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 pour environ 10 000 d'entre eux : tous les sulfamides (à l'exception du gliclazide), mais aussi le répaglinide, étaient associés à une augmentation du risque d'IDM, de mortalité cardiovasculaire et globalement du critère composite classique incluant mortalité cardiovasculaire, IDM non fatals et AVC non fatals (55).

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 (149). 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 récente a montré que le glibenclamide était plus délétère que le gliclazide sur le risque de mortalité totale et de mortalité cardiovasculaire (56).

- **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 (58). 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. Il faudra attendre les résultats de l'étude ACE (*Acarbose Cardiovascular Evaluation Trial*), actuellement en cours, pour juger de l'influence spécifique de cette classe thérapeutique.

- **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) (65-67). Par contre, l'utilisation de la saxagliptine a été associée à une augmentation significative de 27% du risque d'insuffisance cardiaque (67), effet indésirable non observé avec la sitagliptine (66). 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'avait jusqu'à présent été rapportée dans les études réalisées avec un GLP-1 RA, notamment dans l'étude ELIXA (lixisénatide, non commercialisé en France) (70). En revanche, l'étude LEADER (71), menée avec le liraglutide, a modifié la situation puisque dans une population de patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 50 ans en prévention cardiovasculaire secondaire ou de plus de 60 ans en prévention primaire mais avec au moins un facteur de risque associé (parmi les suivants : albuminurie, hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction ventriculaire gauche ou artériopathie des membres inférieurs), le liraglutide à la dose de 1,8 mg/j s'est révélé supérieur au placebo sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs et, en particulier, coronariens. Dans cette population de patients âgés de 64 ans en moyenne, avec une ancienneté moyenne du diabète de 13 ans et présentant une atteinte vasculaire pour 80% d'entre eux, le liraglutide réduisait de 13% le critère primaire associant mortalité cardiovasculaire, IDM non mortels et AVC non mortels. Plus spécifiquement, la seule mortalité cardiovasculaire était significativement réduite de 22% versus placebo (70). Plus récemment, l'étude SUSTAIN-6 menée sur 2 ans avec le sémaglutide (qui n'est pas encore commercialisé) a montré, dans une population de près de 3300 patients diabétiques de type

2 dont 83% en prévention cardiovasculaire secondaire, une baisse significative de 26% du critère primaire composite associant mortalité cardiovasculaire, IDM non mortels et AVC non mortels (72). Chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, le liraglutide offre donc une protection non démontrée avec les autres anti-hyperglycémifiants (sauf l'empagliflozine, non commercialisée en France).

- **Insuline**

L'insuline induit un certain degré de rétention hydro-sodée, mais ne présente aucune restriction particulière (sauf, peut-être, à très haute dose en présence d'une forte résistance à l'insuline) chez le patient en prévention secondaire ou à très haut risque cardiovasculaire. L'étude ORIGIN a démontré la neutralité de l'effet de la glargine sur le plan cardiovasculaire (75). En revanche, aucune démonstration péremptoire d'un quelconque effet protecteur de l'insuline sur le plan cardiovasculaire n'a été faite à ce jour, y compris dans l'étude UKPDS.

2. Anti-hyperglycémifiants 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 (80). La pioglitazone a été évaluée dans un grand essai cardiovasculaire, l'étude PROactive (81), 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 (82). 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 (83).

- **iSGLT2**

L'étude EMPA-REG OUTCOME a démontré, dans une population quasi-exclusivement composée de diabétiques de type 2 en prévention secondaire (99%), que l'empagliflozine réduisait de 14% le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, IDM non mortel, AVC non mortel), de 38% la mortalité cardiovasculaire, de 35% le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et, enfin, de 32% le risque de mortalité toutes causes confondues versus placebo après 3,1 années de suivi (90). En 2016, la FDA a élargi les indications de l'empagliflozine à la réduction du risque cardiovasculaire du patient diabétique de type 2 en prévention secondaire, point repris par les experts de l'ADA début 2017 (95). Le fait de savoir si ce bénéfice est limité à la seule molécule empagliflozine ou s'il s'agit d'un effet classe n'est pas connu à ce jour.

Avis n°25

Patient en prévention cardiovasculaire secondaire : objectifs glycémiques (Tableau 2)

Chez les patients diabétiques de type 2 avec un antécédent de pathologie cardiovasculaire considérée comme non évoluée, on visera une HbA1c cible inférieure ou égale à 7% (53 mmol/mol).

Chez les patients diabétiques de type 2 avec un antécédent de pathologie cardiovasculaire considérée comme évoluée*, on visera une HbA1c cible inférieure ou égale à 8% (64 mmol/mol).

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

* Antécédent de pathologie cardiovasculaire considérée comme évoluée : IDM avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (atteinte du tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'artère interventriculaire antérieure proximale), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

Avis n°26

Patient en prévention cardiovasculaire secondaire : stratégie thérapeutique

La stratégie « commune » de prise en charge du DT2 peut être suivie chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie.

La metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications.

Pour les patients en prévention cardiovasculaire secondaire, dont le phénotype clinique et biologique justifie la prescription d'un traitement par GLP-1 RA, le liraglutide doit être privilégié, en raison de son bénéfice cardiovasculaire démontré dans l'étude LEADER dans cette situation.

Dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un GLP-1 RA, le maintien du liraglutide doit être envisagé chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire.

Chez un patient en prévention cardiovasculaire secondaire, si le choix en deuxième ligne s'oriente vers un traitement oral ou s'il apparaît que le liraglutide n'est pas souhaitable (mauvaise tolérance aux GLP-1 RA, sujet âgé...), le recours à la sitagliptine est à privilégier compte tenu de sa sécurité d'emploi démontrée dans l'étude TECOS chez les patients en prévention secondaire, sans sur-risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

E. 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 (150). La prévalence de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques âgés de plus de 65 ans peut atteindre 22% (151). Par ailleurs, on estime que 24 à 40% des patients insuffisants cardiaques présentent un diabète (152), avec une prévalence de l'ordre de 30% chez les sujets insuffisants cardiaques avec fraction d'éjection ventriculaire gauche conservée (153). 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 (154). 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 (11). En revanche, ce risque d'événement est susceptible d'être influencé par l'utilisation de certaines classes thérapeutiques (153-156). Cependant, à ce jour, peu d'études contrôlées ont été spécifiquement réalisées dans des populations de sujets diabétiques de type 2 présentant une insuffisance cardiaque.

1. Classes d'anti-hyperglycémiants disponibles en France et insuffisance cardiaque

- **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 (131, 157-158). 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-hyperglycémiants chez ce type de sujets, y compris chez ceux ayant une fraction d'éjection de ventricule gauche très altérée (159). 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 > 30 ml/min), mais doit être évitée chez les patients instables et/ou hospitalisés (160). Les recommandations l'ESC émises en 2016 positionnent également la metformine en tant que traitement de première intention chez les patients diabétiques insuffisants cardiaques (92).

- **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 (24). Par contre, les données observationnelles sont contradictoires, montrant un effet neutre ou une majoration du risque d'insuffisance cardiaque versus metformine pour les sulfamides hypoglycémiants de 2^{ème} génération (52, 155-156, 161-162).

- **IAG**

Les données sont limitées. Une méta-analyse de sept études randomisées contrôlées versus placebo a montré une baisse de 45% des événements liés à l'insuffisance cardiaque chez des diabétiques de type 2 traités par acarbose (155), mais il faudra attendre les résultats de

l'étude ACE (*Acarbose Cardiovascular Evaluation Trial*), actuellement en cours, pour juger de l'influence spécifique de cette classe thérapeutique.

- **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 (67). Cet effet est particulièrement marqué chez les sujets avec antécédent d'insuffisance cardiaque, avec un taux de NT-proBNP initial élevé ou en IRC (163). 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 (65, 164). L'étude TECOS ne retrouve aucune influence de la sitagliptine sur les événements liés à l'insuffisance cardiaque (66, 165). Il n'existe pas d'essai randomisé comparable avec la vildagliptine. De façon notable, les données de plusieurs larges études observationnelles récemment publiées ne montrent pas de sur-risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous iDPP4, y compris avec la saxagliptine (166-167). Une méta-analyse incluant 114 études randomisées retrouve une parfaite neutralité des iDPP4 vis à vis du risque d'insuffisance cardiaque (168). Pour autant, depuis 2014, la FDA recommande d'utiliser avec prudence la saxagliptine et l'alogliptine chez les patients à risque d'insuffisance cardiaque et de les arrêter chez ceux qui développeraient une insuffisance cardiaque sous ces produits (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096>).

- **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) (69), le liraglutide (LEADER) (71) et le sémaglutide (SUSTAIN-6) (72). Dans ces essais, les analyses pré-spécifiées en sous-groupes ne montrent pas d'interaction entre les antécédents d'insuffisance cardiaque (22%, 14%, et 23% des patients inclus, respectivement) et l'influence du traitement testé sur le critère composite primaire (décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatal, AVC non fatal). Un bénéfice des GLP-1 RA avait été suggéré par des études pilotes chez des patients insuffisants cardiaques, diabétiques ou non (169), mais ce bénéfice n'a pas été confirmé par les données récentes d'études spécifiques dans ce type de population. Dans l'étude FIGHT (170), 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 (171), 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.

- **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) (25) ou ORIGIN (versus placebo) (75). Les études observationnelles comportent des biais d'interprétation car les patients sous insuline ont des profils cliniques plus sévères (155-156).

2. Anti-hyperglycémiants non disponibles en France et insuffisance cardiaque

- **TZD**

Une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque est démontrée dans tous les essais randomisés contrôlés évaluant la pioglitazone et la rosiglitazone, notamment PROactive (81) - sans influence toutefois sur la mortalité cardiovasculaire - ainsi que dans toutes les études observationnelles (155-156). L'ADA préconise de ne pas utiliser les TZD en cas d'insuffisance cardiaque symptomatique (160).

- **iSGLT2**

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 de l'étude EMPA-REG OUTCOME ont récemment montré une réduction de 35% de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de 39% du critère combinant les hospitalisations et décès liés à l'insuffisance cardiaque, chez des sujets diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire recevant de l'empagliflozine versus placebo (90, 172). Les récentes recommandations de l'ADA 2017 soulignent l'intérêt de ces résultats (160) et celles de l'ESC 2016 positionnent l'empagliflozine comme un traitement capable de réduire ou retarder le risque de développer une insuffisance cardiaque chez les patients présentant un DT2 (classe de recommandation IIa, niveau d'évidence B) (92).

Avis n°27 – Patient présentant une insuffisance cardiaque

Chez un patient diabétique de type 2 présentant une insuffisance cardiaque :

1/ la metformine doit être le traitement de première intention s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque stable sans IRC sévère associée ($DFG > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), mais doit être évitée en cas d'insuffisance cardiaque instable et/ou nécessitant une hospitalisation ;

2/ la sitagliptine a démontré, dans l'étude TECOS, sa sécurité vis-à-vis du risque de mortalité et/ou d'hospitalisation liés à l'insuffisance cardiaque, alors que la saxagliptine augmente le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude SAVOR-TIMI 53 et doit donc être évitée ;

3/ toutes les autres classes d'anti-hyperglycémiants 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, à l'exception de l'empagliflozine et de la canagliflozine, iSGLT2 non commercialisés en France actuellement ;

4/ les sulfamides et le répaglinide ne seront pas privilégiés, en raison du risque hypoglycémique ;

5/ les GLP1-RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, compte tenu de l'accélération du rythme cardiaque et du signal défavorable observé avec le liraglutide dans les études LIVE et FIGHT chez de tels patients ;

6/ une coordination entre généraliste, cardiologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée.

F. Patiente enceinte ou envisageant de l'être

Avis n°28 – Patiente enceinte ou envisageant de l'être (texte repris des recommandations HAS 2013)

« 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 anti-diabétiques 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 des analogues de l'insuline rapide et 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 débiter avant la conception. »

* à savoir la metformine (« Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la metformine au 1^{er} trimestre sont très nombreuses et rassurantes ») et le glibenclamide (« Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au glibenclamide au 1^{er} 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/>)

** Les insulines disposant d'une AMM pendant la grossesse sont l'insuline rapide humaine, la NPH et l'aspart ; les données sur un grand nombre de grossesses exposées n'indiquent pas d'effet indésirable de l'insuline lispro, de la détémir et de la glargine U100 sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né, et la prescription de ces insulines peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire.

Partie 9. Place de l'auto-surveillance glycémique

Le groupe de travail de la SFD a choisi de reprendre à son compte les conclusions du chapitre « Place de l'auto-surveillance glycémique chez le diabétique de type 2 » figurant dans les recommandations de la HAS publiées en 2013 (1), auxquelles le lecteur pourra se référer pour plus de précisions.

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 contact avec les acteurs de soins (ex. : le médecin constate une hyperglycémie isolée au réveil et renforce de façon ciblée le traitement).

Avis n°29 - Auto-surveillance glycémique chez le patient diabétique de type 2 (texte repris des recommandations HAS 2013)

« 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.

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, 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. Le montant cumulé des seuls médicaments anti-hyperglycémiants présentés au remboursement s'élève à 1,33 milliards € en 2015 (à comparer aux 194,6 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. Pour autant, la dimension économique ne doit être prise en compte que lorsque les alternatives thérapeutiques examinées présentent un rapport bénéfices/risques au moins équivalent à celui des traitements de comparaison.

Les experts de l'ADA/EASD ont choisi dans leur prise de position (3) de considérer, comme seul critère économique, une répartition des classes d'anti-hyperglycémiants en trois niveaux de prix, déterminée par le montant le plus faible dans la classe, tel que pratiqué par une pharmacie de détail en ligne américaine. Outre son caractère non-représentatif, une telle approche est arbitraire. 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. La notion de prix doit toutefois conduire à privilégier la prescription de médicaments génériques ou de biosimilaires.

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, il apparaît hasardeux de fonder le choix d'une stratégie thérapeutique sur les conséquences comptables à court terme 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, moins onéreux, doivent être privilégiés.

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.

L'efficacité des iDPP4 et des GLP-1 RA devra être soigneusement réévaluée à intervalles réguliers, compte tenu de leur prix supérieur à celui des sulfamides.

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.

Partie 11. Bibliographie

1. Recommandation de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013
2. Scheen A. Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP... aux dernières études. Médecine des maladies Métaboliques 2017;11:S2
3. 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
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 Executive Summary. Endocrine Practice 2016;22:84-113
5. NICE Guideline (NG28). Type 2 diabetes in adults: management. Last updated: July 2016
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Analyse critique d'une recommandation élaborée par un organisme professionnel : recommandation de bonne pratique, fiche mémo ou fiche pertinence. Janvier 2016
7. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC et al; 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. pii: S2213-8587(17)30104-3.
8. Rodriguez-Fontal M, Kerrison JB, Alfaro DV et al. Metabolic control and diabetic retinopathy. Curr Diab Rev 2009;5:3-7
9. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE et al. Diabetes, hyperglycaemia and acute ischaemic stroke. Lancet Neurol 2012;11:261-71
10. Bahtiyar G, Gutterman D, Lebovitz H. Heart Failure: a Major Cardiovascular Complication of Diabetes Mellitus. Curr Diab Rep 2016;16:116

11. 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.
12. 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
13. 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
14. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL et al. Follow up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. ACCORD Study Group. Effects of intensive lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59
20. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72
21. 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
22. 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
23. 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
24. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC et al. Veterans Affairs Diabetes Trial. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in Veterans Affairs Diabetes Trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009;58:2642-8
25. 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.

26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. ACCORD Study Group. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care* 2016;39:701-8
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 in press
34. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes* 2016;40:484-486
35. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL et al. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:279-90
36. 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
37. 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.
38. Scheen AJ. Precision medicine: The future in diabetes care? *Diabetes Res Clin Pract* 2016;117:12-21
39. Guide Parcours de soins de la Haute Autorité de Santé (HAS). Diabète de type 2 de l'adulte. Mars 2014
40. 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

41. 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
42. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369 :145-54
43. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996;334:574-579
44. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER et al. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia 2016;59:426-35
45. 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
46. 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.
47. 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
48. 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
49. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006;355:2427-43
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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;32:1900-8

56. 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
57. 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
58. 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
59. 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
60. 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
61. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18
62. Åhrén 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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
67. 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
68. Deacon CF, Mannucci E, Åhren 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
69. 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
70. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al ; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57

71. 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
72. 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
73. 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>
74. Iliadis F, Kadoglou N, Didangelos T. Insulin and the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93 Suppl 1:S86-91
75. 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
76. 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*. June 12, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615692
77. 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
78. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18
79. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43
80. 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
81. 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
82. Scheen AJ. Outcomes and lessons from the PROactive study. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:175-86
83. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321-31
84. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR gamma agonists: time for a reassessment. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:205-15
85. 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>

86. 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
87. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of clinical evidence *Diabetes Metab* 2014;40:S4-S11
88. 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
89. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Perspective: SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2849-52
90. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28
91. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia* 2016;59:1333-9
92. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200
93. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34
94. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Jun 12. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. [Epub ahead of print]
95. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S64-S74
96. 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
97. 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
98. 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
99. 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

100. 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
101. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53
102. 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
103. Gross JL, Kramer CK, Leitaó 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
104. 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
105. 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
106. 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
107. 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
108. 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
109. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien 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
110. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien 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
111. 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
112. 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

113. 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
114. 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
115. 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
116. 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
117. 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
118. Holst JJ, Vilsboll T. Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: therapeutic rationales and clinical findings. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:3-14
119. 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
120. 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
121. Rosenstock J, Guerri 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
122. 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
123. 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
124. 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
125. Ricci P, Blotière PO, Weill A et al. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2010;N°42-43:425-31

126. 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.
127. 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
128. 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>
129. Pornet 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
130. 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
131. 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
132. 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
133. 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
134. Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. Diabetes Care 2015;38:1161-72
135. Amouyal C, Andreelli F. What is the evidence for metabolic surgery for type 2 diabetes? A critical perspective. Diabetes Metab 2017;43:9-17
136. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. Diabet Med 2011;28:628-42.
137. 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
138. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S57-S63
139. 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.
140. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Association of bariatric surgery with longer remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA 2014 ;311:2297-304

141. Synthèse des Recommandations de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS). Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Janvier 2009
142. 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
143. Scheen AJ. Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale. *Rev Med Suisse* 2012;8 1614-20
144. Scheen AJ, Delanaye P. Renal outcomes with DPP-4 inhibitors. *Diabetes Metab* 2017, in press
145. 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
146. 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
147. 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)
148. Food and Drug Administration Guidance for Industry. Diabetes mellitus: Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008
149. Schotborgh CE, Wilde AM. Sulfonylurea derivatives in cardiovascular research and in cardiovascular patients. *Cardiovasc Res* 1997;34:73-80
150. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34: 29-34
151. 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
152. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiade M et al. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2015; 40:7-43
153. 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
154. 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
155. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385: 2107-17

156. 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
157. 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
158. 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
159. 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
160. American Diabetes Association. Standards of Medical care in Diabetes 2017: Cardiovascular Disease and Risk management. *Diabetes Care* 2017;40 (Suppl 1):S75-S87
161. 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
162. 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
163. 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
164. 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
165. 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
166. 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
167. Yu OH, Filion KB, Azoulay L et al. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care* 2015;38: 277-84
168. 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
169. Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab* 2017;43(Suppl 1):2S13-2S1

170. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2016;316:500-8
171. 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
172. 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

Annexe 1

Ce tableau résume **les caractéristiques** de chacune des familles de médicaments antidiabétiques.



Entourez avec votre médecin celles qui sont possibles pour vous.



Discutez avec lui de votre choix et de votre préférence.



Notes

Notes

Société
francophone
du
diabète



Aide à la décision dans le choix de mon traitement médicamenteux du diabète de type 2



								
	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Effet sur le poids	Risque d'hypoglycémie	Modalité d'administration	Auto-surveillance glycémique	Effets secondaires	Bénéfices cardio-vasculaires (CV) mortalité patients en prévention CV secondaire	Recul
Metformine	★★ _____	↔ (ou ↓ modeste)	Non _____	2 à 3 prises/jour	Pas indispensable _____	Digestifs _____	Sécurité démontrée	50 ans _____
Sulfamides et glinides	★★ _____	↑ _____	Oui + _____	1 à 4 prises/jour	Pour dépister les hypoglycémies _____	Hypoglycémies, prise de poids _____	Sécurité non démontrée (absence d'études)	20 à 50 ans _____
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	★ _____	↔ _____	Non _____	3 à 4 prises/jour	Pas indispensable _____	Digestifs _____	Étude en cours	+ 20 ans _____
Gliptines Inhibiteurs de DPP-4	★★ _____	↔ _____	Non _____	1 à 2 prises/jour	Pas indispensable _____	- _____	Sécurité démontrée (particulièrement pour la sitagliptine)	+ 10 ans _____
Agonistes du récepteur du GLP1	★★★ _____	↓↓ _____	Non _____	1/jour à 1/semaine	Pas indispensable _____	Digestifs _____	Bénéfices démontrés pour le liraglutide	3 à 10 ans _____
Analogues lents de l'insuline	★★★★★ _____	↑↑ _____	Oui ++ _____	1/jour	1 à 2/jour _____	Hypoglycémies, prise de poids _____	Sécurité démontrée pour la glargine	4 à 17 ans _____