



Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 - 2023

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Jean-François Gautier, Pierre Gourdy, François Jornayvaz, Emmanuelle Lecornet-Sokol, Alfred Penfornis, Gaëtan Prévost, André Scheen, Ariane Sultan, Tiphaine Vidal-Trecan, pour la Société francophone du Diabète (SFD)

Disponible sur internet le :

Société Francophone du Diabète (SFD), secrétariat permanent, 60, rue Saint-Lazare,
75009 Paris, France

Correspondance :

Patrice Darmon, Société Francophone du Diabète (SFD), secrétariat permanent, 60,
rue Saint-Lazare, 75009 Paris, France.
patrice.darmon@ap-hm.fr

**Strategies for use of antihyperglycemic treatments in type 2 diabetes:
Position Statement of the Francophone Diabetes Society - 2023**

Composition du groupe de travail de la SFD

Pr Bernard Bauduceau (endocrinologue-diabétologue, Saint-Mandé)
Pr Lyse Bordier (endocrinologue-diabétologue, Saint-Mandé)
Pr Patrice Darmon (endocrinologue-diabétologue, Marseille)
Dr Bruno Detournay (économiste de la santé, Bourg-la-Reine)
Pr Jean-François Gautier (endocrinologue-diabétologue, Paris)
Pr Pierre Gourdy (endocrinologue-diabétologue, Toulouse)
Pr François Jornayvaz (endocrinologue-diabétologue, Genève, Suisse)

Dr Emmanuelle Lecornet-Sokol (endocrinologue-diabétologue, Paris)
Pr Alfred Penfornis (endocrinologue-diabétologue, Corbeil-Essonnes)
Pr Gaëtan Prévost (endocrinologue-diabétologue, Rouen)
Pr André Scheen (endocrinologue-diabétologue, Liège, Belgique)
Pr Ariane Sultan (endocrinologue-diabétologue, Montpellier)
Dr Tiphaine Vidal-Trecan (endocrinologue-diabétologue, Paris)

Coordination de la rédaction

Pr Patrice Darmon (endocrinologue-diabétologue, Marseille)

Composition du groupe de relecture

Pr Fabrizio Andreelli, endocrinologue-diabétologue (Paris)

Mme Marie Bouly, infirmière en pratique avancée (Corbeil-Essonnes)

Pr Jean Doucet, interniste et diabétologue, professeur de thérapeutique (Rouen)

Pr Bruno Fève, endocrinologue-diabétologue (Paris), président du comité scientifique de la SFD

Pr Serge Halimi, endocrinologue-diabétologue, professeur émérite de nutrition (Grenoble)

Dr Jean-Yves Legoff, médecin généraliste (Saint Brieuc)

Dr Laurent Meyer, endocrinologue-diabétologue (Strasbourg)

M. Bastien Roux, directeur général de la fédération française des diabétiques (FFD)

Dr Jean-François Thébaut, vice-président de la Fédération française des diabétiques (FFD)

Pr Bruno Vergès, endocrinologue-diabétologue (Dijon)

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.

Prise de position de la Société Francophone du diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 - 2023

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Jean-François Gautier, Pierre Gourdy, François Jornayvaz, Emmanuelle Lecornet-Sokol, Alfred Penfornis, Gaëtan Prévost, André Scheen, Ariane Sultan, Tiphaine Vidal-Trecan pour la Société Francophone du Diabète (SFD)



Editorial

La diabétologie a connu ces 15 dernières années de véritables bouleversements. Bouleversements liés au meilleur pronostic

coronarien des patients dus en partie à l'approche multi-cibles de la stratégie thérapeutique : améliorer le contrôle glycémique, améliorer le contrôle tensionnel par des bloqueurs du système rénine-angiotensine, améliorer le profil lipidique par des statines avec un seuil de LDL-cholestérol recommandé de plus en plus bas, antiagrégants plaquettaires... Bouleversements liés aux nouvelles technologies. Cela touche essentiellement le diabète de type 1, mais le diabète de type 2 est également concerné par la mesure continue du glucose, la perfusion sous-cutanée d'insuline par pompe (dans certaines situations) et la télésurveillance. Bouleversements liés à l'avènement de nouveaux médicaments hypoglycémiants qui ont démontré des effets bénéfiques inattendus au plan cardiovasculaire et rénal, dont certains peuvent être désormais prescrits en dehors du diabète !

Parallèlement, d'autres comorbidités du diabète ont émergé, telles que l'insuffisance cardiaque non ischémique (20 % des patients !), l'hépatite métabolique qui fait le lit de la cirrhose (10 % des patients porteur d'une stéatose hépatique d'origine métabolique ou MAFLD !) et du cancer du foie, les troubles cognitifs et la démence dont la prévalence est 2 fois plus importante dans le diabète de type 2... et nous devons toujours faire face aux troubles trophiques des pieds et à l'insuffisance rénale sévère. Bref, le paysage du diabète a changé. Il s'est complexifié et il nécessite plus que jamais une approche multidisciplinaire avec des liens rapprochés entre médecins de famille, cardiologues, néphrologues, hépatologues, diabétologues... et une stratégie thérapeutique personnalisée, tenant compte des comorbidités et dont la décision doit être partagée avec le patient.

La Société Francophone du Diabète (SFD) est une organisation scientifique internationale présente sur les cinq continents, et multi-professionnelle avec sa « branche » paramédicale. À côté de son soutien inconditionnel à la recherche, elle est engagée dans la diffusion scientifique, la formation et des prises de position sur des situations cliniques. Lors la publication de la première prise de position sur le traitement du diabète de type 2 en 2017, et dans ce contexte d'évolution rapide de la diabétologie, le bureau de la SFD a décidé de la réactualiser tous les 2 ans. Cela a été possible grâce à l'énergie et la compétence du coordonnateur le Professeur Patrice Darmon et du groupe de travail international réunit par la SFD. La médecine générale, le paramédical et les personnes vivant avec le diabète sont représentés dans le groupe de travail ou de relecture.

L'actualisation 2023 de la prise de position tient compte des dernières données des études cliniques. Le guide algorithmique des stratégies proposées sous forme didactique est général. La décision ultime est basée sur le cadre clinique, l'équilibre glycémique, les comorbidités, la tolérance des médicaments, leur prix, ainsi que sur les préférences du patient. Il s'avère nécessaire pour le clinicien de s'assurer que les stratégies concernées correspondent aux conditions de remboursement qui peuvent

varier en fonction des pays francophones. C'est donc dans le cadre d'une démarche coordonnée et réfléchie que la prise en charge devra s'effectuer, avec des évaluations successives pour définir les meilleures trajectoires de prise en charge. Il s'agit d'un consensus d'experts fondé sur les preuves et l'expérience clinique, dont nous espérons qu'il aidera de façon pratique les cliniciens dans la prise en charge de cette maladie complexe.

Jean-François Gautier

Président de la Société Francophone du Diabète (SFD)

secretariat@sfd.org ; <http://www.sfdiabete.org>

de complications infectieuses et métaboliques aiguës (déshydratation, hyperosmolarité...) liées au diabète.

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

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

- La prévention des complications vasculaires du diabète de type 2 (DT2) exige une prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque, incluant obligatoirement un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique.
- Le bénéfice d'un équilibre glycémique optimal sur les complications microvasculaires, notamment rétinienes et rénales, est largement démontré. Ce bénéfice existe également pour les complications macrovasculaires (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 (HbA_{1c}) peut être considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue des complications microvasculaires du diabète, mais pas pour celle des complications macrovasculaires.
- Chez le patient vivant avec un DT2 présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique, la SFD préconise, depuis 2021, de prescrire, selon les cas, un inhibiteur de SGLT2 (iSGLT2) ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 (AR GLP-1), à visée de protection cardiovasculaire et/ou rénale et ce, le plus souvent quel que soit le taux d' HbA_{1c} (cf. Avis n° 25, 26, 27) ; pour autant, si l'objectif individualisé d' HbA_{1c} n'est pas atteint après la prescription de l'un ou l'autre de ces traitements, il sera indispensable d'améliorer l'équilibre glycémique du patient et donc d'intensifier sa prise en charge (modifications thérapeutiques du mode de vie, traitements médicamenteux), principalement pour prévenir la survenue ou l'aggravation de complications microvasculaires ainsi que pour réduire le risque

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

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

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

Partie 3. Individualisation des objectifs glycémiques

Avis n° 3 - Individualisation des objectifs glycémiques (tableaux I et II)

- L'objectif d' HbA_{1c} doit être individualisé selon le profil du patient et co-décidé avec lui, et peut donc évoluer au fil du temps (tableau I).
- Chez les patients vivant avec un DT2 âgés de moins de 75 ans présentant une espérance de vie supérieure à 5 ans, sans comorbidité(s) sévère(s) ni insuffisance rénale chronique (IRC) sévère ou terminale (débit de filtration glomérulaire, DFG < 30 mL/min/1,73 m²), une cible d' $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$ (53 mmol/mol) est généralement recommandée. Chez ces patients, on pourra même proposer une valeur cible $\leq 6,5\%$ (47,5 mmol/mol) à condition que cette cible puisse être atteinte par la mise en œuvre des modifications thérapeutiques du mode de vie ou leur renforcement puis, si cela n'est pas suffisant, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie. Cette valeur cible de 6,5% (47,5 mmol/mol) est également préconisée chez les patientes enceintes ou envisageant de l'être (cf. Avis n° 28).

TABLEAU I
Objectifs d'HbA_{1c} à individualiser selon le profil du patient.

Profil du patient	HbA _{1c} cible	
Personnes âgées de moins de 75 ans	<p>Patients vivant avec un DT2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – avec une espérance de vie supérieure à 5 ans – ET sans comorbidité(s) sévère(s) – ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5)¹ <p>Patients vivant avec un DT2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) – ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) – ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5)¹ – OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre, en particulier lorsque l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères 	
Personnes âgées de plus de 75 ans³	<p>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</p> <p>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 »</p> <p>Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social</p>	<p>≤ 7 %, voire ≤ 6,5 % à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications thérapeutiques du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie</p> <p>≤ 8 % en restant au-dessus de 7 % en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant (SU)², glinide ou insuline</p> <p>≤ 7 %⁴</p> <p>≤ 8 %⁵, en restant au-dessus de 7 %⁵, en cas de traitement par SU⁶, glinide⁷ ou insuline</p> <p>< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L en restant au-dessus de 7,5 % avec des glycémies préprandiales > 1,40 g/L en cas de traitement par SU⁷, glinide⁷ ou insuline</p>
Patientes enceintes ou envisageant de l'être⁷	<p>Avant d'envisager la grossesse</p> <p>Durant la grossesse</p>	<p>≤ 6,5 %</p> <p>≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h</p>

¹Stade 4 : Débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73m².

²Les sulfamides hypoglycémiants sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère ou terminale.

³De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous sulfamide, glinide ou insuline ; le risque hypoglycémiique est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %, mais existe également si l'HbA_{1c} est plus élevée.

⁴Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant, glinide ou insuline, avec une sensibilisation de l'impact que le choix de ces traitements aura sur la validité du permis de conduire.

⁵Ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.

⁶Il est préférable d'éviter de prescrire un sulfamide ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».

⁷Diabète préexistant à la grossesse.

- Une cible d'HbA_{1c} ≤ 8 % (64 mmol/mol) sera proposée chez les patients vivant avec un DT2 âgés de moins de 75 ans présentant une espérance de vie limitée (< 5 ans) et/ou une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) et/ou une IRC sévère ou terminale, ainsi que chez les patients ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères ; dans ces situations, si les patients sont traités par sulfamide

hypoglycémiant (SU), glinide ou insuline, il est recommandé de ne pas chercher à atteindre une valeur d'HbA_{1c} < 7 % (53 mmol/mol) pour minimiser le risque hypoglycémiique.

- Les objectifs glycémiques après l'âge de 75 ans sont détaillés dans l'Avis n° 21.
- En complément de l'HbA_{1c}, la mise en place d'une auto-surveillance glycémique (ASG) est recommandée en cas de traitement par SU, glinides ou insuline, ainsi que pour les patientes enceintes ou envisageant de l'être ; l'ASG devient

TABLEAU II

Objectifs individualisés de temps dans la cible, en dessous et au-dessus de la cible chez les patients vivant avec un DT2 utilisant un dispositif de mesure continue du glucose (selon Battelino T, et al. Diabetes Care 2019 ; 42 :1593-603).

	Temps passé dans la cible (TIR)	Temps passé en dessous de la cible (TBR)		Temps passé au-dessus de la cible (TAR)	
		0,70-1,80 g/L	< 0,70 g/L	< 0,54 g/L	> 1,80 g/L
Cas général (hors grossesse)	> 70 %	< 4 %	< 1 %	< 25 %	< 5 %
Personne âgée et/ou à haut risque d'hypoglycémie sévère	> 50 %	< 1 %	0 %	< 50 %	< 10 %

indispensable lorsque les valeurs d'HbA_{1c} sont difficilement interprétables (anémie, hémoglobinopathies...) (cf. Avis n° 29).

- Chez les patients traités par insuline bénéficiant d'un dispositif de mesure continue du glucose interstitiel (cf. Avis n° 29), des index viennent compléter l'HbA_{1c} comme marqueurs de l'équilibre glycémique, tels que le temps passé dans la cible 0,70-1,80 g/L (« Time in Range », TIR), le temps passé en hypoglycémie (« Time Below Range », TBR) ou en hyperglycémie (« Time Above Range », TAR) pour lesquels des objectifs individualisés ont été proposés (*tableau II*).

être mises en place (voire privilégiées) lorsque cela est possible, en accord avec le patient (et/ou son entourage) et en fonction de sa situation clinique, de son éventuelle vulnérabilité ou de tout autre élément susceptible d'influencer ce choix.

Partie 4. Évaluation de l'adhésion du patient et de la réponse thérapeutique

Avis n° 4 - Participation et adhésion thérapeutique du patient

- Dans tous les cas, la mise en œuvre de modifications thérapeutiques du mode de vie (changement des habitudes alimentaires, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée...), la participation, les préférences et l'adhésion du patient au traitement devront être évaluées avant tout changement et/ou toute intensification thérapeutique, dont les modalités devront, en outre, être co-décidées avec le patient.
- Tout changement et toute intensification thérapeutique doivent être couplés à une éducation thérapeutique personnalisée et à un accompagnement du patient. Cet accompagnement pourra éventuellement être réalisé par un Bénévole Patient Expert de la Fédération Française des Diabétiques, spécifiquement formé à cet effet.
- Des nouvelles modalités de suivi et d'accompagnement, comme la téléconsultation et/ou la télésurveillance, peuvent

Avis n° 5 - Réévaluation de la réponse thérapeutique et règles d'arrêt

- L'efficacité thérapeutique et la tolérance de tout médicament anti-hyperglycémiant devront être réévaluées 3 à 6 mois après son introduction - voire plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie, de 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 inhibiteurs de la DPP4 (iDPP4), les inhibiteurs de SGLT2 (iSGLT2), les agonistes des récepteurs du GLP-1 (AR GLP-1) et les doubles agonistes des récepteurs du GIP et du GLP-1 et du GIP (AR GIP/GLP-1)* seront arrêtés si la baisse d'HbA_{1c} est de moins de 0,5 % (et que l'HbA_{1c} reste supérieure à l'objectif) 3 à 6 mois après l'initiation du traitement, à condition que la titration - possible pour certains iSGLT2, pour certains AR GLP-1, ainsi que pour les AR GIP/GLP-1* - ait été adéquate, que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur identifié de déséquilibre glycémique. Par contre, en cas de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque** ou de maladie rénale chronique, les iSGLT2 et les AR GLP-1 ayant démontré un bénéfice sur les événements cardiovasculaires et/ou rénaux seront poursuivis quelle que soit l'évolution de l'HbA_{1c} (cf. Avis n° 25, 26 et 27).

- Les SU et les glinides seront arrêtés si la baisse d'HbA_{1c} est de moins de 0,5 % (et que l'HbA_{1c} reste supérieure à l'objectif) 3 à 6 mois après l'initiation du traitement, à condition que la titration ait été adéquate, que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur identifié de déséquilibre glycémique OU 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 ou même d'envisager parfois une « désescalade » thérapeutique chez le patient vivant avec un DT2.

*Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

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

s'aider d'outils d'aide à la décision, tels que celui présenté dans le *tableau III*.

Avantages et inconvénients des principaux agents anti-hyperglycémiants

Avis n° 6 - Avantages et inconvénients des principaux anti-hyperglycémiants oraux (tableau III)

Les avantages et inconvénients des principaux anti-hyperglycémiants oraux, résumés dans l'outil d'aide à la décision (*tableau III*), sont les suivants :

- pour la metformine : longue expérience d'utilisation ; bonne efficacité anti-hyperglycémante ; absence d'hypoglycémie ; neutralité pondérale (ou perte de poids très modeste) ; sécurité cardiovasculaire démontrée et possible bénéfice ; risque de mauvaise tolérance digestive (environ 15 % de patients intolérants), risque de déficit en vitamine B12, rare risque d'acidose lactique en cas de non-respect des contre-indications ou des précautions d'emploi ; faible coût journalier (disponibilité de génériques) ;
- pour les SU : longue expérience d'utilisation ; bonne efficacité anti-hyperglycémante ; risque d'hypoglycémie (en particulier avec le glibenclamide, qu'il est préférable de ne plus utiliser) nécessitant une ASG, au moins chez certains patients à risque ; prise de poids ; sécurité cardiovasculaire moins bien démontrée que celles des iDPP4, des iSGLT2 et des AR GLP-1 (un seul essai dédié avec le glimépiride versus iDPP4) ; faible coût journalier (disponibilité de génériques) ;
- pour les iDPP4 : efficacité anti-hyperglycémante modérée ; absence d'hypoglycémie ; neutralité pondérale ; sécurité cardiovasculaire démontrée (avec cependant un risque accru d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour la saxagliptine dans l'étude de sécurité cardiovasculaire dédiée) ; excellent profil de tolérance (très rares cas de pancréatites, lien possible mais causalité non démontrée) ; coût journalier modéré (disponibilité de génériques) ;
- pour les iSGLT2 : efficacité anti-hyperglycémante modérée, équivalente à celle des iDPP4 ; absence d'hypoglycémie ; perte de poids (en moyenne 2 à 4 kg) ; protection cardiovasculaire et/ou rénale démontrées en cas de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale chronique (cf. Avis n° 25, 26, 27) ; effets indésirables possibles : infections génitales de nature mycosique, polyurie, risque de déplétion volémique, rares cas d'acidocétose « euglycémique »...) ; coût journalier élevé.

Partie 5. Stratégies thérapeutiques dans le DT2

Dans ce chapitre, nous aborderons successivement :

- les avantages et les inconvénients des principales classes thérapeutiques orales et injectables ;
- les stratégies thérapeutiques chez les personnes vivant avec un DT2 que nous avons définies comme étant **en situation « commune »** : il s'agit des patients de moins de 75 ans, ne présentant ni maladie athéromateuse avérée, ni insuffisance cardiaque, ni maladie rénale chronique et en dehors de tout contexte de grossesse ou de préparation à la grossesse (Partie 5.1) ; nous détaillerons ensuite les stratégies de prise en charge spécifiques **en cas d'obésité associée (IMC \geq 30 kg/m²)** chez ces patients en situation « commune » (Partie 5.2) ;
- <situations particulières citées plus haut (personnes âgées de plus de 75 ans ; patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique ; contexte de grossesse ou de préparation à la grossesse) (Partie 5.3).

Les propositions du groupe de travail de la SFD sur les stratégies thérapeutiques envisageables en fonction des situations cliniques sont fondées sur une analyse de la littérature scientifique et des principales recommandations nationales et internationales disponibles à ce jour et sur l'expérience des membres du groupe, **et relèvent de l'avis d'experts**. 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. Pour ce faire, les cliniciens peuvent

TABLEAU III
Outil d'aide à la décision dans le traitement du diabète de type 2.

	Efficacité sur la baisse de l'HbA _{1c}	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale chronique	Principaux effets secondaires
					IDM, AVC ou décès CV	Insuffisance cardiaque (IC)		
Metformine	↓↓	Non	↔ (ou ↓ modeste)	Comprimés 2 à 3 prises/jour	Sécurité démontrée		Absence de données	Effets digestifs fréquents
Sulfamides hypoglycémiant et glinides	↓↓	Oui + (glibenclamide ++)	↑	Comprimés 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour glimépiride	Sécurité démontrée (pour IC : uniquement si NYHA I ou II)	Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteur des alpha-glucosidases	↓	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose (pour IC : uniquement si NYHA I ou II)	Absence de données	Effets digestifs très fréquents	
Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)	↓↓	Non	↔	Comprimés 1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	Sécurité démontrée pour sitagliptine Risque potentiel pour saxagliptine	Effet neutre	Risque très rare de pancréatite aiguë (causalité non démontrée)
Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)	↓↓	Non	↓↓	Comprimés 1 prise/jour	Bénéfices démontrés	Bénéfices démontrés	Bénéfices démontrés	Mycoses génitales Polyurie Déplétion volémique Risque rare d'acido-cétose

TABLEAU III (Suite).

	Efficacité sur la baisse de l'HbA _{1c}	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée	Progression de la maladie rénale chronique	Principaux effets secondaires
					IDM, AVC ou décès CV	Insuffisance cardiaque (IC)	
Agonistes des récepteurs du GLP-1	↓↓↓	Non	↓↓ à ↓↓	Injections sous-cutanées 2/jour à 1/semaine	Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide et niveau de preuve moins élevé pour sémaglutide	Sécurité démontrée (pour IC : uniquement si NYHA I à III) Doute sur la sécurité si FEVG < 40 %	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et sémaglutide Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées...) Lithiases vésiculaires Risque rare de pancréatite aiguë (causalité non démontrée)
Double agoniste des récepteurs du GIP/GLP-1	↓↓↓↓	Non	↓↓ ↓	Injections sous-cutanées 1/semaine	Absence de données (résultats attendus en 2025 ?)		Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées...) Lithiases vésiculaires Risque rare de pancréatite aiguë (causalité non démontrée)
Analogues lents de l'insuline	↓↓↓↓	Oui ++	↑↑	Injections sous-cutanées 1/jour	Sécurité démontrée pour glargin (pour IC : uniquement si NYHA I et II) et dégludec (pour IC : uniquement si NYHA I à III)	Effet neutre	Hypoglycémies, prise de poids

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

-Entourez avec votre médecin les familles qui vous semblent intéressantes et possibles pour vous.

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

HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; CV : cardiovasculaires ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IC : insuffisance cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; DPP-4 : dipeptidyl peptidase IV ; SGLT2 : co-transporteur sodium-glucose de type 2 ; GIP ; glucose-dependent insulinotropic polypeptide ; GLP1 : glucagon-like peptide-1 ; NYHA : New York Heart Association.

Avis n° 6 - Avis n° 6 bis - Avantages et inconvénients des principaux anti-hyperglycémiants injectables (tableau III)

- Les avantages et inconvénients des principaux anti-hyperglycémiants injectables, résumés dans l'outil d'aide à la décision (*tableau III*), sont les suivants :
 - pour les AR GLP-1 : disponibles uniquement sous forme injectable* (injection sous-cutanée quotidienne ou hebdomadaire) ; efficacité anti-hyperglycémante supérieure à celle des iDPP4 et des iSGLT2 ; absence d'hypoglycémie ; perte de poids (en moyenne 2 à 5 kg, voire plus chez les bons répondeurs : bénéfice pondéral variable en fonction des individus et des molécules) ; produits les plus efficaces sur l'HbA_{1c} et le poids au sein de la classe : sémaglutide 1 mg/semaine (ou 2 mg/semaine, dosage non commercialisé en France à ce jour), dulaglutide 4,5 mg/semaine ; protection cardiovasculaire et diminution du risque de macroalbuminurie démontrées en cas de maladie athéromateuse avérée avec le liraglutide 1,8 mg/j, le dulaglutide 1,5 mg/sem et le sémaglutide 1 mg/sem (cf. Avis n° 27) ; effets indésirables possibles : troubles digestifs - surtout à l'initiation du traitement, lithiases biliaires, accélération de la fréquence cardiaque, rares cas de pancréatite aiguë (lien possible mais causalité non démontrée) ; coût journalier très élevé ;
 - pour les AR GIP/GLP-1 (premier représentant de la classe : tirzépatide, à ce jour non commercialisé en France) : disponibles uniquement sous forme injectable (injection sous-cutanée hebdomadaire) ; efficacité anti-hyperglycémante supérieure à celle des AR GLP-1 ; absence d'hypoglycémie ; perte de poids dose-dépendante supérieure à celle observée avec les AR GLP-1 (6 à 12 kg en moyenne, voire plus chez les patients bons répondeurs) ; sécurité cardiovasculaire non démontrée à ce jour (étude en cours) ; effets indésirables possibles : troubles digestifs (surtout à l'initiation du traitement et aux posologies les plus élevées, semblant un peu plus fréquents qu'avec les AR GLP-1 en particulier pour les épisodes de diarrhée), lithiases biliaires, accélération de la fréquence cardiaque, rares cas de pancréatite aiguë (lien possible mais causalité non démontrée) ; prix non fixé à ce jour ;
 - pour l'insuline : longue expérience d'utilisation ; disponible uniquement sous forme injectable ; excellente efficacité anti-hyperglycémante si titration appropriée ; risque important

d'hypoglycémie avec nécessité d'une ASG chez tous les patients (cf. Avis n° 29) ; prise de poids ; sécurité cardiovasculaire démontrée pour les insulines glargin et dégludec ; coût élevé (très élevé en cas de recours à un(e) infirmier(ère) à domicile).

* Il existe une forme orale du sémaglutide, non commercialisée en France à ce jour.

Stratégies thérapeutiques chez le patient en situation « commune » (< 75 ans, absence de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique)

A. Au moment de la découverte du diabète

Avis n° 7 - Au moment du diagnostic de diabète : modifications thérapeutiques du mode de vie

- Au moment du diagnostic, il est indispensable de proposer au patient, par une approche d'éducation thérapeutique personnalisée, des modifications du mode de vie (changement des habitudes alimentaires, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée, maintien d'une bonne qualité de sommeil) et l'effet de ces mesures doit être évalué au bout de 3 à 6 mois avant d'envisager, si l'HbA_{1c} reste supérieure à l'objectif, un traitement par metformine à doses progressives jusqu'à la dose maximale tolérée*, fractionnée en 2 ou 3 prises au cours ou à la fin du repas - sauf contre-indication ou intolérance digestive avérée (cf. Avis n° 8).
- Si l'on estime, d'un commun accord avec le patient, que les modifications thérapeutiques du mode de vie ne suffiront pas pour atteindre l'objectif d'HbA_{1c}, un traitement par metformine peut être proposé d'emblée - sauf contre-indication.
- 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, réalisables, mesurables, temporellement déterminés et être couplés à une éducation thérapeutique avec, si nécessaire, un accompagnement psychologique.

* Idéalement 2 à 3 g par jour, en sachant que la dose de 3 g par jour n'apporte que peu de bénéfice supplémentaire par rapport à celle de 2 g/j pour un plus haut risque d'effets indésirables digestifs.

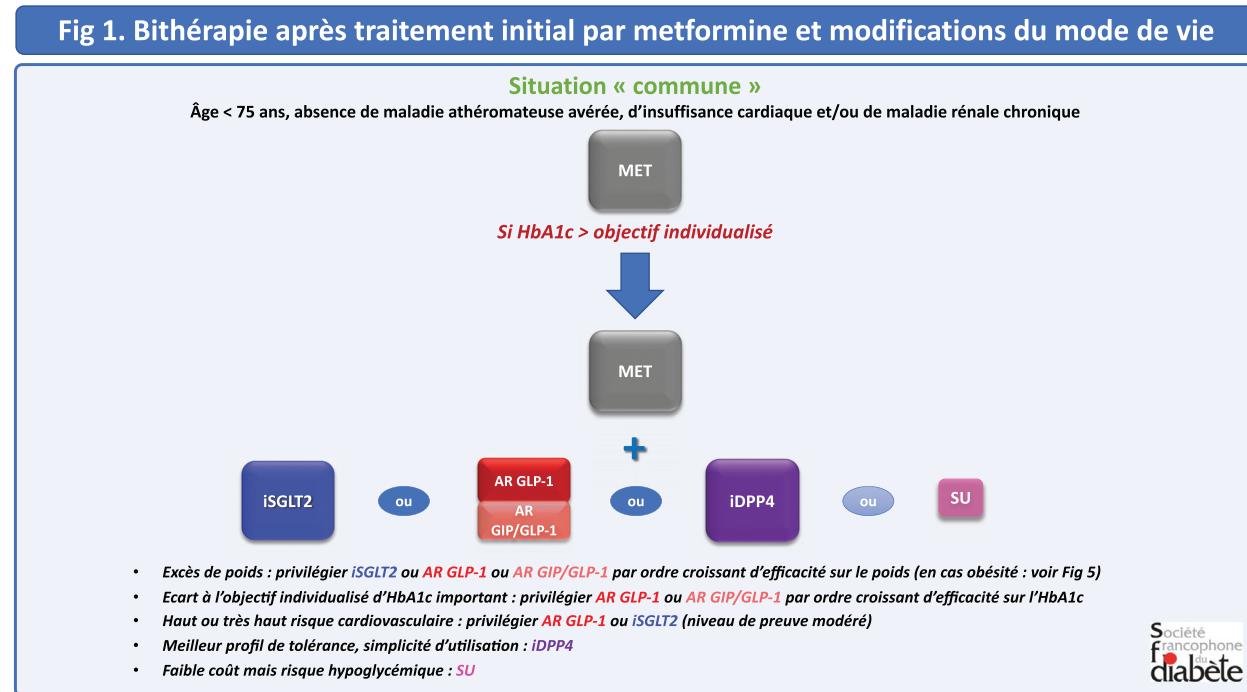


FIGURE 1

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

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

- Au moment du diagnostic, en cas de déséquilibre glycémique important ($\text{HbA}_{1c} > 8,5\%$ ou 69 mmol/mol), on pourra proposer d'emblée une bithérapie incluant la metformine, en plus des modifications thérapeutiques du mode de vie (cf. Avis n° 9, 25, 26, 27 pour le choix de la bithérapie).
- Au moment du diagnostic, en cas de déséquilibre glycémique majeur ($\text{HbA}_{1c} > 10\%$ ou 86 mmol/mol), l'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable. On pourra proposer d'emblée une bithérapie ou une trithérapie (cf. Avis n° 9, 25, 26, 27 pour le choix de la bi- ou de la trithérapie). En présence d'un syndrome polyuro-polydipsique et/ou d'une perte de poids involontaire, le traitement prescrit doit généralement inclure de l'insuline. En cas de déséquilibre glycémique majeur avec hyperosmolarité ou présence de corps cétoniques (cétonurie ou cétonémie pathologique), une insulinothérapie exclusive, mise en place le plus souvent en hospitalisation, est indispensable.
- En cas de déséquilibre glycémique initial majeur, des objectifs gradués de diminution de la glycémie sont nécessaires dans

l'attente de la réalisation d'un fond d'œil dans les plus brefs délais, en raison du risque d'aggravation d'une éventuelle rétinopathie préexistante au diagnostic.

- Dans de nombreux cas, le recours initial à l'insulinothérapie est transitoire et un relais par d'autres 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 HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré des modifications thérapeutiques du mode de vie

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

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie, on proposera, en première intention, un traitement par metformine, à doses progressives jusqu'à la dose maximale tolérée*, fractionnée en deux ou trois prises au cours ou à la fin du repas

- En cas de contre-indication à la metformine ou d'intolérance digestive avérée (persistance de troubles digestifs en dépit d'une augmentation progressive de la posologie, avec doses fractionnées en deux ou trois prises au cours ou à la fin du repas), d'autres options seront envisagées (détaillées dans l'Avis n° 19).

* Idéalement 2 à 3 g par jour, en sachant que la dose de 3 g par jour n'apporte que peu de bénéfice supplémentaire par rapport à celle de 2 g/j pour un plus haut risque d'effets indésirables digestifs.

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

Avis n° 9 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous metformine : stratégies thérapeutiques (figure 1)

- Chez les patients en situation dite « commune » (c'est-à-dire âgés de moins de 75 ans, ne présentant ni maladie athéromateuse avérée, ni insuffisance cardiaque, ni maladie rénale chronique), lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous metformine en monothérapie, trois options préférentielles se dégagent et seront discutées avec le patient dans le cadre de la décision médicale partagée (pouvant s'appuyer sur l'outil d'aide à la décision proposé par la SFD, *tableau III*) :
 - l'ajout d'un iSGLT2 ;
 - l'ajout d'un AR GLP-1 ou d'un AR GIP/GLP-1* ;
 - l'ajout d'un iDPP4.
- Chez un patient en situation « commune », la bithérapie metformine + SU est possible mais n'est pas un choix privilégié à ce stade (risque d'hypoglycémie et de prise de poids, sécurité cardiovasculaire moins bien établie que celle des iDPP4, iSGLT2 et AR GLP-1).
- Chez les patients en situation dite « commune » :
 - lorsqu'il existe un surpoids ou, a fortiori, une obésité (cf. Avis n° 20), le choix se portera plus volontiers vers un iSGLT2, un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1* compte tenu de l'efficacité de ces classes thérapeutiques (par ordre croissant de puissance) sur la perte de poids ;
 - lorsque le taux d'HbA_{1c} est éloigné de l'objectif individualisé (au-delà de 1 % de la cible), le choix se portera plus volontiers vers un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1* compte tenu de la supériorité de ces deux classes thérapeutiques (par ordre croissant de puissance) sur l'équilibre glycémique versus iSGLT2 et iDPP4 ;

◦ chez les personnes d'origine asiatique, les AR GLP-1 semblent particulièrement efficaces sur l'HbA_{1c}, même en l'absence d'excès de poids ;
◦ lorsque le niveau de risque cardiovasculaire est jugé élevé ou très élevé en raison, par exemple, de l'association de plusieurs facteurs de risque traditionnels, le choix pourra se porter vers un iSGLT2 ou un AR GLP-1 mais cette préconisation repose sur un niveau de preuves modéré : il s'agit des résultats issus des analyses en sous-groupes des essais de sécurité cardiovasculaire menés avec la dapagliflozine, d'une part (réduction du risque relatif d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès cardiovasculaire) et avec le dulaglutide, d'autre part (réduction du risque relatif de MACE-3), ainsi que de l'association à une diminution du risque relatif d'événements cardiovasculaires retrouvée dans de nombreuses études d'observation menées avec plusieurs des molécules de ces deux classes. Il n'est cependant pas possible de définir avec plus de précision le profil de ces patients à risque élevé ou très élevé en raison de l'hétérogénéité des populations dans ces études ;

- dans les autres situations, le choix pourra se porter sur un iDPP4 compte tenu de l'excellent rapport efficacité/tolérance/ coût de cette classe.
- L'efficacité, la tolérance et l'adhésion au traitement par iSGLT2, AR GLP-1 et AR GIP/GLP-1* devront être réévaluées à intervalles réguliers, notamment en raison de l'existence possible de patients non-répondeurs et de leur prix supérieur à celui des iDPP4 et des SU.

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

D. Si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré des modifications thérapeutiques du mode de vie et une bithérapie à dose optimale

D.1. Après une bithérapie metformine + iSGLT2

Avis n° 10 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous bithérapie metformine + iSGLT2 (figure 2)

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous bithérapie metformine + iSGLT2 chez un patient indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, trois options sont possibles :

Fig 2. Echec de bithérapie orale MET + iSGLT2 ou MET + iDPP4

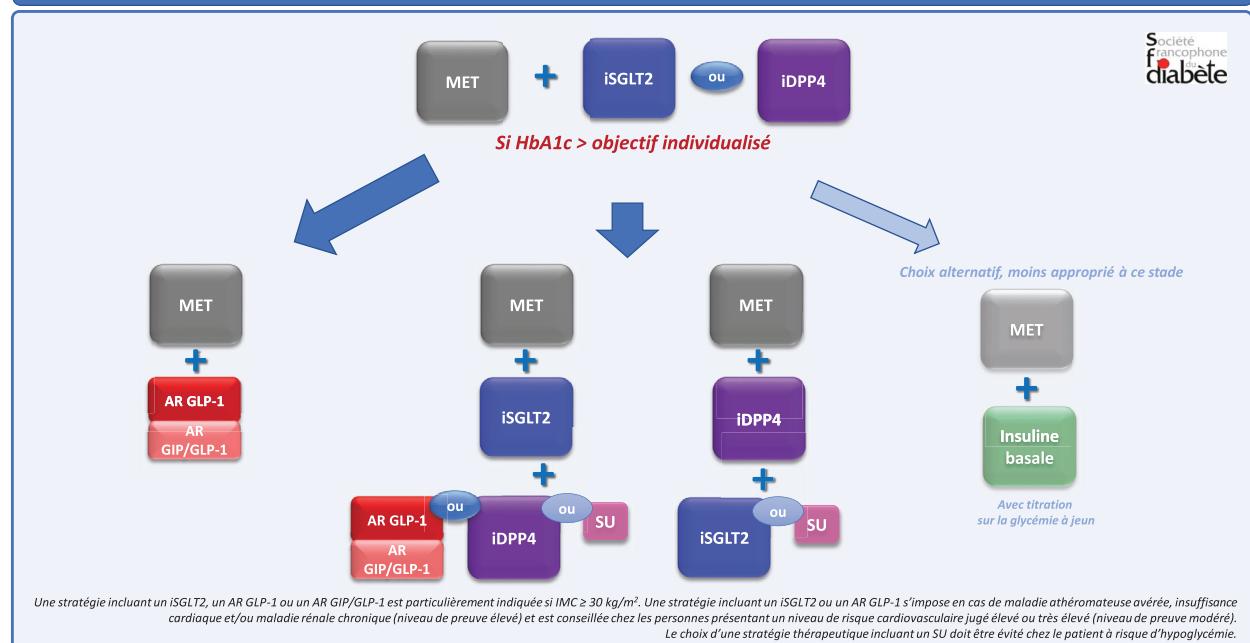


FIGURE 2

Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie orale « metformine + iSGLT2 ou metformine + iDPP4 »

- changer de bithérapie, en ayant à l'esprit que la bithérapie metformine + AR GLP-1 ou surtout metformine + AR GIP/GLP-1* sont les plus efficaces sur l'HbA_{1c} (cf. Avis n° 9) ;
- passer à une trithérapie, de préférence metformine + iSGLT2 + iDPP4 ou metformine + iSGLT2 + AR GLP-1 ou AR GIP/GLP-1* plutôt que metformine + iSGLT2 + SU afin de limiter le risque d'hypoglycémie ;
- une autre possibilité, moins appropriée à ce stade, est d'instaurer une insuline basale, en maintenant au moins la metformine et en conservant ou non l'iSGLT2 (cf. Avis n° 15, 16, 17).
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 s'impose chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque** et/ou une maladie rénale chronique (cf. Avis n° 25, 26, 27) et est conseillé chez les personnes présentant un niveau de risque cardiovasculaire jugé élevé ou très élevé (cf. Avis n° 9), en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.
- Le choix d'une stratégie incluant un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1* est particulièrement indiqué les patients en situation d'obésité (cf. Avis n° 20).

- Le choix d'une stratégie thérapeutique incluant un SU doit être évité chez le patient à risque d'hypoglycémie : personnes âgées « fragiles » ou « dépendantes et/ou à la santé très altérée » (cf. Avis n° 21), métier à risque, personnes conduisant régulièrement un véhicule, antécédents d'hypoglycémie, mauvaise perception des hypoglycémies, insuffisance rénale chronique, irrégularité de la prise alimentaire... .

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

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

D.2. Après une bithérapie metformine + AR GLP-1

Avis n° 11 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous bithérapie metformine + AR GLP-1 ou metformine + AR GIP/GLP-1* (figure 3)

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous bithérapie metformine + AR GLP-1 ou AR GIP/GLP-1* chez un patient

Fig 3. Echec de bithérapie MET + AR-GLP1 ou AR GIP/GLP-1

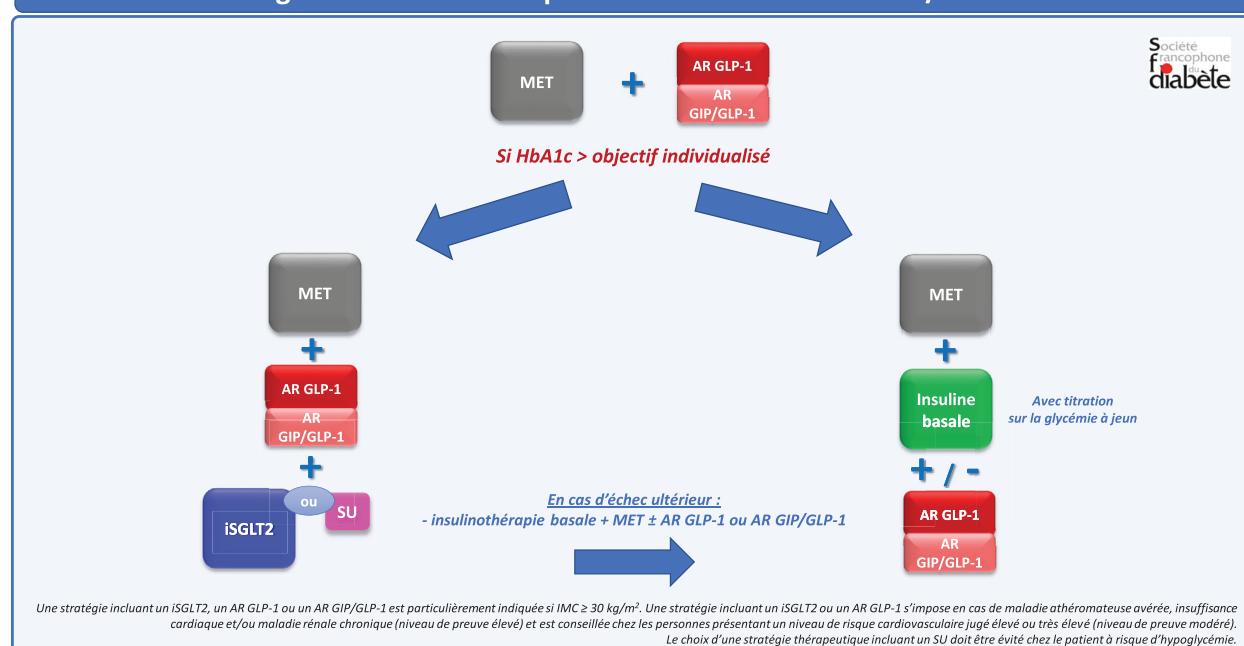


FIGURE 3

Stratégie thérapeutique si $\text{HbA1c} > \text{objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie « metformine + AR GLP-1 ou AR GIP/GLP-1 aux doses maximales tolérées »}$

indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, deux options sont possibles :

- passer à une trithérapie, de préférence metformine + AR GLP-1 ou AR GIP/GLP-1* + iSGLT2 plutôt que + SU afin de limiter le risque d'hypoglycémie ; en cas d'échec ultérieur de ces trithérapies, il faudra envisager d'instaurer une insulinothérapie basale (cf. point suivant) ;
- instaurer une insulinothérapie basale, en maintenant la metformine et en conservant ou non l'AR GLP-1 ou l'AR GIP / GLP-1* (cf. Avis n° 15, 16, 17).
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 s'impose chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque** et/ou une maladie rénale chronique (cf. Avis n° 25, 26, 27) et est conseillé chez les personnes présentant un niveau de risque cardiovasculaire jugé élevé ou très élevé (cf. Avis n° 9), en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.
- Le choix d'une stratégie incluant un AR GLP-1 ou un AR GIP / GLP-1* est particulièrement indiqué chez les patients en situation d'obésité (cf. Avis n° 20).

- Le choix d'une stratégie thérapeutique incluant un SU doit être évité chez le patient à risque d'hypoglycémie : personnes âgées « fragiles » ou « dépendantes et/ou à la santé très altérée » (cf. Avis n° 21), métier à risque, personnes conduisant régulièrement un véhicule, antécédents d'hypoglycémie, mauvaise perception des hypoglycémies, insuffisance rénale chronique, irrégularité de la prise alimentaire... .

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

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

D.3. Après une bithérapie metformine + iDPP4

Avis n° 12 - Objectif d' HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + iDPP4 (figure 2)

- Lorsque l'objectif d' HbA1c n'est pas atteint sous bithérapie metformine + iDPP4 chez un patient indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, trois options sont possibles :

- changer de bithérapie, en ayant à l'esprit que la bithérapie metformine + AR GLP-1 ou surtout metformine + AR GIP/GLP-1* sont les plus efficaces sur l'HbA_{1c} (cf. Avis n° 9) ;
- passer à une trithérapie orale, plutôt que metformine + iDPP4 + SU, option permettant de se rapprocher à la prescription d'un traitement injectable ;
- une autre possibilité, moins appropriée à ce stade, est d'instaurer une insuline basale, en maintenant au moins la metformine (cf. Avis n° 15, 16, 17).
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou AR GLP-1 RA s'impose chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque** et/ou une maladie rénale chronique (cf. Avis n° 25, 26, 27) et est conseillé chez les personnes présentant un niveau de risque cardiovasculaire jugé élevé ou très élevé (cf. Avis n° 9), en optant alors pour une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.
- Le choix d'une stratégie incluant un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1* est particulièrement indiqué chez les patients en situation d'obésité (cf. Avis n° 20).
- Le choix d'une stratégie thérapeutique incluant un SU doit être évité chez le patient à risque d'hypoglycémie : personnes âgées « fragiles » ou « dépendantes et/ou à la santé très altérée » (cf. Avis n° 21), métier à risque, personnes conduisant régulièrement un véhicule, antécédents d'hypoglycémie, mauvaise perception des hypoglycémies, insuffisance rénale chronique, irrégularité de la prise alimentaire...

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

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

- passer à une trithérapie metformine + SU + iSGLT2, metformine + SU + iDPP4 ou metformine + SU + AR GLP-1 ou AR GIP/GLP-1*, en diminuant la posologie du SU, au moins initialement, compte tenu d'un risque majoré d'hypoglycémie ;
- une autre possibilité, moins appropriée à ce stade, est d'instaurer une insuline basale, en maintenant la metformine et en arrêtant le SU (cf. Avis n° 15, 16, 17).
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 s'impose chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque** et/ou une maladie rénale chronique (cf. Avis n° 25, 26, 27) et est conseillé chez les personnes présentant un niveau de risque cardiovasculaire jugé élevé ou très élevé (cf. Avis n° 9), en optant alors pour une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.
- Le choix d'une stratégie incluant un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1* est particulièrement indiqué chez les patients en situation d'obésité (cf. Avis n° 20).

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

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

E. Si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré des modifications thérapeutiques du mode de vie et une trithérapie orale incluant la metformine à dose optimale

Avis n° 14 - Objectif d'HbA_{1c} non-atteint sous trithérapie orale incluant la metformine

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous trithérapie orale incluant la metformine (metformine + iDPP4 + iSGLT2, metformine + iDPP4 + SU, metformine + iSGLT2 + SU) chez un patient indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, il convient :
 - de façon préférentielle, de proposer une bithérapie metformine + AR GLP-1 ou AR GIP/GLP-1*, voire une trithérapie, en privilégiant alors l'association metformine + AR GLP-1 ou AR GIP/GLP-1* + iSGLT2 plutôt que metformine + AR GLP-1 ou AR GIP/GLP-1* + SU ;
 - ou d'instaurer une insulinothérapie basale, en maintenant au moins la metformine (cf. Avis n° 15, 16, 17).
- La quadrithérapie orale « metformine + iDPP4 + iSGLT2 + SU » n'est validée par aucune étude de qualité. Avec cette réserve, elle peut être exceptionnellement testée sur une période de

D.4. Après une bithérapie metformine + SU

Avis n° 13 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous bithérapie metformine + SU

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous bithérapie metformine + SU chez un patient indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, trois options sont possibles :
 - changer de bithérapie, en gardant à l'esprit que la bithérapie metformine + AR GLP-1 et surtout AR GIP/GLP-1* sont les plus efficaces sur l'HbA_{1c} (cf. Avis n° 9) : cette option est l'option préférentielle en cas d'antécédents d'hypoglycémies répétées ou sévères sous SU ;

quelques mois chez un patient réticent aux traitements injectables et réévaluée à l'issue de cette période.

- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 s'impose chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque** et/ou une maladie rénale chronique (cf. Avis n° 25, 26, 27) et est conseillé chez les personnes présentant un niveau de risque cardiovasculaire jugé élevé ou très élevé (cf. Avis n° 9), en optant alors pour une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.
- Le choix d'une stratégie incluant un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1* est particulièrement indiqué chez les patients en situation d'obésité (cf. Avis n° 20).
- Le choix d'une stratégie thérapeutique incluant un SU doit être évité chez le patient à risque d'hypoglycémie : personnes âgées « fragiles » ou « dépendantes et/ou à la santé très altérée » (cf. Avis n° 21), métier à risque, personnes conduisant régulièrement un véhicule, antécédents d'hypoglycémie, mauvaise perception des hypoglycémies, insuffisance rénale chronique (cf. Avis n° 25), irrégularité de la prise alimentaire...

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

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

plupart des cas, l'injection d'insuline basale peut se faire indifféremment le matin ou le soir, en conservant par la suite l'horaire initialement choisi (avec possibilité d'une flexibilité de quelques heures possible pour la glargin U300 et plus encore pour la dégludec U100 et U200).

- Dans tous les cas, il faudra instaurer (ou renforcer) une (auto-) surveillance glycémique pour l'adaptation des doses d'insuline et la prévention des hypoglycémies. Par exemple, pour obtenir une HbA_{1c} < 7 % (53 mmol/mol), il faudra viser une glycémie au réveil entre 0,80 g/L et 1,30 g/L et « titrer » l'insuline basale dans ce sens (par exemple : adaptation des doses d'insuline tous les trois jours en fonction des glycémies au réveil, la dose pouvant être augmentée ou réduite de 2 U - ou de 10 % chez les patients traités par de fortes doses d'insuline basale, par exemple supérieures à 40 U/j).
- L'objectif est d'autonomiser le patient (et/ou son entourage) par une démarche d'éducation thérapeutique. L'intervention d'un(e) infirmier(ère) à domicile peut être parfois nécessaire, transitoirement dans la majorité des cas, ou plus durablement pour certains profils de patients.
- 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-hyperglycémants associés. Pour ce faire, un suivi et un accompagnement dans un programme de télésurveillance peuvent être proposés, pour faciliter la titration de l'insuline (cf. Prise de position de la SFD 2021 sur « Télésurveillance et diabète » [https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/referentiel2021sfd_telesurveillanceetdiabete.pdf]). Ce suivi pourra aussi être réalisé par un(e) infirmier(ère) de pratique avancée ou par un(e) infirmier(ère) exerçant dans le cadre d'un protocole de coopération en association avec un endocrinologue-diabétologue.
- La mesure continue du glucose interstitiel à l'aide d'un FreeStyle Libre 2® peut être utilisée temporairement ou durablement chez les patients traités par insuline basale dont l'équilibre glycémique est insuffisant (HbA_{1c} ≥ 8 % ou 64 mmol/mol) (cf. Avis n° 29).
- Le recours à un endocrinologue-diabétologue est souhaitable en cas de difficultés.

F. Initiation d'une insulinothérapie basale

Avis n° 15 - Initiation d'une insulinothérapie basale

- Lors du passage à l'insuline, il est recommandé de commencer par une injection quotidienne d'insuline basale. La mise en route d'une insulinothérapie basale nécessite une phase de préparation (co-décision avec le patient), ainsi qu'une éducation thérapeutique du patient (et de son entourage). Cet accompagnement pourra éventuellement être réalisé par un Bénévole Patient Expert de la Fédération Française des Diabétiques, spécifiquement formé à cet effet. L'initiation de l'insuline basale peut quasiment toujours être proposée en ambulatoire (en dehors de situations de grand déséquilibre du diabète).
- On pourra commencer par une injection quotidienne avec de petites doses d'insuline - par exemple 6 à 10 U/jour ou 0,1 à 0,2 U/kg/jour, à adapter selon le profil clinique du patient et le degré d'hyperglycémie, et selon les recommandations propres à la pharmacocinétique de chacune des insulines. Dans la

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 plutôt que l'insuline

NPH, en raison d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique.

- Si la glargin U100 est souvent utilisée en première intention, la pharmacocinétique des autres analogues lents de l'insuline les rend utiles dans un certain nombre de situations individuelles, en initiation ou en remplacement de la glargin U100. Ainsi, la glargin U300 et la dégludec U100 et U200 sont intéressantes lorsque le risque d'hypoglycémie, notamment nocturne, est préoccupant (personnes âgées « fragiles » ou « dépendantes et/ou à la santé très altérée » (cf. Avis n° 21), métier à risque, antécédents d'hypoglycémie, mauvaise perception des hypoglycémies, insuffisance rénale chronique (cf. Avis n° 25), irrégularité de la prise alimentaire...); la détémir est intéressante lorsque le profil glycémique du patient oriente vers la prescription d'une injection d'une insuline d'action moins prolongée le matin (hyperglycémie diurne prédominante, corticothérapie...). Dans ces cas particuliers, le recours à un endocrinologue-diabétologue peut être utile.

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

G. Si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré des modifications thérapeutiques du mode de vie, metformine et une insulinothérapie basale bien titrée

Avis n° 18 - Objectif d'HbA_{1c} non-atteint sous insulinothérapie basale + metformine (figure 4)

- En cas de résultats insuffisants sous insulinothérapie basale + metformine (HbA_{1c} > objectif malgré des glycémies à jeun dans la cible ou HbA_{1c} > objectif et glycémie à jeun au-dessus de la cible malgré de fortes doses d'insuline basale, c'est-à-dire plus de 0,5 U/kg/j), l'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable.
- À ce stade, et tout en conservant toujours la metformine - sauf apparition d'une contre-indication, trois options sont possibles :
 - l'ajout d'un autre anti-hyperglycémiant oral (iSGLT2 ou iDPP4 plutôt que SU), cette option étant moins efficace sur l'HbA_{1c} que les deux suivantes ;
 - l'ajout d'un AR GLP-1 ou d'un AR GIP/GLP-1* : ce choix sera préféré à celui d'une insulinothérapie intensifiée dans la majorité des cas, en raison d'une efficacité sur l'HbA_{1c} au moins comparable mais avec une plus grande simplicité et une meilleure tolérance (moins d'hypoglycémies, moindre prise de poids, moindre nécessité d'intensifier l'ASG) ;
 - le passage à une insulinothérapie intensifiée : ce choix s'impose en cas de déséquilibre glycémique majeur avec signes d'hypercatabolisme ; on optera alors plus volontiers pour l'ajout d'une ou plusieurs injections pré-prandiales d'un analogue rapide de l'insuline à l'insuline basale plutôt que pour deux ou trois injections quotidiennes d'insuline « premix », car ce dernier schéma est moins flexible pour le patient et généralement pourvoyeur de plus d'hypoglycémies et de prise de poids. L'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable lors de la mise en place d'un schéma d'insulinothérapie intensifiée. Le traitement par pompe à insuline est envisageable dans des cas particuliers, toujours après avis d'un endocrinologue-diabétologue.
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 s'impose chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque** et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice (cf. Avis n° 25, 26, 27).

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

- Lors de l'instauration d'une insuline basale, il est souhaitable de maintenir la metformine, d'arrêter les SU en raison du risque d'hypoglycémie et de considérer l'arrêt ou le maintien des autres anti-hyperglycémiants (iDPP4, iSGLT2, AR GLP-1, AR GIP/GLP-1*) en fonction de leurs effets potentiels dans cette situation (meilleur contrôle glycémique, diminution du risque hypoglycémique, réduction des doses d'insuline et/ou moindre prise de poids).
- Il est recommandé de maintenir un traitement par iSGLT2 ou AR GLP-1 en cas de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque** et/ou de maladie rénale chronique (cf. Avis n° 25, 26, 27) et est conseillé chez les personnes présentant un niveau de risque cardiovasculaire jugé élevé ou très élevé (cf. Avis n° 9), en optant alors pour une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.
- Le maintien d'un AR GLP-1 ou d'un AR GIP/GLP-1* est souhaitable chez les patients en situation d'obésité, surtout si une perte de poids significative a été obtenue après l'introduction de ces traitements (cf. Avis n° 20).
- L'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable en cas de difficultés.

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

Fig 4. Echec de bithérapie par metformine et insuline basale

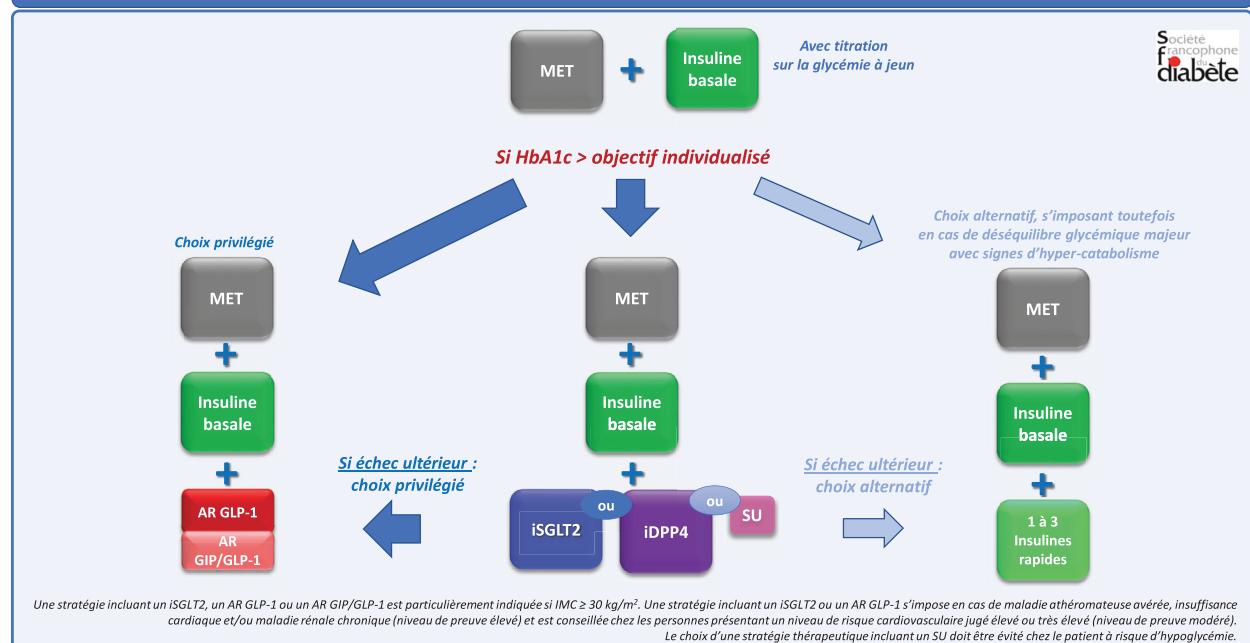


FIGURE 4

Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie « metformine à dose maximale tolérée + insuline basale bien titrée »

- Le choix d'une stratégie incluant un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1* est particulièrement indiqué chez les patients en situation d'obésité (cf. Avis n° 20).

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

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

débutant à faibles doses pour limiter le risque d'hypoglycémie, voire un inhibiteur des alpha-glucosidases (cf. tableau III pour avantages et inconvénients).

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous cette monothérapie initiale, on pourra proposer différentes combinaisons avec les molécules citées ci-dessus (à l'exception des associations iDPP4 + AR GLP-1 et SU + glinide, sans objet en raison d'un mécanisme d'action redondant).
- En cas d'échec, il faudra recourir à une insulinothérapie (cf. Avis n° 15, 16, 17).

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

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

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

- En cas de contre-indication ou d'intolérance digestive avérée à la metformine (persistance de troubles digestifs en dépit d'une augmentation progressive de la posologie, avec doses fractionnées en deux ou trois prises au cours ou à la fin du repas), un iDPP4, un iSGLT2 ou un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1* constituent les options préférentielles. Dans une moindre mesure, on pourra aussi proposer un SU ou un glinide, en

Stratégies thérapeutiques chez le patient en situation d'obésité

Avis n° 20 - Patient en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) : stratégies non chirurgicales (figure 5)

- Chez le patient vivant avec un DT2 et en situation d'obésité, l'obtention d'une perte de poids significative (au moins 5 % du

poids initial) est un objectif essentiel permettant le plus souvent d'améliorer l'équilibre glycémique et les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie) et d'améliorer les comorbidités souvent associées comme le syndrome d'apnées du sommeil et la stéatose/stéato-hépatite non alcoolique.

- Les modifications thérapeutiques du mode de vie (alimentation équilibrée, idéalement de type méditerranéen, modérément hypocalorique si cela est nécessaire ; activité physique adaptée régulière ; lutte contre la sédentarité ; maintien d'une bonne qualité de sommeil), parfois accompagnées d'un soutien psychologique, constituent le socle de la prise en charge globale de l'obésité chez ces patients.
- Chez le patient vivant avec un DT2 présentant un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, après la metformine, on privilégiera les classes médicamenteuses capables d'induire une perte de poids significative, soit, par ordre croissant d'efficacité, iSGLT2, AR GLP-1 et AR GIP/GLP-1*. Les iSGLT2 font perdre entre 2 et 4 kg en moyenne, surtout au début du traitement. La perte de poids est généralement plus importante avec les AR GLP-1 (2 à 5 kg en moyenne, voire plus chez les bons répondeurs et avec certaines molécules) - les produits les plus efficaces sur la perte de poids étant le sémaglutide 1 mg/semaine (et 2 mg/semaine, dosage non commercialisé à ce jour en France) et le dulaglutide 4,5 mg/semaine - et surtout les AR GIP/GLP-1* (perte de poids dose-dépendante de 6 à 12 kg en moyenne, voire plus chez les bons répondeurs).
- Lorsque le taux d'HbA_{1c} est éloigné de l'objectif individualisé (au-delà de 1 % de la cible), le choix se portera plus volontiers vers un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1* compte tenu de la supériorité de ces deux classes thérapeutiques (par ordre croissant de puissance) sur l'équilibre glycémique versus iSGLT2.
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 s'impose chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque** et/ou une maladie rénale chronique (cf. Avis n° 25, 26, 27) et est conseillé chez les personnes présentant un niveau de risque cardiovasculaire jugé élevé ou très élevé (cf. Avis n° 9), en optant alors pour une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice.

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

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

Avis n° 20 bis - Patient en situation d'obésité (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) : stratégies chirurgicales (figure 5)

- La chirurgie bariatrique constitue, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2009, une option thérapeutique à considérer, en l'absence de contre-indication, chez les patients en situation d'obésité avec un IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (obésité de grade 3) ou avec un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (obésité de grade 2) associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée par la chirurgie, notamment le DT2 (*recommandations en cours d'actualisation*).
- Chez le patient vivant avec un DT2 et en situation d'obésité, les méta-analyses démontrent un bénéfice significatif de la chirurgie bariatrique (*sleeve gastrectomy, by-pass gastrique...*) par comparaison à une prise en charge médicale en termes de taux de rémission du DT2 à 24 et 36 mois (cinq études randomisées). Le terme « chirurgie métabolique » désigne le traitement chirurgical du DT2, c'est-à-dire ayant pour objectif principal la rémission - au moins transitoire - du diabète.
- Concernant les patients vivant avec un DT2 en situation d'obésité de grade 1 (IMC 30,0-34,9 kg/m²), la HAS a publié en octobre 2022 un rapport d'évaluation intitulé « Chirurgie métabolique : traitement chirurgical du diabète de type 2 » et propose la chirurgie métabolique « aux patients porteurs d'un diabète de type 2 qui présentent une obésité de grade 1 lorsque les objectifs glycémiques individualisés ne sont pas atteints, malgré une prise en charge médicale notamment diabétologique et nutritionnelle, incluant aussi une activité physique adaptée, bien conduite, selon les recommandations de bonne pratique actuelles, pendant au moins 12 mois, la décision est prise avec le patient et après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire avec un diabétologue ». Aucune étude randomisée dédiée à ces patients n'ayant été réalisée à ce jour, cet avis repose sur l'analyse en sous-groupes des cinq études citées plus haut et qui ne concerne que 80 personnes. Par conséquent, ni le bénéfice sur les complications micro- et macrovasculaires, ni les risques à moyen et long terme de la chirurgie métabolique n'ont été analysés chez les sujets avec obésité de grade 1.
- La SFD considère que, au vu du manque de données dans la littérature chez les personnes vivant avec un DT2 et une obésité de grade 1, la chirurgie métabolique peut être discutée au cas par cas après échec d'une prise en charge médicale bien conduite, notamment diabétologique et nutritionnelle pendant

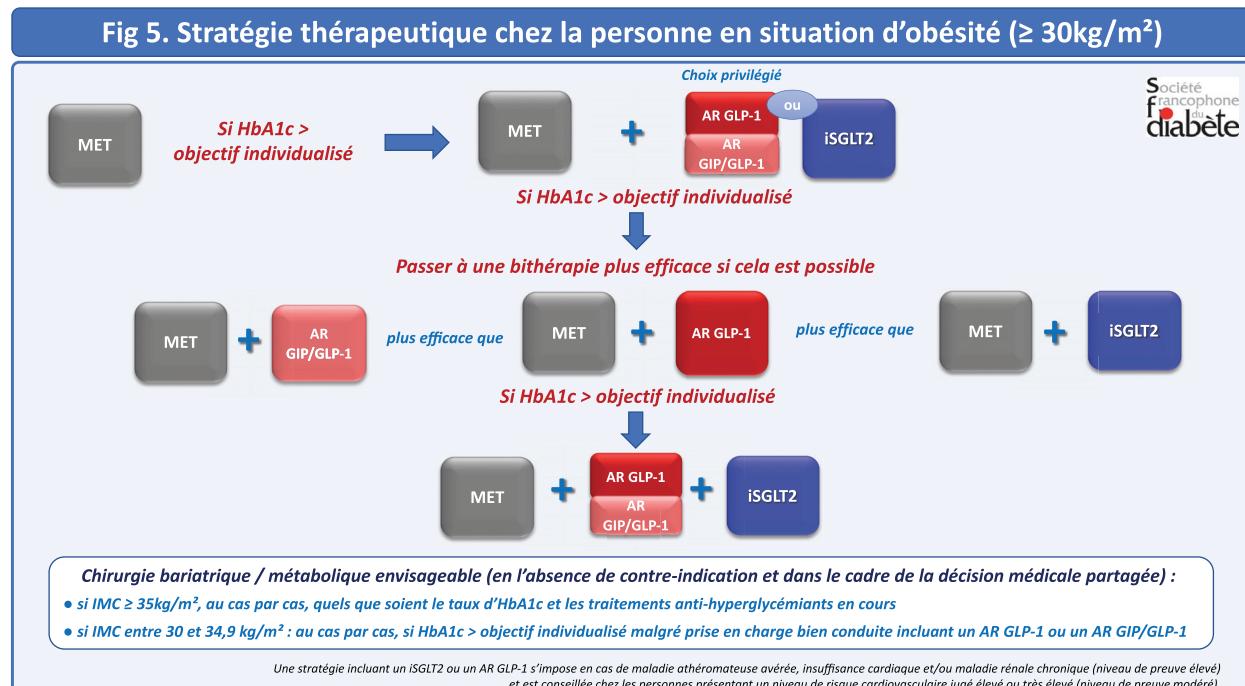


FIGURE 5

Stratégie thérapeutique si $\text{HbA1c} > \text{objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation d'obésité}$

au moins 12 mois, et nécessite impérativement un avis diabétologique préalable. Il sera notamment important de proposer, si cela n'a pas été fait, une optimisation thérapeutique incluant un AR GLP-1 ou un AR GIP/GLP-1* avant d'envisager une chirurgie métabolique compte tenu des bénéfices de ces classes pharmacologiques sur le poids. En outre, en l'absence d'étude dédiée pour ce degré d'obésité, les patients devront être rigoureusement informés des bénéfices potentiels et des risques inhérents connus pour tout type de chirurgie bariatrique, en particulier la possibilité de non rémission du diabète.

- Dans tous les cas, l'approche chirurgicale ne doit être considérée qu'après évaluation préalable bien codifiée et décision multidisciplinaire, impliquant le patient dûment informé, dans le cadre de la décision médicale partagée. Elle ne doit être réalisée que dans des centres ayant l'expertise nécessaire et requiert une surveillance post-opératoire régulière pour ajuster le traitement du diabète par l'endocrinologue-diabétologue référent, éviter la survenue d'éventuelles carences nutritionnelles et dépister d'éventuels troubles des conduites alimentaires. Il est important de souligner que la chirurgie de

l'obésité peut nécessiter une supplémentation vitaminique à vie, non prise en charge par la sécurité sociale.

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

Avis n° 20 ter - Patient en situation d'obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) : prise en charge du diabète en péri- et post-opératoire de chirurgie bariatrique/ métabolique

- Pour plus de détails, le lecteur pourra se référer au référentiel du groupe DIAMS (*Diabetes and Metabolic Surgery*) sous l'égide de la SFD et de la SO.FF.CO.MM (Société Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques) mis en ligne en 2019 et intitulé « Gestion périopératoire du diabète de type 2 lors de la chirurgie bariatrique : recommandations pratiques ». https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/2019_robert_et_al_reco_soffco_sfd_.pdf.

- Comme avant toute chirurgie majeure, et afin de limiter le risque d'acidose lactique, la metformine sera interrompue la veille au soir de l'intervention et pourra être reprise 3 jours après si l'alimentation orale est suffisante et après vérification de la fonction rénale.
- Un régime hypocalorique sévère, le plus souvent exclusivement lacté, est parfois prescrit - sans réel niveau de preuve - dans les semaines précédant une chirurgie bariatrique/métabolique dans l'optique de réduire le volume hépatique et faciliter l'acte chirurgical : dans ce cas, il est alors préférable d'interrompre les iSGLT2 pour limiter le risque d'acidocétose « euglycémique ». L'interruption des iSGLT2 3 jours avant une anesthésie générale est systématiquement recommandée pour la même raison ; ces traitements pourront être repris si nécessaire une fois la période critique passée et la situation stabilisée, notamment sur le plan des apports hydriques et alimentaires.
- Il ne faut pas opérer un patient présentant un déséquilibre glycémique important ($\text{HbA}_{1c} > 9\%$ ou 75 mmol/mol) et ce travail d'optimisation de l'équilibre glycémique dans la période préopératoire doit être dévolu à l'endocrinologue-diabétologue référent. En outre, une hyperglycémie marquée le jour de la chirurgie expose à une forte majoration du risque infectieux et prédit la non-rémission du diabète. Il est alors souvent nécessaire d'avoir recours à un schéma d'insulinothérapie intensive (basal-bolus ou pompe) dans la période pré-opératoire avant de prendre le relais par une insulinothérapie intraveineuse au bloc.
- Le traitement anti-hyperglycémiant doit souvent être allégé et parfois supprimé dans les suites immédiates d'une chirurgie métabolique, quitte à le reprendre secondairement en fonction de l'évolution des glycémies. Dès l'opération, il est recommandé d'arrêter les SU et les glinides pour éviter les hypoglycémies ; pour les mêmes raisons, les doses d'insuline doivent être réduites, tout en renforçant l'auto-surveillance glycémique pour ajuster la posologie au mieux. Cependant, une réduction trop drastique (voire un arrêt) de l'insuline avec reprise des iSGLT2 peut favoriser une acidocétose « euglycémique ».
- En cas de rémission du DT2 post-chirurgie, une surveillance glycémique régulière reste conseillée. Aucun médicament n'a prouvé être capable de prolonger une telle rémission, mais la poursuite de la metformine mérite sans doute d'être considérée. En cas de persistance du DT2 ou de sa réapparition après une rémission transitoire, généralement en cas de reprise de poids, la stratégie repose sur les recommandations classiques du traitement du DT2, en privilégiant les médicaments qui ne font pas prendre de poids et qui, si possible, en font perdre, en particulier les AR GLP-1 ou les AR GIP/GLP-1*.

- Au vu du nombre croissant de patients vivant avec un DT2 bénéficiant d'une chirurgie métabolique, des études spécifiquement consacrées au traitement du DT2 après une telle intervention doivent être réalisées pour pouvoir s'appuyer sur un niveau de preuves plus élevé et ainsi renforcer le niveau des recommandations.

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

Populations particulières

A. Patient âgé de plus de 75 ans

Avis n° 21 - Patient âgé de plus de 75 ans : objectifs glycémiques (tableaux I et II)

- La qualité de l'équilibre glycémique ne doit pas être négligée chez les personnes âgées.
- Une évaluation gérontologique soigneuse doit être réalisée, prenant en compte différents paramètres : degré d'autonomie, conditions de vie, état cognitif, fonction rénale, comorbidités, état nutritionnel, espérance de vie... .
- Une attitude thérapeutique trop intensive chez des sujets âgés « fragiles » et trop peu exigeante chez les patients âgés « en bonne santé » sont les deux écueils à éviter. Les résultats de l'étude française GERODIAB montrent que la mortalité à 5 ans augmente régulièrement en fonction des niveaux moyens de l' HbA_{1c} .
- En revanche, il est essentiel de limiter le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère. Ce risque hypoglycémique existe sous SU, glinide et insuline ; il est plus important, avec ces médicaments, lorsque le taux d' HbA_{1c} est $< 7\%$ (53 mmol/mol), mais persiste lorsque le taux d' HbA_{1c} est plus élevé.
- Les personnes âgées dites « en bonne santé » (c'est-à-dire bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante) peuvent bénéficier des mêmes cibles que les sujets plus jeunes, soit une $\text{HbA}_{1c} \leq 7\%$ (53 mmol/mol), en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide ou insuline.
- Pour les personnes âgées dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée », on proposera une cible d' $\text{HbA}_{1c} \leq 8\%$ (69 mmol/mol), en restant au-dessus de

7 % (53 mmol/mol) en cas de traitement par SU*, glinide* ou insuline pour limiter le risque d'hypoglycémie.

- Pour les personnes âgées dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social, la priorité est d'éviter les complications aigües de l'hyperglycémie majeure (déshydratation, coma hyperosmolaire), les complications infectieuses et les hypoglycémies : des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/L et/ou une HbA_{1c} < 9 % (75 mmol/mol) sont recommandées, en restant au-dessus de 7,5 % (58 mmol/mol) et 1,40 g/L pour les glycémies capillaires préprandiales en cas de traitement par SU*, glinide* ou insuline.

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

d'hypoglycémie et des conséquences délétères de l'hypoglycémie, altération des fonctions rénale et cardiaque...

- D'une manière générale, les traitements en cours peuvent être maintenus sous réserve de l'absence d'apparition d'une contre-indication ou de comorbidités imposant leur arrêt. Une réévaluation régulière de ces traitements et de leur posologie devra être assurée, en tenant compte de l'évolution de la situation (diminution du DFG, dénutrition, troubles cognitifs, dépendance...). Dans tous les cas, les régimes restrictifs doivent être évités et une activité physique adaptée sera conseillée, notamment pour prévenir la sarcopénie.
- Chez les patients âgés « en bonne santé » (c'est-à-dire bien intégrés socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante) sans complication cardiaque ou rénale, les options thérapeutiques sont identiques à celles des sujets plus jeunes - à l'exception des AR GIP/GLP-1* pour lesquels l'expérience est encore très limitée après 75 ans - dans le cadre de la décision médicale partagée, prenant en compte les souhaits de la personne et après une information détaillée des avantages et inconvénients de chaque classe. Une vigilance particulière est nécessaire vis-à-vis du risque d'hypoglycémie et il est donc préférable de limiter autant que possible l'utilisation des SU et des glinides.

Avis n° 22 - Patient âgé de plus de 75 ans : stratégie thérapeutique (figure 6)

- Plusieurs caractéristiques doivent être prises en compte dans la prise en charge du DT2 des personnes âgées : troubles cognitifs, sarcopénie, dénutrition, polymédication, risque élevé

Fig 6. Stratégie thérapeutique chez la personne âgée

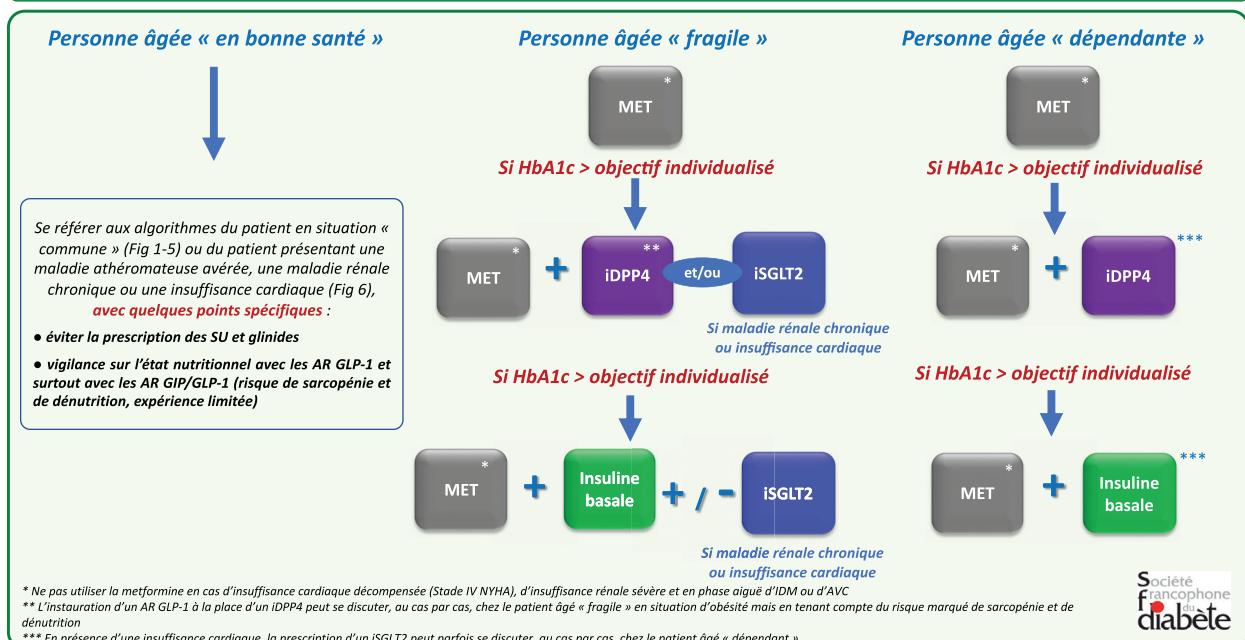


FIGURE 6

Stratégie thérapeutique chez la personne âgée de plus de 75 ans

- Les patients âgés « en bonne santé », mais présentant une athéromatose avérée, doivent bénéficier de la prescription soit d'un iSGLT2 soit d'un AR GLP-1, quel que soit le niveau de l'HbA_{1c} (cf. Avis n° 27), en surveillant la tolérance et l'état nutritionnel en particulier avec la classe des AR GLP-1 car la perte de poids n'est pas toujours souhaitable chez les personnes âgées (risque de sarcopénie et de dénutrition).
- Les patients âgés « en bonne santé », mais présentant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique, doivent bénéficier de la prescription d'un iSGLT2, quel que soit le niveau de l'HbA_{1c}, en raison de la protection rénale et cardiaque démontrée avec cette classe dans cette situation. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux iSGLT2, le recours aux AR GLP-1 est conseillé** à condition que l'HbA_{1c} se situe au-delà des objectifs, (cf. Avis n° 25, 26) en surveillant la tolérance et l'état nutritionnel car la perte de poids n'est pas toujours souhaitable chez les personnes âgées (risque de sarcopénie et de dénutrition).
- Chez les patients âgés « fragiles », l'association de la metformine - si la fonction rénale le permet, cf. Avis n° 24 - et d'un iDPP4 peut être privilégiée en raison de l'excellente tolérance de cette bithérapie, notamment vis-à-vis du risque d'hypoglycémie. En cas d'insuffisance de ce traitement, le recours à une insulinothérapie basale, de préférence avec une injection quotidienne d'un analogue lent de l'insuline, est préconisé. S'il existe une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique, la prescription d'un iSGLT2 peut être envisagée, dans un but de protection cardio-rénale plutôt que dans celui d'améliorer la glycémie et, le cas échéant, en concertation avec le cardiologue et/ou le néphrologue. L'instauration d'un AR GLP-1 peut parfois se discuter, au cas par cas, chez le patient âgé « fragile » en situation d'obésité, mais en tenant compte d'un risque majoré de sarcopénie et de dénutrition.
- Chez les patients âgés « dépendants et/ou à la santé très altérée », les SU, les glinides et les AR GLP-1 doivent être évités au profit des iDPP4 en association avec la metformine si celle-ci n'est pas contre-indiquée et en veillant à adapter la posologie en fonction du niveau de DFG. Chez ces patients, le recours à une insulinothérapie est souvent de mise, avec recours à une injection quotidienne d'un analogue lent de l'insuline et, si nécessaire, à des injections préprandiales d'un analogue rapide de l'insuline, permettant d'assurer le confort de la personne en évitant la prise de multiples médicaments, avec une vigilance accrue sur le risque d'hypoglycémie et en ayant recours à une surveillance de la glycémie capillaire ou par mesure continue du glucose interstitiel. S'il existe une insuffisance cardiaque, l'ajout d'un iSGLT2 peut se discuter, au cas par cas, généralement en concertation avec le cardiologue.

- Lorsque les autres traitements anti-hyperglycémiants 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 ou du glucose interstitiel.
- Un âge supérieur à 75 ans ne doit pas faire négliger la prise en charge indispensable des autres facteurs de risque cardiovasculaire, comme le tabac, l'hypertension artérielle et le LDL cholestérol, ainsi que la nécessité d'obtenir une couverture vaccinale optimale.

*Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

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

B. Patient présentant une maladie rénale chronique/insuffisance rénale chronique

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

- Chez les patients vivant avec un DT2 et présentant une IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²), on visera une HbA_{1c} cible ≤ 7 % (53 mmol/mol), en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide ou insuline.
- Chez les patients vivant avec un DT2 et présentant une IRC sévère (DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73 m²) ou terminale (DFG < 15 mL/min/1,73m²), on visera une HbA_{1c} cible ≤ 8 % (64 mmol/mol), avec une limite inférieure de 7 % (53 mmol/mol) en cas de traitement par glinide ou insuline (SU contre-indiqués), pour minimiser le risque hypoglycémique.
- Une coordination entre médecin généraliste, endocrinologue-diabétologue et néphrologue est recommandée, en particulier chez les patients avec un DFG < 45 mL/min/1,73 m² et/ou chez ceux qui présentent une dégradation rapide du DFG.

Avis n° 24 - Insuffisance rénale chronique (IRC) : gestion des anti-hyperglycémiants (figure 7)

- Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73m²), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec

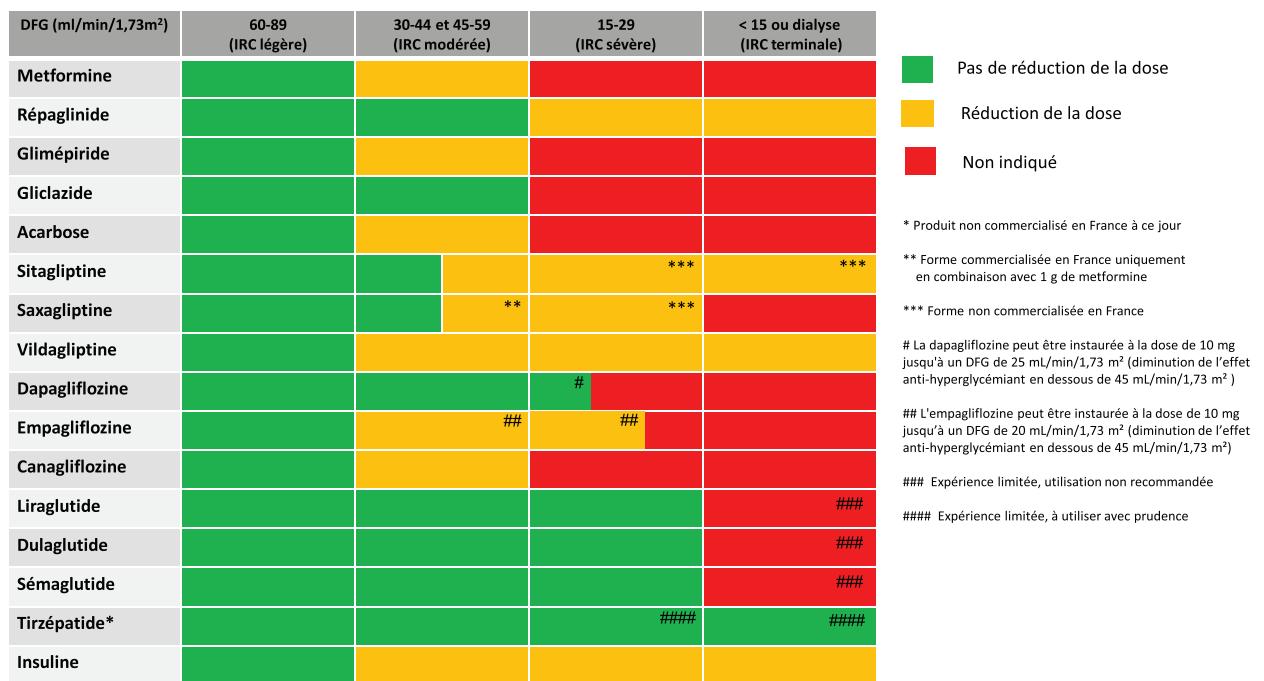


FIGURE 7
Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiants

précaution car il existe un risque accru d'effets secondaires, notamment en ce qui concerne les hypoglycémies sous SU ou insuline. La posologie de ces traitements sera adaptée, tout comme celle d'autres agents anti-hyperglycémiants comme la metformine (dose maximale 2 g/j pour un DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m², 1 g/j pour un DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73m²), la vildagliptine (dose maximale 50 mg/j si clairance de la créatinine < 50 mL/min/1,73 m²), la sitagliptine (dose maximale 50 mg/j si DFG < 45 mL/min/1,73 m²) et la saxagliptine (dose maximale 2,5 mg* si DFG < 45 mL/min/1,73 m²). Concernant les iSGLT2, leur efficacité anti-hyperglycémante est réduite lorsque le DFG est < 45 mL/min/1,73 m² et devient très faible lorsque le DFG est < 30 mL/min/1,73 m²; toutefois, les études réalisées avec les iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque ou la maladie rénale chronique à visée de protection d'organes ont inclus des patients avec un DFG allant jusqu'à 30 mL/min/1,73 m² pour la canagliflozine, 25 mL/min/1,73 m² pour la dapagliflozine et jusqu'à 20 mL/min/1,73 m² pour l'empagliflozine (cf. Avis n° 25, 26).

- Au stade d'IRC sévère (DFG 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la metformine doit être arrêtée et seuls l'insuline, le répaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements), le liraglutide, le sémaglutide, le dulaglutide, le tirzépatide**

(utilisation prudente car expérience limitée) et la vildagliptine à la dose de 50 mg/jour peuvent être utilisés. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique, la dapagliflozine peut être initiée si le DFG se situe entre 25 et 29 mL/min/1,73 m² et l'empagliflozine (à la dose de 10 mg/jour) peut être initiée si le DFG se situe entre 20 et 29 mL/min/1,73 m².

- Au stade d'IRC terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m²), parmi les molécules commercialisées en France, seuls l'insuline, le répaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements) et la vildagliptine à la dose de 50 mg/jour peuvent être utilisés. Chez ces patients, il est conseillé de ne pas interrompre le traitement par iSGLT2 initié précédemment dans un but de néphro- et/ou de cardioprotection jusqu'au stade de la dialyse ou de la transplantation. L'expérience des AR GLP-1 et des AR GIP/GLP-1** au stade d'IRC terminale est très limitée et leur utilisation n'est actuellement pas recommandée (AR GLP-1) ou nécessite de la prudence (AR GIP/GLP-1**).

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

** Produit non commercialisé en France à ce jour.

Fig 8. Maladie athéromateuse avérée, maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque

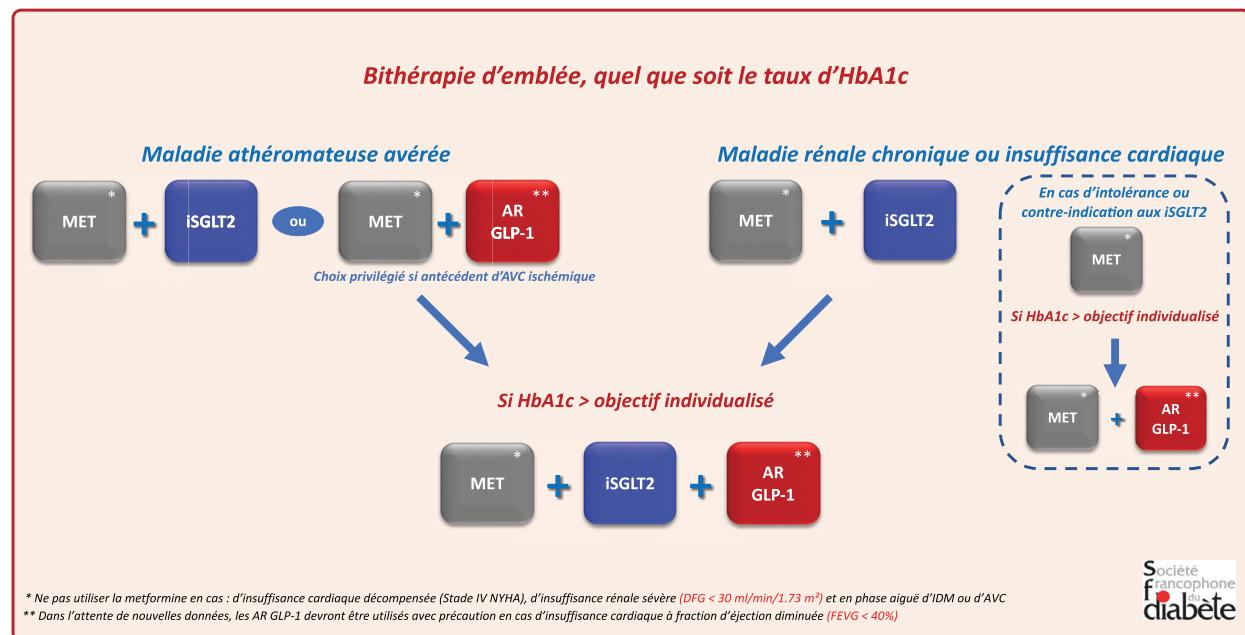


FIGURE 8

Stratégie thérapeutique en cas maladie athéromateuse avérée et/ou d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique

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

- Chez les patients vivant avec un DT2 présentant une maladie rénale chronique, définie, indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, d'une baisse du DFG estimé au-dessous de 60 mL/min/1,73 m² et/ou de la présence d'un RAC (rapport albuminurie/créatininurie) $\geq 30 \text{ mg/g}$ ou 3 mg/mmol :
 - la metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications (notamment DFG < 30 mL/min/1,73 m²) ;
 - il faudra associer à la metformine un iSGLT2 et ce, quel que soit le taux d'HbA_{1c}. La canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine ont montré un effet néphroprotecteur chez des patients à risque cardiovasculaire élevé/très élevé et dans des essais menés chez des patients vivant ou non avec un DT2 présentant une maladie rénale chronique avérée déjà traités par un bloqueur du système rénine-angiotensine avec un DFG allant jusqu'à 30, 25 et 20 mL/min/1,73 m² et des doses de 100 mg/j, 10 mg/j et 10 mg/j, respectivement.

- Les iSGLT2 ralentissent le déclin du DFG par rapport au placebo, après une diminution initiale et transitoire du DFG plus ample que sous placebo, en moyenne de l'ordre de 2 à 4 mL/min/1,73 m² par rapport à sa valeur initiale mais pouvant parfois être plus importante. Ainsi, il est recommandé de contrôler le DFG un mois après l'introduction d'un iSGLT2 si le DFG initial est < 45 mL/min/1,73 m², chez les personnes âgées ou fragiles, en cas de symptômes de déplétion volémique, si la pression artérielle est inférieure à 120/70 mm Hg, et en cas d'association à de fortes doses de diurétiques (de l'anse notamment) ou d'ajout concomitant ou rapproché d'autres traitements pouvant avoir un effet sur le DFG (IEC, ARA2, spironolactone, éplerénone, sacubitril-valsartan...). Devant une diminution du DFG de plus de 30 %, il est nécessaire d'évaluer cliniquement le patient, de reconstruire rapidement la fonction rénale, de réduire ou d'arrêter si possible la dose des diurétiques de l'anse, de vérifier l'absence de troubles digestifs pouvant aggraver ce problème et le corriger le cas échéant mais de n'arrêter l'iSGLT2 qu'en dernière extrémité (consensus 2023 SFD, Société Française de Cardiologie, Collège National des Cardiologues Français et Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation*).

- En cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux iSGLT2, et lorsque l'objectif individualisé d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine, on pourra proposer un AR GLP-1 ayant démontré un effet favorable sur l'excrétion urinaire d'albumine comme le liraglutide, le dulaglutide ou le sémaglutide ; dans les études de sécurité cardiovasculaire chez des patients à risque cardiovasculaire élevé/très élevé, ces molécules ont montré qu'elles réduisaient le risque d'apparition d'une macroalbuminurie mais, à la différence des iSGLT2, n'ont pas montré, à ce jour, de bénéfice vis-à-vis d'événements rénaux plus forts (altération significative de la fonction rénale, apparition d'une IRC terminale ou mort rénale).
- Chez les patients recevant un iSGLT2 dans le cadre de l'indication thérapeutique spécifique de certaines molécules (dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine) dans la maladie rénale chronique, l'association d'un AR GLP-1 peut être envisagée dans le but d'optimiser le contrôle glycémique, voire de réduire de façon additionnelle l'albuminurie. L'existence d'un bénéfice supplémentaire d'une telle association en termes de protection cardiovasculaire ou rénale n'est cependant soutenue, à ce jour, que par des preuves de niveau faible à modéré.
- Si l'objectif individualisé d'HbA1c n'est pas atteint après la prescription d'un iSGLT2 et/ou d'un AR GLP-1, il sera indispensable d'améliorer l'équilibre glycémique du patient et donc d'intensifier sa prise en charge (modifications thérapeutiques du mode de vie, traitements médicamenteux), principalement pour prévenir la survenue ou l'aggravation de complications microvasculaires. Cependant, une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie, surtout d'hypoglycémie sévère, et, de ce fait, les SU et les glinides ne seront pas privilégiés.
- Dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un iSGLT2 ou un AR GLP-1, leur maintien est recommandé (cf. Avis n° 17).
- Une coordination entre médecin généraliste, endocrinologue-diabétologue et néphrologue est recommandée.

* Dievert F, et al. Nephrol Ther 2023 ; 19 :251-7. doi : 10.1684/ndt.2023.25.

C. Patient présentant une insuffisance cardiaque

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

- Chez les patients vivant avec un DT2 présentant une insuffisance cardiaque :

- la metformine reste indiquée en première intention s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque stable sans IRC sévère associée ($DFG \geq 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$), mais doit être évitée en cas d'insuffisance cardiaque instable et/ou nécessitant une hospitalisation ;
- il faudra associer à la metformine un iSGLT2 et ce, quel que soit le taux d'HbA1c. Tous les iSGLT2 ont montré un bénéfice sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez des patients à risque cardiovasculaire élevé/très élevé tandis que la dapagliflozine 10 mg/j et l'empagliflozine 10 mg/j ont montré un effet cardioprotecteur dans des études menées chez des patients (vivant ou non avec un DT2) présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche réduite ou préservée.
- En cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux iSGLT2, et lorsque l'objectif individualisé d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine, les AR GLP-1 seront privilégiés car une méta-analyse des essais de sécurité cardiovasculaire menés avec l'ensemble des AR GLP-1 chez des patients à risque cardiovasculaire élevé/très élevé dont seulement une minorité avec insuffisance cardiaque retrouve un bénéfice modeste, mais significatif, sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Cependant, dans l'attente de nouvelles données, les AR GLP-1 doivent être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche diminuée (< 40 %) en raison de signaux négatifs retrouvés avec le liraglutide dans cette situation.
- Chez les patients recevant un iSGLT2 dans le cadre de l'indication thérapeutique spécifique de certaines molécules (dapagliflozine, empagliflozine) dans l'insuffisance cardiaque, la prescription simultanée d'un AR GLP-1 peut être envisagée pour optimiser le contrôle glycémique et pondéral, mais avec précaution si la fraction d'éjection est inférieure à 40 %, dans l'attente de nouvelles données. L'existence d'un bénéfice supplémentaire d'une telle association en termes de protection cardiovasculaire ou rénale n'est cependant soutenue, à ce jour, que par des preuves de niveau faible à modéré.
- Si l'objectif individualisé d'HbA1c n'est pas atteint après la prescription d'un iSGLT2 et/ou d'un AR GLP-1, il sera indispensable d'améliorer l'équilibre glycémique du patient et donc d'intensifier sa prise en charge (modifications thérapeutiques du mode de vie, traitements médicamenteux), principalement pour prévenir la survenue ou l'aggravation de complications microvasculaires. Cependant, une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie, surtout d'hypoglycémie sévère, et, de ce fait, les SU et les glinides ne seront pas privilégiés.

- Si la stratégie thérapeutique choisie comporte un iDPP4, la sitagliptine doit être privilégiée parmi les produits commercialisés à ce jour en France compte tenu de sa sécurité démontrée vis-à-vis des événements liés à l'insuffisance cardiaque, alors que la saxagliptine doit être évitée du fait de l'augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque observée dans l'étude de sécurité cardiovasculaire réalisée avec cette molécule.
- Dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un iSGLT2 ou un AR GLP-1, leur maintien est recommandé (cf. Avis n° 17).
- Une coordination entre généraliste, endocrinologue-diabétologue et cardiologue est recommandée.

D. Patient présentant une maladie athéromateuse avérée

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

- Chez les patients présentant un DT2 et une maladie athéromateuse avérée, c'est-à-dire avec un antécédent d'événement vasculaire significatif (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...) ou une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50 % sur une coronaire, une carotide ou une artère des membres inférieurs ; angor instable/ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel ; claudication intermittente avec Index de Pression Systolique inférieur à 0,9) :
 - la metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications ;
 - le traitement de seconde ligne sera un iSGLT2 ou un AR GLP-1 ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire, aux doses utilisées dans les études, sous réserve du respect de leurs précautions d'emploi, et ce, quel que soit le taux d'HbA_{1c} ; à ce jour, il s'agit, pour les AR GLP-1 commercialisés du liraglutide 1,8 mg/j et du dulaglutide 1,5 mg/sem, ainsi que du sémaglutide 1 mg/sem mais avec un niveau de preuve moins élevé, et, pour les iSGLT2, de l'empagliflozine 10 ou 25 mg/j, de la canagliflozine 100 ou 300 mg/j et de la dapagliflozine 10 mg/j *. Le choix se portera sur l'une ou l'autre de ces classes, en tenant compte du profil clinique global, des préférences du patient et de la tolérance respective de ces molécules. Le choix se portera de

- façon préférentielle sur un iSGLT2 en cas d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique associée (cf. Avis n° 25, 26) et sur un AR GLP-1 en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique, au regard des méta-analyses des essais de sécurité cardiovasculaire menés avec les produits de cette classe. En présence d'une artériopathie sévère des membres inférieurs, les données sont rassurantes, mais la prudence est requise avant de prescrire un iSGLT2, en particulier lorsqu'il existe un antécédent d'amputation des membres inférieurs en lien avec une lésion ischémique, et il est nécessaire d'en évaluer le rapport bénéfices-risques et d'en discuter dans le cadre de la décision médicale partagée.
- Chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, l'association d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1 peut être envisagée pour optimiser le contrôle glycémique et/ou pondéral, ou dans l'idée d'obtenir un bénéfice supplémentaire sur le plan cardiovasculaire ou rénal. Cependant, l'existence d'un bénéfice supplémentaire d'une telle association sur le risque d'événement cardiovasculaire majeur n'est soutenue que par des preuves de niveau faible à modéré. Chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée traités par AR GLP-1, la prescription simultanée d'un iSGLT2 peut être proposée en cas de maladie rénale chronique ou d'insuffisance cardiaque associée, dans le cadre des indications thérapeutiques spécifiques des molécules de cette classe (dapagliflozine, empagliflozine, canagliflozine).
- S'il apparaît que la prescription d'un AR GLP-1 ou d'un iSGLT2 n'est pas souhaitable (contre-indication, mauvaise tolérance, sujet âgé...), le recours à la sitagliptine est à privilégier car il s'agit du seul autre anti-hyperglycémiant oral commercialisé en France à avoir démontré sa sécurité cardiovasculaire chez les patients vivant avec un DT2 et une maladie athéromateuse avérée, sans majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
- Si l'objectif individualisé d'HbA_{1c} n'est pas atteint après la prescription d'un iSGLT2 et/ou d'un AR GLP-1, il sera indispensable d'améliorer l'équilibre glycémique du patient et donc d'intensifier sa prise en charge (modifications thérapeutiques du mode de vie, traitements médicamenteux), principalement pour prévenir la survenue ou l'aggravation de complications microvasculaires. Cependant, une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie, surtout sévère, notamment en cas d'atteinte cardiovasculaire considérée comme évoluée, et, de ce fait, les SU et les glinides ne seront pas privilégiés.
- Dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un AR GLP-1 RA ou un iSGLT2, leur maintien est recommandé (cf. Avis n° 17).

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

* Produit en France à ce jour.

* Pour la dapagliflozine, le bénéfice ne concerne pas le « MACE-3 » mais un autre critère composite incluant décès cardiovasculaire et hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

F. Patiente enceinte ou envisageant de l'être

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

- Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'intérêt d'un bon contrôle glycémique avant et durant la grossesse afin d'améliorer le pronostic obstétrical. Une cible d'HbA_{1c} inférieure à 6,5 % (47,5 mmol/mol) est recommandée avant d'envisager la grossesse. Durant la grossesse, l'équilibre glycémique doit être évalué par des glycémies capillaires pluriquotidiennes ou par mesure continue du glucose interstitiel dans le cadre d'une insulinothérapie par multi-injections ou par pompe. Des glycémies inférieures à 0,95 g/L à jeun et 1,20 g/L en postprandial à 2 heures et un taux d'HbA_{1c} inférieur à 6,5 % (47,5 mmol/mol) sont recommandés, sous réserve d'être atteints sans hypoglycémie sévère.
- 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, toute femme présentant un DT2 doit être prise en charge avant la conception afin de programmer la grossesse. Dès avant la conception, il est recommandé d'interrompre les traitements anti-hyperglycémiants susceptibles d'exercer une toxicité fœtale (SU, glinides, iDPP4, iSGLT2, AR GLP-1, AR GIP/GLP-1) et de mettre en place un schéma insulinique optimisé afin d'atteindre et de respecter les objectifs glycémiques stricts. Dans le cas d'une grossesse non programmée, la mise sous insulinine doit être la plus précoce possible, en maintenant, jusqu'à celle-ci, uniquement la metformine*. Le schéma optimisé fait souvent appel à des schémas multi-injections comprenant de l'insuline rapide et de l'insuline lente ou intermédiaire**, sans associer d'autres médicaments anti-hyperglycémiants - à l'exception de la metformine qui pourra être éventuellement poursuivie au cas par cas, et toujours après avis d'un endocrinologue-diabétologue. Les besoins nutritionnels de la femme enceinte présentant un diabète sont les mêmes que ceux de la femme enceinte sans diabète.

- Plusieurs sociétés savantes recommandent désormais la metformine comme traitement de deuxième ligne après l'insuline (ADA) - voire de première ligne (NICE) - dans le diabète gestationnel. Pour la SFD, les données actuelles ne permettent pas de proposer à ce jour la metformine dans la prise en charge usuelle du diabète gestationnel, mais cette prescription peut se discuter au cas par cas, par exemple en cas de refus de l'insulinothérapie, et toujours après avis d'un endocrinologue-diabétologue.
- Une coordination étroite entre équipe gynéco-obstétricale, équipe endocrinologique et médecin généraliste est recommandée. Cette prise en charge coordonnée doit débuter avant la conception et peut s'appuyer sur un dispositif de télésurveillance.

* Non foeto-toxique selon les données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).

** Insulines pouvant être utilisées pendant la grossesse : NPH, détémir, glargin U100 et U300, dégludec ; insuline rapide humaine, asparte (ancienne et nouvelle formulation), lispro (ancienne et nouvelle formulation) ; insuline pour laquelle il n'y a pas ou peu d'expérience clinique pendant la grossesse : glulisine.

Partie 6. Place de l'auto-surveillance glycémique

Avis n° 29 - Auto-surveillance glycémique chez le patient vivant avec un DT2

- 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 les modalités et enjeux de cette auto-surveillance : définir les moments, la fréquence, les objectifs glycémiques 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 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 donc pas recommandée de principe. Néanmoins, l'ASG peut constituer un levier important pour accroître la motivation du sujet et l'adhésion thérapeutique. Les bandelettes utilisées pour l'ASG sont remboursées en France à hauteur de 200 par an pour les patients vivant avec un DT2 non traités par insulinine.

- L'ASG est utile :
 - pour évaluer l'effet de modifications thérapeutiques du mode de vie (diététique, activité physique) ou des traitements médicamenteux ;
 - en cas de risque de déséquilibre aigu (infections, corticothérapie, interruption de traitement antidiabétique...) ;
 - pour les patients avec un taux d'HbA_{1c} ≥ 8 % (64 mmol/mol) dans le cadre d'un ajustement thérapeutique dont le passage à l'insuline ;
 - pour les patients dont l'HbA_{1c} n'est pas interprétable (anémie, hémoglobinopathies...).
- L'ASG est recommandée chez les patients vivant avec un DT2 :
 - traités par SU ou glinides afin de prévenir et de détecter d'éventuelles hypoglycémies ;
 - traités par insuline, afin d'adapter les doses d'insuline et de prévenir les hypoglycémies ;
 - pour les patientes enceintes ou envisageant de l'être, afin de vérifier l'obtention d'un parfait contrôle glycémique.
- En France, la mesure continue du glucose interstitiel (FreeStyle Libre 2®, Dexcom ONE®) peut être utilisée chez les patients vivant avec un DT2 traités par insulinothérapie intensifiée (au moins 3 injections d'insuline par jour ou par pompe à insuline, quel que soit le niveau d'HbA_{1c}) ; le FreeStyle Libre 2® peut également être prescrit chez les patients vivant avec un DT2 traités par insulinothérapie non intensifiée (< 3 injections par jour) dont l'équilibre glycémique est insuffisant (HbA_{1c} ≥ 8 % ou 64 mmol/mol). Dans cette dernière situation, la primo prescription peut être réalisée par le médecin généraliste alors qu'elle relève du médecin spécialiste chez le patient traité par un schéma insulinique intensifié. Avant la prescription à long terme, une évaluation de l'utilisation du dispositif après une période d'essai de 1 à 3 mois est recommandée. L'utilisation de la mesure continue du glucose interstitiel est associée à une diminution significative des hypoglycémies et des complications métaboliques aigües. Compte tenu de son coût, le maintien de cette modalité de surveillance doit être réévalué régulièrement.
- La pose temporaire d'un dispositif de mesure continue du glucose interstitiel en aveugle de type « professionnel » ou « holter glycémique » (FreeStyle Libre Pro iQ®), bien que non remboursé chez le patient vivant avec un DT2 non traité par insuline, peut aider à améliorer la prise en charge via l'ajustement des traitements médicamenteux ou le dépistage d'éventuelles hypoglycémies.
- Les iSGLT2 exposent à un risque accru d'acidocétose. Si cet événement indésirable est rare et ne survient généralement que dans des circonstances favorisantes (insulinopénie sévère, période chirurgicale, sepsis, déshydratation, alcool, jeûne, diète

cétogène...), les patients traités par iSGLT2 doivent bénéficier d'une éducation par le prescripteur sur ces circonstances favorisantes et les symptômes d'alerte. La prévention des situations à risque s'appuie sur la surveillance de la cétonémie (et non de la cétonurie). À ce titre, les patients traités par iSGLT2 peuvent bénéficier du remboursement d'un système d'autosurveillance de la cétonémie et de 10 électrodes par an, que l'on pourra proposer en pratique aux patients les plus insulinopéniques, c'est-à-dire avant tout ceux traités par multi-injections d'insuline. Au moment de la prescription, une éducation thérapeutique spécifique doit être assurée par le prescripteur afin de permettre au patient de bien connaître les circonstances favorisantes de l'acidocétose, d'appréhender correctement les signes d'alerte et d'être en mesure, le moment venu, de mettre en œuvre la mesure de cétonémie capillaire et les mesures correctrices sur le plan thérapeutique.

Partie 7. Dimension économique

Avis n° 30 - Dimension économique

- La prise en compte des conséquences économiques collectives dans les recommandations en matière de traitements du DT2 est légitime, particulièrement dans les systèmes de santé dont le financement est en grande partie socialisé. Il apparaît toutefois raisonnable de ne considérer la dimension économique dans le choix des traitements que lorsque ceux-ci présentent un rapport bénéfices/risques au moins équivalent à leurs comparateurs.
- La règle éthique « du juste soin pour le patient au moindre coût pour la collectivité » nécessite à la fois une amélioration de la pertinence des actes et des prescriptions et une recherche d'efficience (ratios différentiels coûts/résultats) dans la mise en œuvre de ces derniers.
- Idéalement, il conviendrait de disposer d'évaluations économiques complètes comparatives rapportant l'ensemble des coûts associés aux traitements à l'ensemble de leurs conséquences (efficacité à court et long terme, effets indésirables, externalités) dans une perspective collective. De telles évaluations sont rarement disponibles dans les pays francophones pour les traitements du DT2. Les résultats obtenus à l'étranger sont difficilement transposables compte-tenu des différences importantes observées selon les pays. On peut toutefois supposer, en France, que si les traitements sont pris en charge, c'est que leur ratio d'efficience a été jugé acceptable par les autorités.

- L'évaluation des coûts des traitements ne devrait pas se limiter aux seuls prix des produits, mais devrait considérer l'ensemble des coûts induits (par exemple : nécessité de renforcement de l'ASG, survenue d'hypoglycémies avec leurs diverses conséquences, recours à un(e) infirmier(ère) à domicile, coûts des effets secondaires...). Des coûts de traitement journalier limités aux seuls coûts des médicaments sont parfois calculés, mais avec des hypothèses variables (de dose, de poids, de répartition entre les présentations des produits) qui s'opposent aux comparaisons directes entre les différentes classes/molécules. Par ailleurs, l'existence d'accords tarifaires entre les laboratoires pharmaceutiques et les payeurs rend les prix des traitements peu transparents.
- Dans ce contexte, la prise en compte par les prescripteurs de la dimension économique dans les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le DT2 se limitera à intégrer dans leurs décisions les deux considérations suivantes :
 - les médicaments génériques et biosimilaires ont, à efficacité équivalente, un prix toujours inférieur ou égal à celui des médicaments princeps correspondant : leur utilisation doit être privilégiée quand leur prix est inférieur aux prix des médicaments princeps correspondant. Par ailleurs, comme indiqué par le Ministère français des Solidarités et de la Santé, le développement de l'utilisation de ces médicaments permet également d'assurer une plus grande diversité d'approvisionnement et de réduire les risques de rupture de stock ;
 - les décisions de prescription des médicaments de la classe des iSGLT2 et encore plus des AR GLP-1, des AR GLP1/GIP* et des analogues de l'insuline de deuxième génération doivent prendre en compte les prix plus élevés de ces traitements au regard des bénéfices qui sont attendus de leur utilisation.
- Il est de la responsabilité des médecins de prendre en compte la situation économique de leurs patients dans les solutions qu'ils proposent comme un élément concourant aux prises de décisions médicales partagées. En ce sens, il est souhaitable de ne pas oublier de considérer dans ces décisions les éventuels restes à charge (dépenses non remboursées) que les patients auront à supporter en fonction de leur situation individuelle.

* Le premier représentant de cette classe est le tirzépatide, non commercialisé en France à ce jour.

Déclaration de liens d'intérêts :

- Bernard Bauduceau déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi.

- Lyse Bordier déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Bayer, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier.
- Patrice Darmon déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, AstraZeneca, Bastide Médical, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, LVL Médical, Menarini, Merck Sharp & Dohme (MSD), Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi.
- Bruno Detournay déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cemka, Cerba expert, Eli-Lilly, IPSOS, Janssen, Lumanity, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Tillotts Pharma.
- Jean-François Gautier déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Gilead, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi.
- Pierre Gourdy déclare avoir reçu des honoraires occasionnels, à titre personnel ou institutionnel, pour des activités d'orateur, de conseiller scientifique ou de recherche clinique, de la part des entreprises Abbott, Abbvie, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gilead, Intercept, LVL Médical, Merck Sharp & Dohme (MSD), Mundipharma, Organon, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier.
- François Jornayvaz déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.
- Emmanuelle Lecomnet-Sokol déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles, à titre ponctuel ou institutionnel de la part des entreprises Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Insulet, LifeScan, Novo Nordisk, Sanofi.
- Alfred Penfornis déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, Amgen, AstraZeneca, Dexcom, Diabeloop, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Insulet, Isis, Medtronic, Medtrum, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Sanofi, Ypsomed.
- Gaëtan Prévost déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Isis, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly.
- André Scheen déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Sanofi.
- Ariane Sultan déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Viatris.
- Tiphaïne Vidal-Trecan déclare avoir reçu des honoraires pour interventions ponctuelles (activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Eli Lilly, Grünenthal, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Roche.

Liens d'intérêt des membres du groupe de relecture au cours des 5 dernières années :

- Fabrizio Andreelli déclare avoir reçu des honoraires versés sur un compte institutionnel de la Fondation pour la Recherche de l'AP-HP pour des interventions ponctuelles (orateur, formation interne, invitations au congrès de la SFD) de la part du laboratoire Eli Lilly.
- Marie Bouly déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles de la part des entreprises Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Urgo.
- Jean Doucet déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (activité de conseil, rédaction de documents pédagogiques, conférence ou colloque) de la part des entreprises Eli Lilly et Novo Nordisk, et des crédits pour une association de recherche clinique de la part des entreprises Merck Serono et Novo Nordisk.

- Bruno Fève déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.
- Serge Halimi déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (conseil, conférences, colloques, déplacements et/ou hébergements à but professionnel) de la part des entreprises AstraZeneca, Bayer Pharma, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.
- Jean-Yves Le Goff déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (conseil, conférences, colloques, déplacements et/ou hébergements à but professionnel) de la part des entreprises Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Sanofi, Takeda, Therascience, Ysonut.
- Laurent Meyer déclare avoir reçu des honoraires pour conseils ou conférences de la part des entreprises Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Sanofi.
- Bastien Roux déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en lien avec ce texte.
- Jean-François Thébaut déclare avoir reçu des honoraires pour une intervention ponctuelle pour le laboratoire Actelion et être intervenu sans honoraire lors de manifestations, congrès ou colloques pour les laboratoires Merck Sharp & Dohme Vaccin, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis.
- Bruno Vergès déclare avoir reçu des honoraires pour expertise ou interventions de la part des laboratoires Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Novo Nordisk, Recordati, Sanofi-Aventis.