

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

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

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

Composition du groupe de travail de la SFD

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

Coordination de la rédaction

Pr Patrice Darmon (Marseille)

Composition du groupe de relecture

Pr Brigitte Dormont, Professeur d'Economie (Paris I)
Pr Jean Doucet, interniste gériatre et diabétologue, Professeur de Thérapeutique (Rouen)
Pr Serge Halimi, endocrinologue-diabétologue, Professeur Emérite de Nutrition (Grenoble)
Pr Anne-Marie Magnier, Professeur de Médecine Générale (Paris VI)
Dr Sylvie Picard, endocrinologue-diabétologue (Dijon)
M. Gérard Raymond, Président de la Fédération Française des Diabétiques
Dr Dominique Simon, docteur en Santé Publique (ICAN, Paris)
Dr Pierre Sérusclat, endocrinologue-diabétologue (Vénissieux)

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

Conflits d'intérêt des membres du groupe de travail

- Bernard Bauduceau déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Vitalaire.
- Lyse Bordier déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Becton Dickinson, Jansen.
- Jacques Bringer déclare avoir participé à des formations organisées par l'industrie pharmaceutique et à des rencontres d'experts avec les laboratoires Lilly France, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi.
- Gérard Chabrier déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) et avoir été pris en charge pour participer à des congrès pour/par les entreprises Eli Lilly, Sanofi, Ipsen, Novartis, Merck-Serono, Novo Nordisk, Pfizer, LVL, Vitalaire, Roche Diagnostic.
- Bernard Charbonnel déclare avoir touché des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences pour les entreprises Astra-Zeneca, Merck-Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Takeda.
- Patrice Darmon déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bastide Médical, LVL Médical.
- Bruno Detournay est employé de CEMKA-EVAL, un bureau d'études fournissant des prestations d'études et de conseils pour l'ensemble des acteurs privés et publics dans le champ de la santé. Il a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences pour les entreprises Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi.
- Pierre Fontaine déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Abbott, Astra-Zeneca, BD, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly.
- André Grimaldi déclare avoir touché des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences pour les entreprises Merck Sharp & Dohme, Abbott, Sanofi, Vitalaire, Eli Lilly, AMGEN.
- Pierre Gourdy déclare avoir reçu des honoraires occasionnels, à titre personnel ou institutionnel, pour des activités d'orateur, de conseiller scientifique ou de recherche clinique, de la part des laboratoires Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer

Ingelheim, Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.

- Bruno Guerci déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Bristol-Myers Squibb, Sanofi, Glaxo Smith Kline, Novartis, Novo Nordisk, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen Pharmaceutica, Intarcia, Metacure, Pfizer, Merck Sharp & Dohme, Roche Diagnostic, Medtronic, Menarini Diagnostic, Abbott, Vitalaire, Dinno Santé, Orkyn.
- Alfred Penfornis déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly.
- Jean-Pierre Riveline déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Abbott, Johnson & Johnson.
- André Scheen déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen Pharmaceutica, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.

Conflits d'intérêt des membres du groupe de relecture

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

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

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

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

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

Sommaire

- A. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro et la macro-angiopathie**
- B. Médecine fondée sur les preuves et décision médicale partagée**
- C. Individualisation des objectifs glycémiques**
- D. Réévaluation de la réponse thérapeutique et règles d'arrêt des traitements**
- E. Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (situation « commune »)**
 - 1. Au moment de la découverte du diabète**
 - 2. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré des modifications thérapeutiques du mode de vie**
 - 3. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée bien observée**
 - 4. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et bithérapie à dose optimale bien observée**
 - a. Après une bithérapie metformine + iDPP4
 - b. Après une bithérapie metformine + sulfamide
 - c. Après une bithérapie metformine + GLP-1 RA
 - 5. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + trithérapie à dose optimale bien observée (hors insuline)**
 - 6. Initiation de l'insulinothérapie basale**
 - 7. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et insuline basale bien titrée et bien observée**
 - 8. En cas d'intolérance avérée ou de contre-indication à la metformine**
- F. Populations particulières**
 - 1. Patient âgé de plus de 75 ans**
 - 2. Patient obèse avec IMC ≥ 35 kg/m²**
 - 3. Patient présentant une insuffisance rénale chronique (IRC)**
 - 4. Patient en prévention cardiovasculaire secondaire**
 - 5. Patient présentant une insuffisance cardiaque**
 - 6. Patiente enceinte ou envisageant de l'être**
- G. Place de l'auto-surveillance glycémique chez le patient diabétique de type 2**
- H. Dimension économique**

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

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

Compte tenu des évolutions majeures survenues ces dernières années dans le domaine du diabète de type 2 (DT2), il est apparu nécessaire à la Société Francophone du Diabète (SFD) de missionner un groupe de travail afin de rédiger une prise de position sur la prise en charge médicamenteuse du DT2, prenant en compte les nouvelles données. L'objectif de cette prise de position est de clarifier une démarche devenue complexe et de personnaliser les parcours thérapeutiques selon les situations cliniques et le rapport bénéfices/risques, sans oublier les aspects pharmaco-économiques de la prise en charge globale. Cette prise de position s'appuie sur les principes bien compris de la médecine fondée sur les preuves (*evidence-based medicine*), prenant en compte ses trois composantes - les preuves scientifiques, l'expertise du clinicien et la préférence des patients - pour la mise en œuvre d'une médecine personnalisée et centrée sur le patient.

Le groupe de travail a fait le choix de ne pas attribuer de grade aux propositions qui seront faites dans ce document car ces propositions sont, dans la majorité des cas, fondées sur des avis d'experts pour ce qui relève des stratégies thérapeutiques.

La SFD s'engage à réactualiser la prise de position sur la prise en charge du DT2 tous les deux ans de manière à pouvoir la faire évoluer au gré des dernières connaissances scientifiques et de l'accessibilité éventuelle à de nouveaux médicaments.

La version longue de cette prise de position (argumentaire, références bibliographiques) est disponible sur le site de la SFD (www.sfdiabete.org).

A. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro et la macroangiopathie

Avis n°1

Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro et la macroangiopathie

La prévention des complications du diabète de type 2 exige une prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque, passant obligatoirement par un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique.

Le bénéfice d'un équilibre glycémique optimal sur les complications micro-vasculaires est largement démontré. Ce bénéfice existe également pour les complications macro-vasculaires (notamment les infarctus du myocarde), mais ne devient significatif qu'après un temps plus prolongé de suivi.

Un critère de substitution est un critère intermédiaire capable de prédire la survenue d'événements cliniques. Au regard de la littérature scientifique disponible, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) peut être considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue des complications micro-vasculaires du diabète, mais pas pour celle des complications macro-vasculaires.

B. 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.

C. Individualisation des objectifs glycémiques

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

L'objectif d'HbA1c doit être individualisé selon le profil du patient et co-décidé avec lui, et peut donc évoluer au fil du temps.

Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7% (53 mmol/mol) est recommandée.

Pour les patients diabétiques de type 2 dont le diabète est nouvellement diagnostiqué ET dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans ET sans antécédent cardiovasculaire, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 6,5% (48 mmol/mol) est recommandée, sous réserve d'être atteinte par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie puis, si cela est insuffisant, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie

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

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

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7%
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5% ¹
	DT2 : - avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) - ou avec des complications macro-vasculaires évoluées - ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8%
Personnes âgées²	Dites « En bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7%
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8%
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9% et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L
Patients avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7%
	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme évoluée ³	≤ 8%
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)⁴	IRC modérée (stades 3A et 3B)	≤ 7%
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5)	≤ 8%
Patientes enceintes ou envisageant de l'être (diabète préexistant à la grossesse)	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5%
	Durant la grossesse	≤ 6,5% et/ou glycémies < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 heures

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

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

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

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

Au moment de réévaluer la réponse thérapeutique, il convient de porter une attention particulière à l'adhésion du patient au traitement et de lutter contre toute inertie médicale, que ce soit pour arrêter un médicament insuffisamment efficace ou, à l'inverse, pour intensifier la stratégie de traitement si besoin.

Les sulfamides, les glinides, les iDPP4 et les GLP-1 RA seront arrêtés si la baisse d'HbA1c est de moins de 0,5% (et que l'HbA1c reste supérieure à l'objectif) 3 à 6 mois après l'initiation du traitement, à condition que la titration ait été adéquate (sulfamides, glinides, certains GLP-1 RA), que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur identifié de déséquilibre glycémique.

Sous sulfamides et sous glinides, une attention particulière devra être portée au risque hypoglycémique et ces agents seront arrêtés en cas d'hypoglycémies répétées ou sévères.















La réévaluation de la réponse thérapeutique et les règles d'arrêt permettent d'éviter un « empilement » thérapeutique systématique au fil des années chez le patient diabétique de type 2.

E. Stratégie thérapeutique dans le DT2 (situation « commune »)

Dans les chapitres suivants, sont abordées différentes situations cliniques dans lesquelles sont présentées les alternatives thérapeutiques possibles, fondées sur les données de la littérature et l'expérience des experts du groupe de travail de la SFD. La prise en compte de la troisième composante de la médecine fondée sur les preuves, les préférences du patient, consiste à présenter les avantages et inconvénients de chacune de ces alternatives thérapeutiques et à en discuter avec le patient. Les cliniciens peuvent s'appuyer, pour ce faire, sur des outils d'aide à la décision tel que le Tableau 2 présenté ci-dessous.

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

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

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

Avis n°5 - Participation et adhésion thérapeutique du patient

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

Tout changement et/ou toute intensification thérapeutique doit être couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement du patient.

1. Au moment de la découverte du diabète

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

Au moment du diagnostic, il est indispensable de proposer des modifications thérapeutiques du mode de vie (changement des habitudes alimentaires, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée) et l'effet de ces mesures doit être évalué au bout de 3 à 6 mois avant de proposer une thérapeutique médicamenteuse - la metformine, sauf

contre-indication ou intolérance vraie - si l'HbA1c reste supérieure à l'objectif.

Si l'on estime, d'un commun accord avec le patient, que les modifications thérapeutiques du mode de vie ne suffiront pas pour atteindre l'objectif d'HbA1c, un traitement médicamenteux - la metformine, sauf contre-indication ou intolérance avérée - peut être proposé d'emblée.

Les changements des habitudes alimentaires et d'activité physique doivent, à chaque fois que possible, donner lieu à un accord avec le patient sur des objectifs spécifiques, réalistes, mesurables, temporellement déterminés.

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

Au moment du diagnostic, on pourra proposer une bithérapie d'emblée en cas de déséquilibre glycémique initial important (HbA1c > 9% ou 75 mmol/mol).

Une insulinothérapie peut être indiquée d'emblée en cas de déséquilibre glycémique majeur (HbA1c > 10% ou 86 mmol/mol), en particulier en présence d'un syndrome polyuro-polydipsique et/ou d'une perte de poids involontaire, et est indispensable en cas d'hyperglycémie majeure avec hyperosmolarité ou en présence de corps cétoniques (cétonurie ou cétonémie positive). Dans ces cas-là, le recours à l'insulinothérapie peut être transitoire et un relais par d'autres médicaments anti-hyperglycémiant peut être envisagé secondairement - sauf dans certaines situations particulières et notamment lorsque ce tableau clinique révèle en fait un diabète de type 1.

2. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie

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

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie, on proposera en première intention un traitement par metformine, à doses progressives jusqu'à la dose maximale tolérée (idéalement entre 2 et 3 g/jour), fractionnée en deux ou trois prises.

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

Avis n°9 – Objectif d'HbA1c non atteint sous metformine (Figure 1)

L'association metformine + iDPP4 doit être préférée à une bithérapie metformine + sulfamide lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine en monothérapie

en raison d'un haut niveau de preuve en faveur des iDPP4 sur l'absence de risque hypoglycémique et la sécurité cardiovasculaire ; en outre, la sitagliptine a démontré une absence de risque vis à vis de l'insuffisance cardiaque chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire (voir Avis n°26). A efficacité égale sur l'HbA1c, il y a un avantage médical à choisir un iDPP4 plutôt qu'un sulfamide.

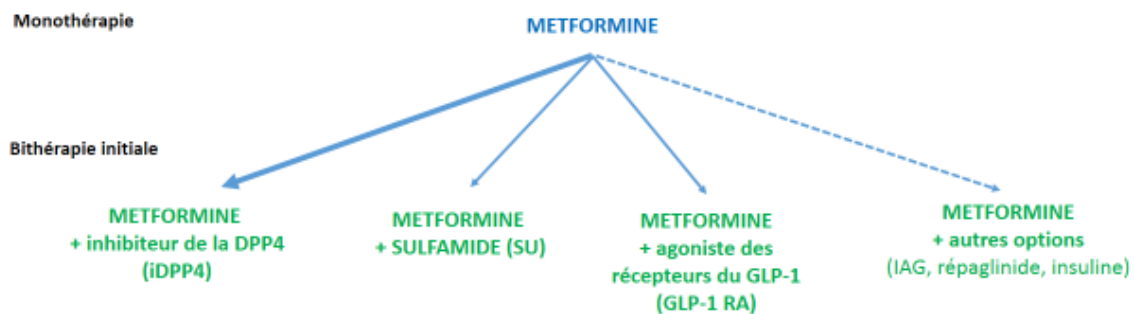
L'association metformine + sulfamide expose à un risque d'hypoglycémie et de prise de poids. Elle est moins onéreuse que la bithérapie metformine + iDPP4 mais elle nécessite une auto-surveillance glycémique. Elle peut être proposée à des patients à faible risque hypoglycémique.

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

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

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

Figure 1. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée



- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
- Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement

- Metformine : dose maximale tolérée

- Bithérapie d'emblée possible : HbA1c > 9%

- Insulinothérapie d'emblée indiquée si HbA1c > 10% et syndrome cardinal/hypercatabolisme/hyperosmolarité ou si cétonurie/cétonémie

- iDPP4 bithérapie préférentielle (absence d'hypoglycémie, neutralité pondérale, sécurité cardiovasculaire, « combos » avec metformine)

- GLP-1 RA envisageable si $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ et/ou prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce cas)

4. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie à dose optimale bien observée

a. Après une bithérapie metformine + iDPP4

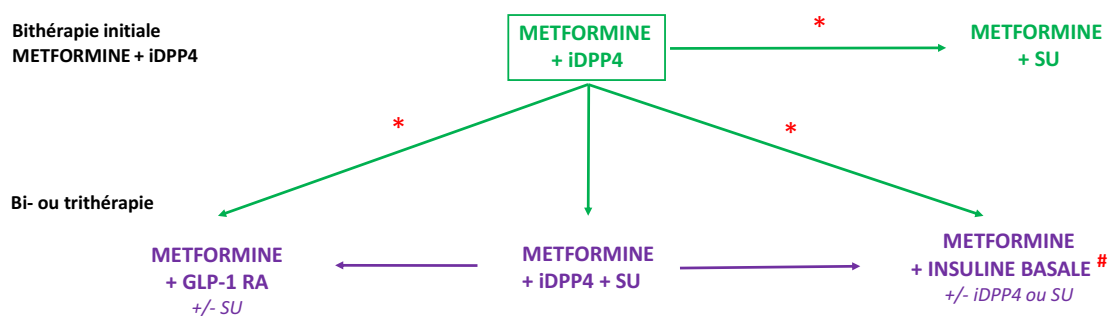
Avis n°10 - Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + iDPP4 (Figure 2)

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

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

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

Figure 2. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + iDPP4 à dose optimale bien observée



- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
- Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement

- * Règle d'arrêt pour les iDPP4 : baisse d'HbA1c < 0,5% et HbA1c > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique)

- # En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline (voir Avis n°16)
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémiantes après initiation de l'insulinothérapie basale (Avis n°17)

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

b. Après une bithérapie metformine + sulfamide

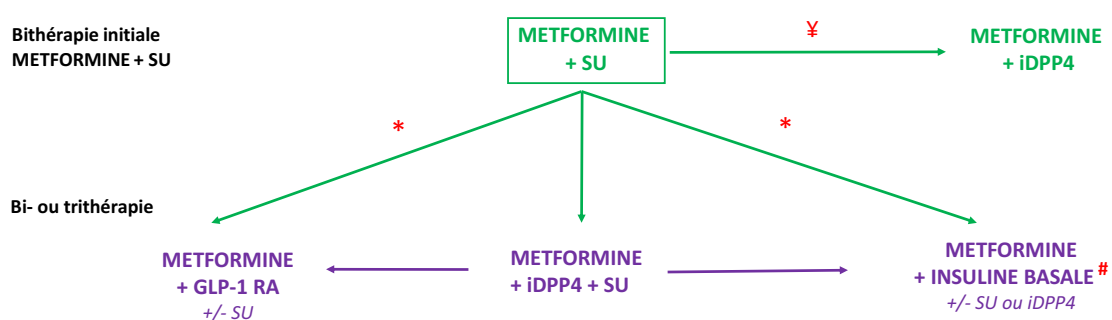
Avis n°11 - Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + sulfamide (Figure 3)

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

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

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

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



- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
- Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement

- * Règle d'arrêt pour les sulfamides : baisse d'HbA1c < 0,5% et HbA1c > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique) OU hypoglycémies répétées ou sévères

- ¥ Alternative possible en cas d'hypoglycémies répétées ou sévères sous sulfamide

- # En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline (voir Avis n°16)
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémiantes après initiation de l'insulinothérapie basale (Avis n°17)

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

c. Après une bithérapie metformine + GLP-1 RA

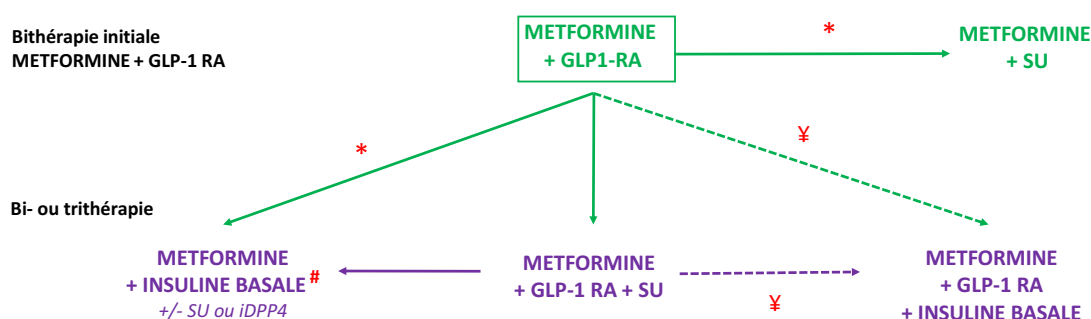
Avis n°12 - Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie metformine + GLP-1 RA (Figure 4)

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

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

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

Figure 4. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + GLP-1 RA à dose optimale bien observée



- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
- Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement

- * Règle d'arrêt pour les GLP-1 RA : baisse d'HbA1c < 0,5% et HbA1c > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique)

- # En cas d'initiation d'une insulinothérapie basale, préférer un analogue basal de l'insuline (voir Avis n°16)
Se référer au chapitre spécifique pour la gestion des autres anti-hyperglycémiantes après initiation de l'insulinothérapie basale (Avis n°17)

- ¥ Conserver le GLP-1 RA en association à l'insuline uniquement s'il a permis de maintenir une perte de poids cliniquement significative ($\geq 5\%$ du poids initial) et/ou chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)

L'association fixe liraglutide + degludec pourra alors être utilisée chez certains patients (remboursement uniquement en relais d'une association libre liraglutide + insuline basale, prescription initiale spécialiste)

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

Avis n°13 - Objectif d'HbA1c non atteint sous trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4 (Figure 2 et Figure 3)

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

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

Avis n°14 - Objectif d'HbA1c non atteint sous trithérapie metformine + GLP-1 RA + sulfamide (Figure 4)

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

6. Initiation d'une insulinothérapie basale

Avis n°15 - Initiation d'une insulinothérapie basale

Lors du passage à l'insuline, il est recommandé de commencer par une injection quotidienne d'insuline basale.

La mise en route d'une insulinothérapie basale nécessite une phase de préparation (co-décision avec le patient), ainsi qu'une éducation thérapeutique du patient (et de son entourage).

On pourra commencer par une injection quotidienne avec de petites doses - par exemple 6 à 10 U par jour, à adapter en fonction du profil clinique du patient. Il faudra mettre en place (ou renforcer) une auto-surveillance glycémique pour l'adaptation des doses d'insuline et la prévention des hypoglycémies. Dans la plupart des cas, pour obtenir une HbA1c < 7% (53 mmol/mol), il faudra viser une glycémie au réveil entre 0,80 g/L et 1,30 g/L et « titrer » l'insuline basale en ce sens (par exemple : adaptation des doses d'insuline tous les 3 jours en fonction des glycémies au réveil, la dose pouvant être augmentée ou réduite de 1 ou 2 U).

L'objectif est d'autonomiser le patient (et/ou son entourage) par une démarche d'éducation thérapeutique. L'intervention d'un(e) infirmier(ère) à domicile peut être parfois nécessaire, transitoirement ou durablement, pour certains patients.

L'initiation de l'insuline basale peut quasiment toujours être proposée en ambulatoire.

Un suivi rapproché devra être proposé pour vérifier la bonne réalisation, l'efficacité et la tolérance de l'insulinothérapie, modifier le protocole d'adaptation des doses si nécessaire et adapter les traitements anti-hyperglycémiant associés.

Le recours à un endocrinologue-diabétologue est souhaitable en cas de difficultés.

Avis n°16 - Choix de l'insuline basale

Lors de l'instauration d'une insuline basale, il est souhaitable de préférer un analogue lent de l'insuline à l'insuline NPH, en raison d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique.

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

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

Avis n°17

Gestion des anti-hyperglycémiant lors de l'instauration d'une insuline basale

Lors de l'instauration d'une insuline basale, il est souhaitable de :

1/ maintenir la metformine ;

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

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

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

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

7. Si HbA1c > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + insuline basale bien titrée et bien observée

Avis n°18 - Objectif d'HbA1c non atteint sous insulinothérapie basale + metformine (Figure 5)

En cas de résultats insuffisants sous insulinothérapie basale + metformine (HbA1c > objectif malgré des glycémies à jeun dans la cible ou HbA1c > objectif et glycémie à jeun au-dessus de la cible malgré de fortes doses d'insuline basale), l'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable.

A ce stade, l'ajout d'un autre traitement oral à l'insuline basale est une possibilité, mais elle est moins efficace que l'ajout d'un traitement injectable en termes de baisse d'HbA1c. Si cette option est choisie, il convient de privilégier l'ajout d'un iDPP4 plutôt que l'ajout d'un sulfamide ou du répaglinide pour limiter le risque hypoglycémique.

Les deux autres options possibles sont :

- l'ajout d'un GLP-1 RA

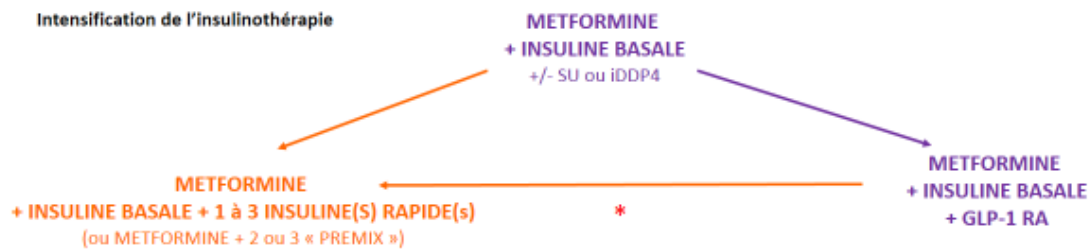
- la mise en œuvre d'une insulinothérapie intensifiée par multi-injections (une ou plusieurs injections pré-prandiales d'un analogue rapide de l'insuline associées à une injection d'insuline basale plutôt que 2 ou 3 injections quotidiennes d'insuline « premix », schéma moins flexible pour le patient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

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

Dans la majorité des cas, l'ajout d'un GLP-1 RA peut être proposé de préférence à une insulinothérapie intensifiée, en raison d'une efficacité au moins comparable, mais avec une plus grande simplicité et une meilleure tolérance (moins d'hypoglycémies, moins de prise de poids). De plus, une situation de prévention cardiovasculaire secondaire constitue un argument en faveur du liraglutide (voir Avis n°26). Le coût élevé de cette association thérapeutique doit amener à une réévaluation régulière de son efficacité et de sa tolérance.

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

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



- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
- Toute intensification thérapeutique doit être co-décidée avec le patient, et couplée à une éducation thérapeutique et à un accompagnement
- Préférer un GLP-1 RA si IMC \geq 30 kg/m² et/ou en prévention cardiovasculaire secondaire (liraglutide dans ce dernier cas)
- Préférer un GLP-1 RA chez les patients qui pourraient avoir des réticences ou des difficultés (adaptation des doses par exemple) avec les schémas d'insulinothérapie en multi-injections
L'association fixe liraglutide + degludec pourra alors être utilisée chez certains patients (remboursement uniquement en relais d'une association libre liraglutide + insuline basale, prescription initiale spécialiste)
- * Règle d'arrêt GLP-1 RA : baisse d'HbA1c < 0,5% et HbA1c > objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement (à condition que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur bien identifié de déséquilibre glycémique)
- Préférer un schéma d'insulinothérapie intensifiée par multi-injections en cas de signes d'hypercatabolisme

8. 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 (Figure 6)

En cas de contre-indication ou d'intolérance digestive avérée à la metformine, on proposera un iDPP4 (non remboursé en France en monothérapie) ou un IAG qui ont pour avantage de ne pas induire d'hypoglycémies ni de prise de poids ; un sulfamide ou le répaglinide, à faibles doses pour commencer, peuvent aussi être proposés, mais sont, pour leur part, associés à un risque d'hypoglycémie et de prise de poids.

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous cette monothérapie initiale, et compte tenu du périmètre de remboursement des différentes classes thérapeutiques en France, on pourra proposer les associations suivantes : sulfamide + iDPP4 ou IAG ou GLP-1 RA ou insuline basale.

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

Figure 6. Stratégies thérapeutiques en cas d'intolérance totale ou de contre-indication à la metformine

Intolérance totale à la metformine

Monothérapie
au choix

iDPP4 (AMM - non remboursé)
ou Acarbose
ou SU
ou Répaglinide

Bithérapie
au choix
(AMM)

Acarbose
+ SU

ou

iDPP4
+ SU

ou

GLP-1 RA
+ SU

ou

INSULINE BASALE
+/- SU

Insulinothérapie exclusive

INSULINE BASALE + 1 à 3 INSULINE(S) RAPIDE(s)
(ou 2 ou 3 « PREMIX »)

F. Populations particulières

1. Patient âgé de plus de 75 ans

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

Une évaluation gériatrique soignée doit être réalisée, prenant en compte différents paramètres : degré d'autonomie, conditions de vie, état cognitif, fonction rénale, comorbidités, état nutritionnel, espérance de vie...

Une attitude thérapeutique trop peu exigeante chez les patients âgés « en bonne santé » et un traitement trop intensif chez des sujets âgés « fragiles » sont les deux écueils à éviter.

Les personnes âgées dites « en bonne santé », autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante, peuvent bénéficier des mêmes cibles que les sujets plus jeunes ; pour les personnes âgées dites « fragiles », une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8% (64 mmol/mol) est recommandée ; pour les personnes âgées dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hyperosmolaire), les complications infectieuses et les hypoglycémies ; des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/L et/ou un taux d'HbA1c inférieur à 9% (75 mmol/mol) sont recommandés.

De manière générale, chez les patients diabétiques âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère. Ce risque hypoglycémique existe sous sulfamides, répaglinide et insuline, et il est plus important, avec ces médicaments, lorsque le taux d'HbA1c est inférieur à 7% (53 mmol/mol).

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

Plusieurs caractéristiques doivent être prises en compte dans la prise en charge du DT2 des personnes âgées : troubles cognitifs, altération de la fonction rénale, polymédication, dénutrition, risque élevé d'hypoglycémie et conséquences délétères de l'hypoglycémie...

Les régimes restrictifs doivent être évités et une activité physique adaptée sera conseillée.

La metformine reste le traitement de première ligne chez le sujet âgé, sous réserve du respect de ses contre-indications (notamment rénales, voir Avis n°24) et d'une vigilance accrue sur sa tolérance.

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

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous association metformine + iDPP4 (voir Avis n°10), il convient de privilégier chez ces patients l'instauration d'une insuline basale. La

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

Lorsque les autres traitements anti-hyperglycémiantes 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.

2. Patient obèse avec $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$

Avis n°22 - Patient obèse avec $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$

Chez le patient diabétique de type 2 obèse avec $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, après la metformine, on privilégiera les classes thérapeutiques neutres sur le plan pondéral (iDPP4, IAG) ou capables d'induire une perte de poids (GLP-1 RA).

La chirurgie « métabolique » (*sleeve gastrectomy*, *by-pass* gastrique) constitue une option thérapeutique à considérer chez les patients diabétiques de type 2 de moins de 65 ans avec un $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, quelle que soit la qualité du contrôle glycémique, ou avec un $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, en cas de déséquilibre glycémique malgré un traitement anti-hyperglycémiant bien conduit. Le rapport bénéfices/risques de la chirurgie métabolique chez les patients diabétiques de type 2 présentant un IMC entre 30 et 35 kg/m^2 , mal équilibrés malgré un traitement anti-hyperglycémiant bien conduit, est en cours d'évaluation ; à ce jour, cette indication n'est pas validée par la HAS.

Dans tous les cas, l'approche chirurgicale ne doit être proposée qu'après une décision multidisciplinaire. Elle ne doit être réalisée que dans des centres ayant l'expertise nécessaire et requiert une surveillance post-opératoire régulière pour éviter la survenue d'éventuelles carences nutritionnelles et ajuster le traitement du diabète.

Le traitement anti-hyperglycémiant doit souvent être allégé, et parfois supprimé, dans les suites immédiates de l'intervention, en particulier pour éviter des hypoglycémies, quitte à le reprendre secondairement en fonction de l'évolution des glycémies.

3. Patient présentant une insuffisance rénale chronique

Avis n°23

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

Chez les patients diabétiques de type 2 présentant une IRC modérée (DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73m^2), on visera une HbA1c cible inférieure ou égale à 7% (53 mmol/mol).

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

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

Avis n°24

Insuffisance rénale chronique (IRC) : gestion des anti-hyperglycémiant (Tableau 3)

Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73m²), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, car il existe un risque accru d'effets secondaires, notamment en ce qui concerne les hypoglycémies sous sulfamides ou insuline. La posologie de ces traitements sera adaptée, tout comme celle d'autres agents anti-hyperglycémiant comme la metformine (dose maximale 1500 mg/j), la vildagliptine (dose maximale 50 mg/j) et la sitagliptine (dose maximale 50 mg/j).

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

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

Tableau 3. *Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiant*

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

■ Pas de changement de dose
■ Réduction de la dose
■ Non indiqué

4. Patient en prévention cardiovasculaire secondaire

Avis n°25

Patient en prévention cardiovasculaire secondaire : objectifs glycémiques (Tableau 1)

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

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

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

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

Avis n°26

Patient en prévention cardiovasculaire secondaire : stratégie thérapeutique

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

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

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

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

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

5. Patient présentant une insuffisance cardiaque

Avis n°27 – Patient présentant une insuffisance cardiaque

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

1/ la metformine doit être le traitement de première intention s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque stable sans IRC sévère associée (DFG > 30 ml/min/1,73 m²), mais doit être évitée en cas d'insuffisance cardiaque instable et/ou nécessitant une hospitalisation ;

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

3/ toutes les autres classes d'anti-hyperglycémifiants disponibles sur le marché peuvent être utilisées, mais aucun médicament n'a montré, à ce jour, de bénéfice particulier sur les événements liés à l'insuffisance cardiaque, à l'exception de l'empagliflozine et de la canagliflozine, iSGLT2 non commercialisés en France actuellement ;

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

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

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

6. Patiente enceinte ou envisageant de l'être

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

« Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'intérêt d'un bon contrôle glycémique avant et durant la grossesse afin d'améliorer le pronostic obstétrical. Une cible d'HbA1c si possible inférieure à 6,5% est recommandée avant d'envisager la grossesse. Durant la grossesse, l'équilibre glycémique doit être évalué par des glycémies capillaires pluriquotidiennes. Des glycémies inférieures à 0,95 g/L à jeun et 1,20 g/L en postprandial à 2 heures et un taux d'HbA1c inférieur à 6,5%, sous réserve d'être atteints sans hypoglycémie sévère, sont recommandés.

Les risques de complications maternelles et fœtales peuvent être réduits en optimisant le contrôle glycémique avant le début et tout au long de la grossesse. Idéalement, la femme

enceinte diabétique doit être prise en charge avant la conception. Du fait de l'importance d'un contrôle glycémique optimal dès le début de la grossesse, les anti-diabétiques oraux non foeto-toxiques* ne doivent pas être interrompus avant la mise sous insuline et celle-ci doit être la plus précoce possible. Le schéma optimisé fait souvent appel à des schémas multi-injections comprenant des analogues de l'insuline rapide et l'insuline lente ou intermédiaire**. Les besoins nutritionnels de la femme enceinte diabétique sont les mêmes que pour la femme enceinte non diabétique.

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

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

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

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

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

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

« L'auto-surveillance glycémique (ASG) doit s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient. Lors de la prescription d'un dispositif d'ASG, il est indispensable d'expliquer au patient et d'organiser avec lui cette auto-surveillance, de définir les moments, la fréquence, les objectifs et les décisions à prendre en fonction des résultats. Les résultats recueillis serviront de support de discussion entre le patient et l'équipe soignante.

L'ASG est recommandée chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline, afin d'adapter les doses d'insuline et de prévenir les hypoglycémies.

L'ASG est recommandée pour les patientes enceintes ou envisageant de l'être.

L'ASG peut être utile chez les patients diabétiques de type 2 traités par sulfamides ou glinides afin de prévenir et de détecter d'éventuelles hypoglycémies.

L'ASG peut être utile :

- pour évaluer l'effet de modifications du style de vie ou des traitements ;
- en cas de risque de déséquilibre aigu (infections, corticothérapie, interruption de traitement antidiabétique, etc.) ;
- pour les patients avec un taux d'HbA1c > 8% dans le cadre d'un ajustement thérapeutique dont le passage à l'insuline ;
- pour les patients dont l'HbA1c n'est pas interprétable (hémolyse, etc...)

L'ASG n'est recommandée que si les résultats sont susceptibles d'entraîner une modification des mesures hygiéno-diététiques et/ou du traitement médicamenteux.

La réalisation systématique de l'ASG, chez les patients sous antidiabétiques ne provoquant pas d'hypoglycémie, n'est pas recommandée. »

G. 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, et ce, d'autant plus que cette pathologie chronique a une prévalence croissante. La règle éthique « du juste soin pour le patient au moindre coût pour la collectivité » nécessite une amélioration de la pertinence des actes et des prescriptions ainsi que la recherche de l'efficacité dans les organisations de soins.

Les médicaments génériques et biosimilaires, moins onéreux, doivent être privilégiés.

En dehors du cas particulier des génériques et des biosimilaires, la dimension économique ne doit être prise en compte dans le choix d'un médicament que lorsque celui-ci présente un rapport bénéfices/risques au moins équivalent à celui du traitement de comparaison. En outre, au-delà du prix des produits, il convient de considérer le coût global induit par le traitement (par exemple : renforcement de l'ASG, survenue d'hypoglycémies, recours à un(e) infirmier(ère) à domicile...). Idéalement, il faudrait rapporter l'ensemble des coûts induits par les traitements à leur efficacité. Peu d'études ont été conduites en ce sens sur les traitements du diabète en France et la validité des études publiées est incertaine.

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

Il importe, dans le futur, de mettre en place les conditions permettant une évaluation économique systématique des stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du DT2 et d'inciter à la conduite d'études en ce sens.