

Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiques dans le diabète de type 2 – 2021

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Sophie Jacqueminet, Alfred Penfornis, Jacques Philippe, André Scheen, Charles Thivolet, Tiphaine Vidal-Trecan, pour la Société Francophone du Diabète (SFD)

Disponible sur internet le :
14 novembre 2021

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

Correspondance :

Patrice Darmon, (SFD), secrétariat permanent, 60, rue Saint-Lazare, 75009 Paris,
France.
secretariat@sfdiabete.org, <http://www.sfdiabete.org>

Strategies for use of antihyperglycemic treatments in type 2 diabetes: Position statement of the Francophone Diabetes Society – 2021

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 Pierre Gourdy (endocrinologue-diabétologue, Toulouse), Pr Bruno Guerci (endocrinologue-diabétologue, Nancy), Dr Sophie Jacqueminet (endocrinologue-diabétologue, Paris), Pr Alfred Penfornis (endocrinologue-diabétologue, Corbeil-Essonnes), Pr Jacques Philippe (endocrinologue-diabétologue, Genève, Suisse), Pr André Scheen (endocrinologue-diabétologue, Liège, Belgique), Pr Charles Thivolet (endocrinologue-diabétologue, Lyon), Dr Tiphaine Vidal-Trecan (endocrinologue-diabétologue, Paris).

Coordination de la rédaction

Pr Patrice Darmon (Marseille).

Composition du groupe de relecture

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

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

Pr Jean-François Gautier, endocrinologue-diabétologue (APHP, Paris).

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

Dr Gilles Le Pape, médecin généraliste (Penmarch).

Dr Laurent Meyer, endocrinologue-diabétologue (Strasbourg).

Pr Ronan Roussel, endocrinologue-diabétologue (APHP, Paris).
M. Bastien Roux, Directeur Général de la Fédération Française des Diabétiques (FFD).
Dr Jean-François Thébaut, vice-président de la FFD.

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.

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

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

- La prévention des complications du diabète de type 2 (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 rétinienues 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.

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

- 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 1*).
- 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'HbA_{1c} ≤ 7 % (53 mmol/mol) est généralement recommandée. Chez ces patients, on pourra même proposer une valeur cible ≤ 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 vivant avec un DT2 enceintes ou envisageant de l'être (cf. Avis n° 28).
- 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 hypoglycémique.
- Les objectifs glycémiques après l'âge de 75 ans sont détaillés dans l'Avis n° 20.

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 Patients vivant avec un DT2 : –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) ^a	≤ 7 %, voire ≤ 6,5 % à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie
Patients vivant avec un DT2 : –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) ^a –OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères	≤ 8 % en restant au-dessus de 7 % en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant (SU) ^b , glinide ou insuline
Personnes âgées de plus de 75 ans^c 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 % ^d
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 % ^e , en restant au-dessus de 7 % ^e en cas de traitement par SU ^f , glinide ^f ou insuline
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 en restant au-dessus de 8 % avec des glycémies préprandiales > 1,40 g/L en cas de traitement par SU ^f , glinide ^f ou insuline
Patientes enceintes ou envisageant de l'être^g Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
Durant la grossesse	≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h

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

^bLes sulfamides hypoglycémiant (SU) sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère ou terminale.

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

^dUne attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide ou insuline.

^eCes valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.

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

^gDiabète préexistant à la grossesse.

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

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

- 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 dipeptidyl peptidase 4 (IDPP4), les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR

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 et AR 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 situation 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 la baisse 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 sévère(s).
- 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 vivant avec un DT2.

* 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).

Partie 5. Stratégie thérapeutique dans le DT2 (situation « commune »)

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

Nous aborderons ici la stratégie thérapeutique chez les patients vivant avec un DT2 âgés de moins de 75 ans, avec un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 35 kg/m², 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. Ces situations particulières seront abordées dans la Partie 8 du document. Les propositions du groupe de travail reposent sur une analyse de la littérature scientifique et des principales recommandations

nationales et internationales disponibles à ce jour et relèvent de l'avis d'experts.

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

Des nouvelles modalités de suivi et d'accompagnement, comme la téléconsultation et/ou la télésurveillance, peuvent être mises en place (voire privilégiées) lorsque cela est possible, en accord avec le patient et en fonction de sa situation clinique, de son éventuelle vulnérabilité ou de tout autre élément susceptible d'influencer ce choix.

Avis n° 5 - Participation et adhésion thérapeutique du patient

- La mise en œuvre de modifications 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 réévaluées avant tout changement et/ou toute intensification thérapeutique, dont les modalités devront, en outre, être co-décidées avec le patient.
- Tout changement et/ou toute intensification thérapeutique doivent être couplés à une éducation thérapeutique et à un accompagnement du patient.

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 au patient, par une approche d'éducation thérapeutique, des modifications du mode de vie (changement des habitudes alimentaires, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée) et l'effet de ces mesures doit être évalué au bout de 3 à 6 mois avant 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.

TABLEAU II

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

	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale	Principaux effets indésirables
					IDM, AVC ou décès CV	IC		
Metformine	↓↓	Non	↔ (ou ↓ modeste)	Comprimés 2 à 3 prises/jour	Sécurité démontrée		Absence de données	Effets digestifs fréquents (diarrhées, douleurs abdominales...)
Sulfamides et glinides	↓↓	Oui + (glibenclamide ++)	↑	Comprimés 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour glimépiride	(si IC NYHA I ou II)	Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	↓	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose (si IC NYHA I ou II)		Absence de données	Effets digestifs très fréquents (flatulences)
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 et d'arthralgies
Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)	↓↓	Non	↓↓	Comprimés 1 prise/jour	Bénéfices démontrés		Bénéfices sur la fonction rénale et l'albuminurie démontrés	Mycoses génitales Polyurie Déplétion volémique Risque rare d'acido-cétose Risque rare d'amputation (canagliflozine) ? Risque exceptionnel de gangrène de Fournier ?
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 si IC 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
Analogues lents de l'insuline	↓↓↓↓	Oui ++	↑↑	Injections sous-cutanées 1/jour	Sécurité démontrée	(pour glargine : si IC NYHA I ou II et pour dégludec : si IC 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. CV : cardiovasculaire(s) ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IC : insuffisance cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche.

- Si l'on estime, d'un commun accord avec le patient, que les modifications 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, réalistes, mesurables, temporellement déterminés et être couplés à une éducation thérapeutique avec, si nécessaire, un accompagnement diététique, d'activité physique et 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 que celle de 2,5 g/j pour un plus haut risque d'effets indésirables digestifs.

- 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).

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

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

- Au moment du diagnostic, on pourra proposer, en plus des modifications thérapeutiques du mode de vie, une bithérapie d'emblée en cas de déséquilibre glycémique initial important (HbA_{1c} > 9 % [75 mmol/mol]) (se référer à l'Avis n° 9 pour le choix de la bithérapie).
- Une insulinothérapie peut être indiquée d'emblée en cas de déséquilibre glycémique majeur (HbA_{1c} > 10 % [86 mmol/mol]), en particulier en présence d'un syndrome polyuropolydipsique et/ou d'une perte de poids involontaire ; l'insulinothérapie est indispensable en cas d'hyperglycémie majeure avec hyperosmolarité ou en présence de corps cétoniques (cétonurie ou cétonémie anormale). Dans certains cas, 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.

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

Avis n° 9-Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous metformine

Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous metformine en monothérapie chez un patient indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, trois options préférentielles se dégagent et seront discutées avec le patient dans le cadre d'une décision médicale partagée :

- l'ajout d'un iDPP4, dont les avantages sont les suivants : efficacité anti-hyperglycémiant satisfaisante, absence de risque d'hypoglycémie, neutralité pondérale, sécurité cardiovasculaire démontrée (en particulier pour la sitagliptine parmi les molécules commercialisées en France), excellent profil de tolérance (très rares cas de pancréatite et d'arthralgies...) et coût journalier de traitement modéré avec désormais la disponibilité de produits génériques (figure 1A);
- l'ajout d'un iSGLT2, dont les avantages sont les suivants : efficacité anti-hyperglycémiant au moins équivalente à celle des iDPP4, absence de risque d'hypoglycémie, perte de poids (2 à 4 kg en moyenne) et sécurité cardiovasculaire démontrée ; toutefois, leur profil de tolérance est moins bon que celui des iDPP4 (infections génitales, polyurie, risque possible de déplétion volémique, rares cas d'acidocétose...) et leur prix est plus élevé. Le choix d'un iSGLT2 est particulièrement pertinent chez les patients présentant une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²). Parmi les médicaments de cette classe, la dapagliflozine a démontré un effet cardioprotecteur et néphroprotecteur chez des patients vivant avec un DT2 n'ayant jamais présenté d'événement lié à une maladie athéromateuse mais cependant à très haut risque cardiovasculaire dans une analyse en sous-groupes de l'étude DECLARE-TIMI 58 ; toutefois, le nombre de ces sujets à traiter pour éviter un événement

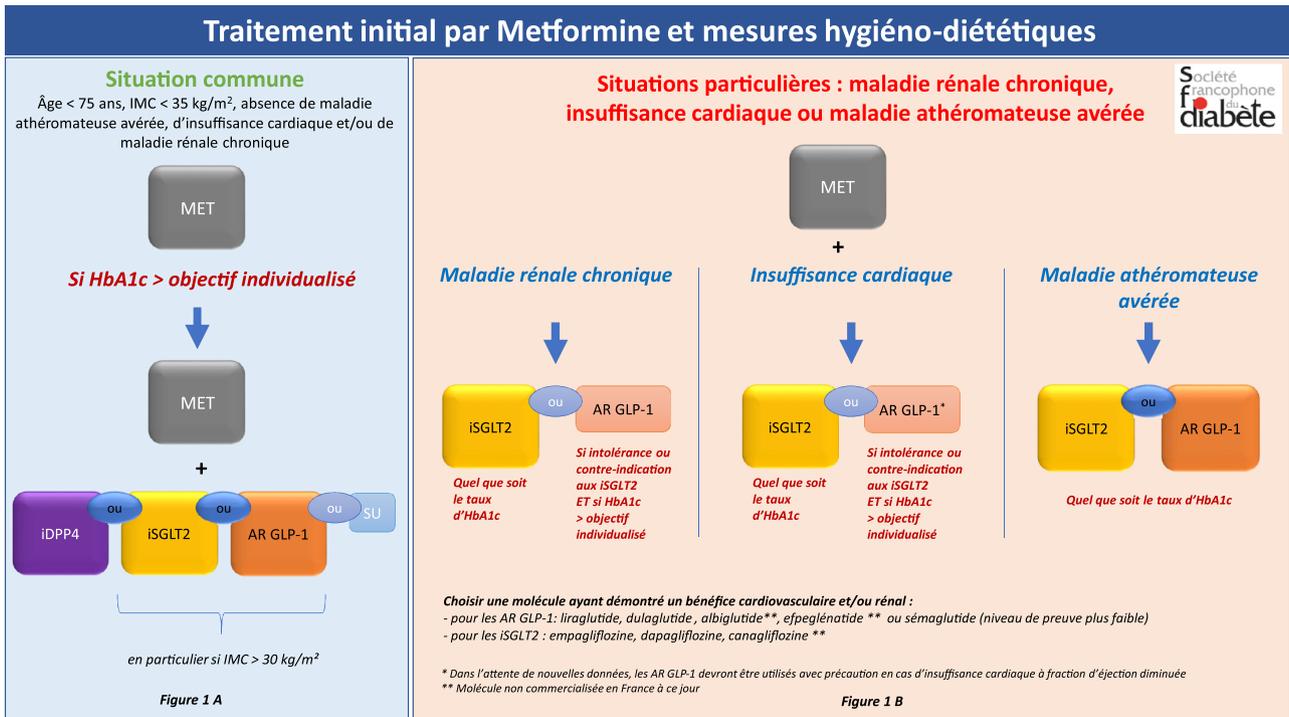


FIGURE 1

A. 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 ». B. Stratégie thérapeutique après modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée chez un patient présentant une maladie athéromateuse avérée et/ou une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

cardiovasculaire est élevé et l'efficacité d'une telle stratégie thérapeutique n'est pas démontrée ;

- l'ajout d'un AR GLP-1, à ce jour disponible uniquement sous forme injectable, dont les avantages sont les suivants : efficacité anti-hyperglycémiant supérieure à celle des iDPP4 et des iSGLT2, absence de risque d'hypoglycémie, perte de poids (2 à 4 kg en moyenne, et plus chez les bons répondeurs), sécurité cardiovasculaire démontrée ; toutefois, leur profil de tolérance est moins bon que celui des iDPP4 (troubles digestifs à l'initiation du traitement, lithiases vésiculaires...) et leur prix est nettement plus élevé que celui de tous les anti-hyperglycémiants oraux. Pour un gain supplémentaire en termes de baisse d'HbA_{1c} et de réduction de poids, on pourra recourir aux AR GLP-1 les plus efficaces à ce jour que sont le sémaglutide à la dose de 1 mg/semaine et le dulaglutide à la dose de 4,5 mg/semaine. Le choix d'un AR GLP-1 est particulièrement pertinent chez les patients présentant une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) et, pour les molécules les plus efficaces, chez ceux présentant une obésité de grade supérieur ou égal à 2 (IMC ≥ 35 kg/m²) (cf. Avis n° 22). Plus

spécifiquement, le dulaglutide à la dose de 1,5 mg par semaine a démontré un effet cardioprotecteur chez des patients vivant avec un DT2 n'ayant jamais présenté d'événement lié à une maladie athéromateuse avérée mais cependant à très haut risque cardiovasculaire dans une analyse en sous-groupes de l'étude REWIND ; toutefois, le nombre de ces sujets à traiter pour éviter un événement cardiovasculaire est élevé et l'efficacité d'une telle stratégie thérapeutique n'est pas démontrée.

- Chez un patient vivant avec un DT2 indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale en échec de metformine, la bithérapie metformine + SU est possible mais n'est pas le choix le plus pertinent à ce stade. Les SU exposent à un risque d'hypoglycémie et de prise de poids, à la différence des iDPP4, des iSGLT2 et des AR GLP-1. La sécurité cardiovasculaire des SU est moins bien établie que celle de ces trois autres classes. La bithérapie metformine + SU est moins onéreuse que toutes les précédentes, mais elle nécessite, au moins chez certains patients à risque d'hypoglycémie, une auto-surveillance glycémique.

- L'efficacité, la tolérance et l'adhésion au traitement par iDPP4, iSGLT2 et AR 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 SU.

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

Après une bithérapie metformine + iDPP4

Avis n°10 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint : sous bithérapie metformine + iDPP4

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous bithérapie metformine + iDPP4 chez un patient indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, trois options sont possibles (figure 2):

- changer de bithérapie, en gardant à l'esprit que la bithérapie metformine + AR GLP-1 est la plus efficace sur l'HbA_{1c} (cf. Avis n° 9) ;
- passer à une trithérapie orale metformine + iDPP4 + iSGLT2 ou metformine + iDPP4 + SU, permettant de surseoir 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 et 17).
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou AR GLP-1 RA est particulièrement indiqué chez le patient présentant une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²). Il s'impose chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque* et/ou une maladie rénale chronique, en optant alors pour une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice (cf. Avis n° 25, 26 et 27).
- Le choix d'une stratégie thérapeutique incluant un SU doit être évité chez le patient à risque d'hypoglycémie.

* 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).

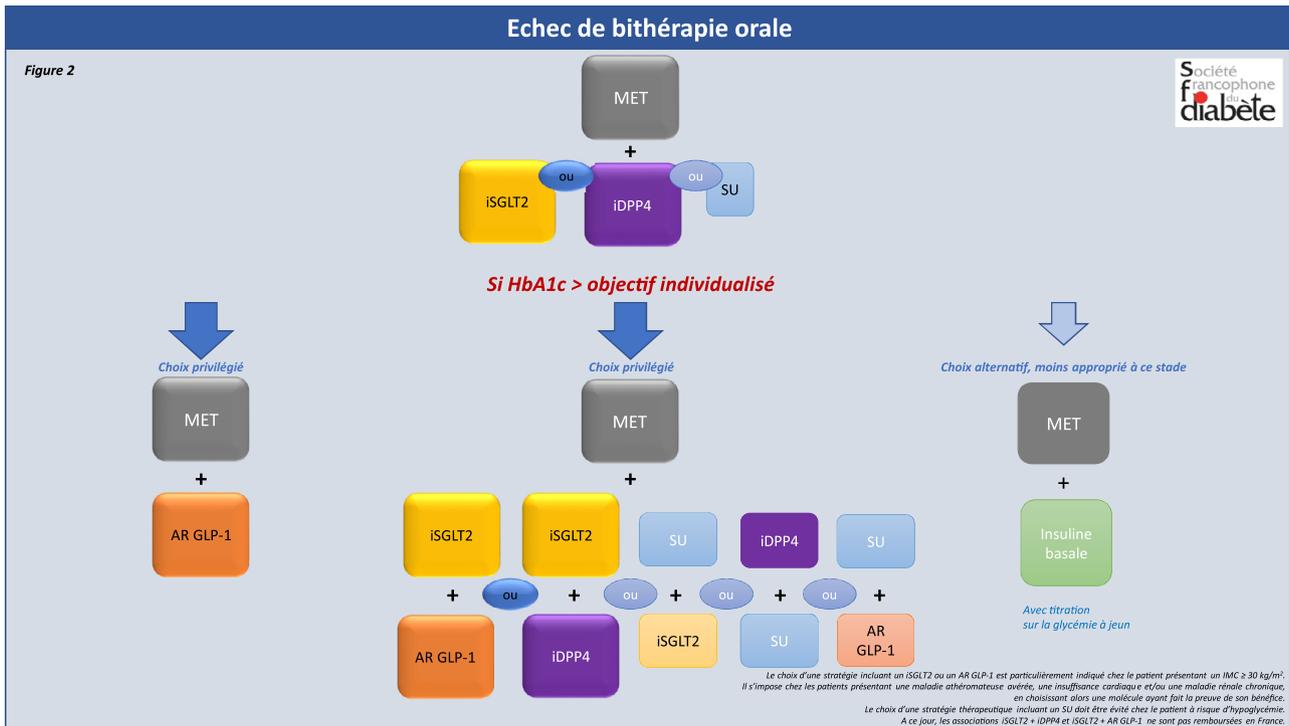


FIGURE 2
Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie orale incluant la metformine à dose maximale tolérée

Après une bithérapie metformine + iSGLT2

Avis n° 11 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous bithérapie metformine + iSGLT2

- 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 (figure 2):
 - changer de bithérapie, en gardant à l'esprit que la bithérapie metformine + AR GLP-1 est la plus efficace sur l'HbA_{1c} (cf. Avis n° 9) ;
 - passer à une trithérapie metformine + iSGLT2 + iDPP4, metformine + iSGLT2 + AR GLP-1 ou metformine + iSGLT2 + SU ;
 - 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 et 17).
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 est particulièrement indiqué chez le patient présentant une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²). Il 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 et 27).

- Le choix d'une stratégie thérapeutique incluant un SU doit être évité chez le patient à risque d'hypoglycémie.

* 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).

Après une bithérapie metformine + AR GLP-1

Avis n° 12 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous bithérapie metformine + AR GLP-1

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous bithérapie metformine + AR GLP-1 chez un patient indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, deux options sont possibles (figure 3):
 - ajouter un traitement oral et passer à une trithérapie metformine + AR GLP-1 + iSGLT2 ou metformine + AR GLP-1 + SU. En cas d'échec ultérieur de ces trithérapies, il faudra

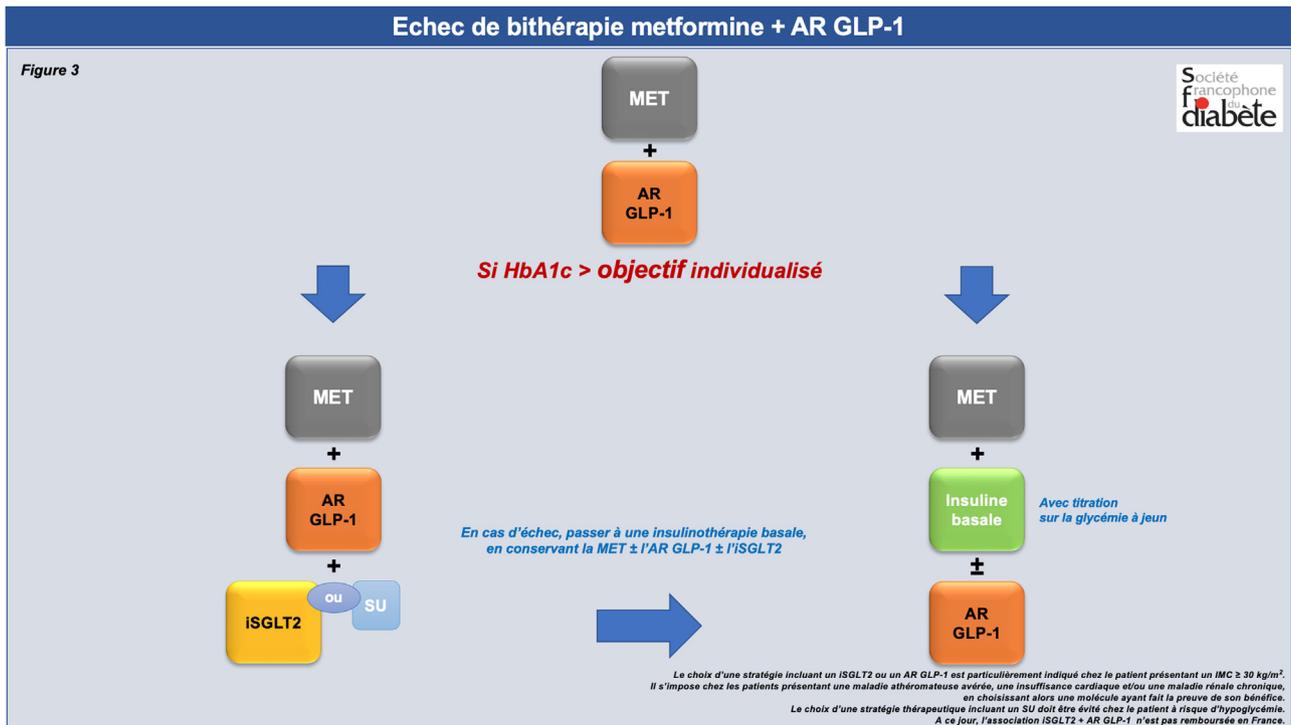


FIGURE 3
Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie « metformine + AR GLP-1 à dose optimale

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 (cf. Avis n°15, 16 et 17).
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 est particulièrement indiqué chez le patient présentant une obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Il 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 et 27).
- Le choix d'une stratégie thérapeutique incluant un SU doit être évité chez le patient à risque d'hypoglycémie.

* 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).

Après une bithérapie metformine + SU

Avis n° 13 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous bithérapie metformine + SU (figure 2)

- 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 est la plus efficace sur l'HbA_{1c} (cf. Avis n° 9) ;
 - passer à une trithérapie metformine + SU + iDPP4, metformine + SU + iSGLT2 ou metformine + SU + AR GLP-1 ;
 - 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 et 17).
- En cas d'hypoglycémies répétées ou sévères avec le SU justifiant son arrêt, un changement de bithérapie sera envisagé.
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 est particulièrement pertinent chez le patient présentant une obésité $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Il 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 et 27).

* 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).

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

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

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous trithérapie orale incluant la metformine chez un patient indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale, il convient (figure 4):
 - de façon préférentielle, de proposer une trithérapie incluant un AR GLP-1 (AR GLP-1 + iSGLT2 + metformine ou AR GLP-1 + SU + metformine) ;
 - ou d'instaurer une insulinothérapie basale, en maintenant au moins la metformine (cf. Avis n° 15, 16 et 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 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 est particulièrement indiqué chez le patient présentant une obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Il 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 et 27).
- Le choix d'une stratégie thérapeutique incluant un SU doit être évité chez le patient à risque d'hypoglycémie.

* 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).

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

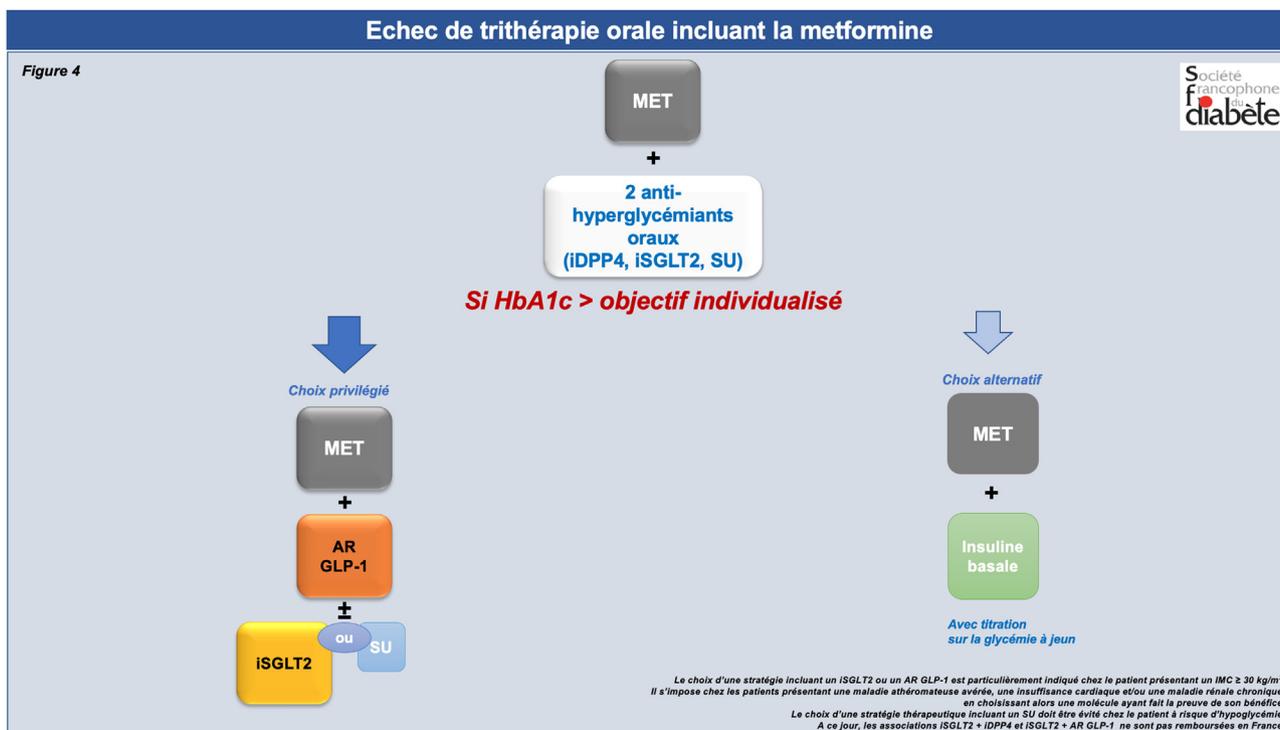


FIGURE 4
Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et trithérapie orale incluant la metformine à dose maximale tolérée

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). 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 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 une flexibilité de quelques heures possible pour la glargine 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 3 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 mesure du possible, ou durablement, pour certains 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-hyperglycémiques 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 » [www.sfdiabet.org]). Ce suivi pourra également être réalisé par une infirmière de pratique avancée sur demande d'un médecin.

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

* 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° 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 - le plus souvent la glargine U100 - plutôt que l'insuline NPH, en raison d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique.
- La pharmacocinétique des autres analogues lents de l'insuline (détémir, glargine U300, dégludec U100 et U200) les rend utiles dans un certain nombre de situations individuelles, en initiation ou en remplacement de la NPH ou de la glargine U100, tout en tenant compte d'un coût journalier de traitement généralement plus élevé. Ainsi, la glargine U300 et la dégludec sont intéressantes lorsque le risque d'hypoglycémie, notamment nocturne, est préoccupant (antécédents d'hypoglycémie confirmée et/ou symptomatique, voire sévère, mauvaise perception des hypoglycémies, présence d'une insuffisance rénale chronique patient fragile et/ou dénutri. . .) ; 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.

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 maintenir la metformine, d'arrêter les SU en raison du risque d'hypoglycémie et de considérer l'arrêt ou le maintien des autres anti-hyperglycémiant (iDPP4, iSGLT2, AR 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, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice (cf. Avis n° 25, 26 et 27).
- L'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable en cas de difficultés.

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

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

- 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, par exemple plus de 40 U/j, l'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable (figure 5).
- 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 : ce choix sera proposé de préférence 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, moins de prise de poids) ;
 - le passage à une insulinothérapie intensifiée : ce choix s'impose en cas de déséquilibre glycémique majeur avec signes d'hyper-catabolisme ; 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 que pour deux ou trois injections quotidiennes d'insuline « premix », schéma moins flexible pour le patient et généralement pourvoyeur de plus d'hypoglycémies et de prise de poids. Le traitement par pompe à insuline est envisageable dans des cas particuliers, après avis d'un endocrinologue-diabétologue.
- Le choix d'une stratégie incluant un iSGLT2 ou un AR GLP-1 est particulièrement pertinent chez le patient présentant une obésité (IMC \geq 30 kg/m²). Il 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 et 27).

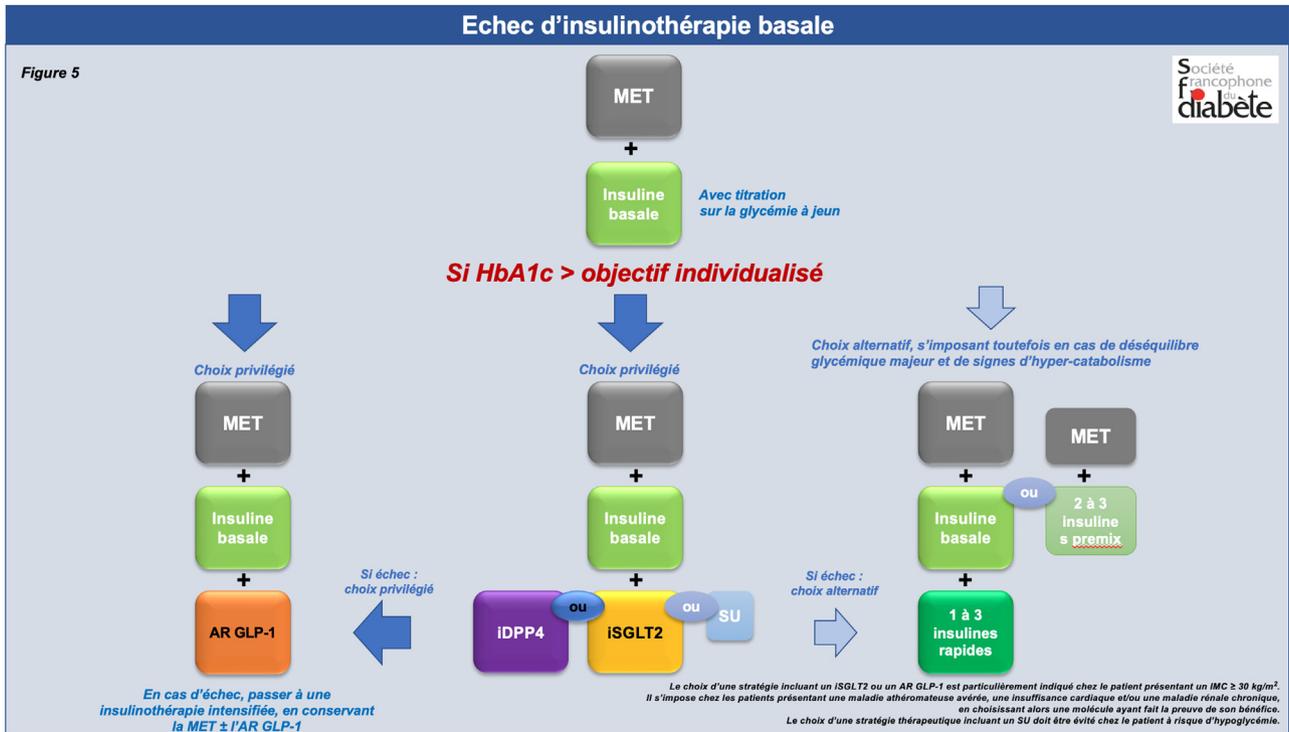


FIGURE 5
Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie « metformine + insuline basale bien titrée »

*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).

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 peuvent être envisagés en fonction des conditions de remboursement. On pourra aussi proposer un SU ou un glinide, à faibles doses pour commencer, ou un inhibiteur des alpha-glucosidases (IAG), qui a pour avantage de ne pas induire d'hypoglycémies ni de prise de poids au contraire des SU et des glinides mais qui induit souvent des troubles digestifs.

- 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 en fonction des conditions de remboursement (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 et 17).

Partie 6. Populations particulières
Patient âgé de plus de 75 ans

Avis n° 20 - Patient âgé de plus de 75 ans : objectifs glycémiques

- La qualité de l'équilibre glycémique ne doit pas être négligée chez les personnes âgées (*tableau I*).
- Une évaluation gériatrique soignée doit être réalisée, prenant en compte différents paramètres : degré d'autonomie,

conditions de vie, état cognitif, fonction rénale, co-morbidités, état nutritionnel, espérance de vie. . .

- Une attitude thérapeutique trop 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 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 peut aussi survenir lorsque le taux d'HbA_{1c} est plus élevé.
- Les personnes âgées 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, peuvent bénéficier des mêmes cibles que les sujets plus jeunes, soit une HbA_{1c} ≤ 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'HbA_{1c} ≤ 8 % (69 mmol/mol), en restant au-dessus de 7 % (58 mmol/mol) en cas de traitement par SU*, glinide* ou insuline.
- Pour les personnes âgées dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social, la priorité est d'éviter les complications aiguës 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 8 % (64 mmol/mol) pour l'HbA_{1c} 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 ».

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, cf. Avis n° 24) et d'une vigilance accrue sur sa tolérance.
- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous metformine, le choix se portera en priorité vers l'ajout d'un iDPP4 en raison de son excellent profil de tolérance.
- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous association metformine + iDPP4 (cf. Avis n° 10), il convient de privilégier chez ces patients l'instauration d'une insuline basale. La prescription d'un SU ou d'un glinide peut s'envisager chez certains sujets âgés « en bonne santé », mais le risque hypoglycémique induit par ces produits est plus sérieux dans cette population. Chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée », il est préférable d'éviter la prescription d'un SU, d'un glinide ou d'une insulinothérapie intensifiée.
- Après 75 ans, l'utilisation des AR GLP-1 et des iSGLT2 doit être réservée à une minorité de patients, idéalement après avis d'un endocrinologue-diabétologue, car le rapport bénéfices/risques de ces molécules est insuffisamment évalué dans cette population. La protection cardio-rénale peut constituer un argument en faveur de l'un ou l'autre de ces médicaments chez certains patients âgés (cf. Avis n° 25, 26 et 27). En revanche, la perte de poids, qui accompagne généralement la prise de ces produits, est très rarement un objectif prioritaire à cet âge. Les AR GLP-1 peuvent induire des troubles digestifs susceptibles d'aggraver un état de dénutrition. Les iSGLT2 peuvent entraîner une majoration de la diurèse et une hypovolémie, aggraver une hypotension orthostatique et, ainsi, favoriser les chutes.
- Lorsque les autres traitements anti-hyperglycémiques 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).

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,

Patient présentant une obésité sévère (IMC ≥ 35 kg/m²)

Avis n° 22 - Patient présentant une obésité de classe ≥ 2 (IMC ≥ 35 kg/m²)

- Chez le patient vivant avec un DT2 présentant un IMC ≥ 35 kg/m², après la metformine, on privilégiera les classes

thérapeutiques capables d'induire une perte de poids (AR GLP-1, iSGLT2) ou, à défaut, celles étant neutres sur le plan pondéral (iDPP4, IAG). En moyenne, les iSGLT2 et les AR GLP-1 font perdre entre 2 et 4 kg. Les AR GLP-1 les plus efficaces sur la perte de poids sont le sémaglutide 1 mg/semaine et le dulaglutide 4,5 mg/semaine.

- La chirurgie « métabolique » (*sleeve gastrectomy, by-pass gastrique*. . .) constitue une option thérapeutique à considérer chez les patients vivant avec un DT2 et âgés de moins de 65 ans avec un IMC ≥ 40 kg/m², quelle que soit la qualité du contrôle glycémique, ou avec un IMC ≥ 35 kg/m², surtout en cas de déséquilibre glycémique persistant malgré un traitement anti-hyperglycémiant bien conduit. Le rapport bénéfices/risques de la chirurgie métabolique chez les patients vivant avec un DT2 et présentant un IMC entre 30 et 35 kg/m², mal équilibrés malgré un traitement anti-hyperglycémiant bien conduit, est en cours d'évaluation ; à ce jour, cette indication n'est pas encore validée par toutes les autorités de santé, en particulier la Haute Autorité de santé (HAS) en France.
- Dans tous les cas, l'approche chirurgicale ne doit être considérée qu'après une évaluation préalable bien codifiée et une décision multidisciplinaire, impliquant le patient dûment informé. Elle ne doit être réalisée que dans des centres ayant l'expertise nécessaire et requiert une surveillance post-opératoire régulière pour ajuster le traitement du diabète, éviter la survenue d'éventuelles carences nutritionnelles et dépister d'éventuels troubles des conduites alimentaires.
- Le traitement anti-hyperglycémiant doit souvent être allégé, et parfois supprimé, dans les suites immédiates de l'intervention, en particulier pour éviter des hypoglycémies, quitte à le reprendre secondairement en fonction de l'évolution des glycémies.

Patient présentant une maladie rénale chronique/insuffisance rénale chronique

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

- Chez les patients diabétiques vivant avec un DT2 et présentant une IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73m²), 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/1,73m²) 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/l) 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-hyperglycémiant

- Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73m²) (*figure 6*), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, car il existe un risque accru d'effets secondaires, notamment en ce qui concerne les hypoglycémies sous SU ou insuline. La posologie de ces traitements sera adaptée, tout comme celle d'autres agents anti-hyperglycémiant 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/1,73 m²), la vildagliptine (dose maximale 50 mg/j si clairance de la créatinine < 50 mL/mn), la sitagliptine (dose maximale 50 mg/j si DFG < 45 mL/min/1,73 m²) et la saxagliptine (dose maximale 2,5 mg* si DFG < 45 mL/min/1,73 m²). Concernant les iSGLT2, leur efficacité anti-hyperglycémiant diminue avec la baisse du DFG : lorsqu'ils sont utilisés comme anti-hyperglycémiant, il est recommandé dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de ne pas initier ces produits chez les patients présentant un DFG < 60 mL/min/1,73 m² et de les arrêter si le DFG devient < 45 mL/min/1,73 m² de façon persistante ; toutefois, les études démontrant le caractère cardioprotecteur des iSGLT2 en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ont inclus des patients avec un DFG allant jusqu'à 30 voire 20 mL/min/1,73 m² tandis que celles démontrant le caractère néphro- et cardioprotecteur des iSGLT2 en cas de maladie rénale chronique ont inclus des patients avec un DFG allant jusqu'à 25 mL/min/1,73 m². Ainsi, la dapagliflozine peut désormais être utilisée jusqu'à un DFG de 25 mL/min/1,73 m² tandis que l'empagliflozine (à la dose de 10 mg/jour) peut être utilisée jusqu'à un DFG de 30 mL/min/1,73 m² chez les patients avec pathologie cardiovasculaire avérée.
- Au stade d'IRC sévère (DFG 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la metformine doit être arrêtée et, parmi les molécules commercialisées en France, seuls l'insuline, le repaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements), le

DFG (ml/min/1,73m ²)	60-89 (IRC légère)	45-59 et 30-44 (IRC modérée)	15-29 (IRC sévère)	< 15 ou dialyse (IRC terminale)
Insuline	Vert	Jaune	Jaune	Jaune
Exénatide	Vert	Jaune	Rouge	Rouge
Exénatide retard	Vert	Rouge	Rouge	Rouge
Liraglutide	Vert	Vert	Vert	Rouge
Dulaglutide	Vert	Vert	Vert	Rouge
Sémaglutide	Vert	Vert	Vert	Rouge
Sitagliptine	Vert	Vert	Jaune **	Jaune **
Saxagliptine	Vert	Vert *	Jaune **	Rouge
Vildagliptine	Vert	Jaune	Jaune	Jaune
Dapagliflozine £	Vert	Vert	Vert / Rouge	Rouge
Empagliflozine #	Vert	Jaune	Jaune ## / Rouge	Rouge
Metformine	Vert	Jaune	Rouge	Rouge
Acarbose	Vert	Jaune	Rouge	Rouge
Répaglinide	Vert	Vert	Jaune	Jaune
Glimépiride	Vert	Jaune	Rouge	Rouge
Gliclazide	Vert	Vert	Rouge	Rouge

- Pas de réduction de la dose
- Réduction de la dose
- Non indiqué

FIGURE 6

Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiants. * Forme commercialisée en France uniquement en combinaison avec 1 g de metformine. ** Forme non commercialisée en France. £ La dapagliflozine peut être utilisée à la dose de 10 mg jusqu'à un DFG de 25 mL/min/1,73 m². # L'empagliflozine peut être utilisée 1/ à la dose de 10 ou de 25 mg jusqu'à un DFG de 60 mL/mn/1,73 m² et 2/ à la dose 10 mg jusqu'à un DFG de 45 mL/mn/1,73 m² en l'absence de pathologie cardiovasculaire avérée et de 30 mL/min/1,73 m² en cas de pathologie cardiovasculaire avérée. ## L'empagliflozine peut être utilisée à la dose de 10 mg jusqu'à un DFG de 20 mL/min/1,73 m² en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée.

liraglutide, le sémaglutide, le dulaglutide et la vildagliptine (à la dose de 50 mg/jour) peuvent être utilisés. La dapagliflozine peut être utilisée si le DFG se situe entre 25 et 29 mL/min/1,73 m². L'empagliflozine peut être utilisée à dose de 10 mg/jour jusqu'à un DFG de 20 mL/min/1,73 m² chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée.

- 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.

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

Avis n° 25 - Patients présentant une maladie rénale chronique : stratégie thérapeutique (figure 1B)

- Chez les patients présentant un DT2 et une maladie rénale chronique (MRC), 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 d'une micro- ou d'une macroalbuminurie :
 - 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 ayant démontré un effet néphroprotecteur (à ce jour, empagliflozine, canagliflozine*, dapagliflozine) et ce, quel que soit le taux d'HbA_{1c}. La canagliflozine* et la dapagliflozine ont montré un effet néphro- et cardioprotecteur dans des études menées spécifiquement chez des patients présentant une MRC avec macroalbuminurie (CREDENCE dans une population de patients avec un DT2 pour la canagliflozine* ; DAPA-CKD dans une population de patients présentant ou non un DT2 pour la dapagliflozine). Ces études ont inclus des patients présentant un DFG allant jusqu'à 30, voire 25 mL/min/1,73 m² et la dapagliflozine peut désormais être utilisée jusqu'à un DFG de 25 mL/min/1,73 m².
- En cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux iSGLT2, et lorsque l'objectif individualisé d'HbA_{1c} n'est pas atteint sous metformine, on pourra proposer un AR GLP-1 ayant démontré un effet favorable sur l'excrétion urinaire d'albumine (à ce jour, liraglutide, sémaglutide, dulaglutide, efglénatide*) ; dans les études de sécurité cardiovasculaire, ces molécules ont montré qu'elles réduisaient le risque

d'apparition d'une macroalbuminurie mais, à la différence des iSGLT2, n'ont pas démontré de bénéfice vis-à-vis d'événements rénaux plus forts (altération significative de la fonction rénale, apparition d'une IRC terminale ou mort rénale).

- 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).
- Chez les patients présentant à la fois une MRC et une maladie athéromateuse avérée (cf. Avis n° 27), l'association d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1 peut se discuter au cas par cas, même si l'existence d'un bénéfice supplémentaire d'une telle association n'est soutenue que par des preuves de niveau faible à modéré.
- Une coordination entre médecin généraliste, endocrinologue-diabétologue et néphrologue est recommandée.

* À ce jour, ces molécules ne sont pas commercialisées en France.

Patient présentant une insuffisance cardiaque

Avis n° 26 - Patient présentant une insuffisance cardiaque (figure 1B)

- Chez les patients présentant un DT2 et une insuffisance cardiaque :
 - la metformine reste indiquée en 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 ;
 - il faudra associer à la metformine un iSGLT2 ayant démontré un effet protecteur vis-à-vis des événements cliniques liés à l'insuffisance cardiaque (à ce jour, empagliflozine, canagliflozine*, dapagliflozine, ertugliflozine*) et ce, quel que soit le taux d'HbA_{1c}. La dapagliflozine et l'empagliflozine ont montré un effet cardioprotecteur dans des études menées de façon spécifique chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche réduite, inférieure à 40 % (DAPA-HF pour la dapagliflozine, et EMPEROR-REDUCED pour l'empagliflozine) ; ces études ont inclus des patients présentant ou non un DT2, avec un DFG allant jusqu'à 30 voire 20 mL/min/1,73 m². L'empagliflozine a démontré un effet cardioprotecteur dans une étude menée de façon spécifique chez des patients présentant une

insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (EMPEROR-PRESERVED).

- En cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux iSGLT2, toutes les autres classes de traitements anti-hyperglycémiantes disponibles sur le marché peuvent être utilisées si nécessaire :
 - 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 haut risque cardiovasculaire - dont 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 diminuée (< 40 %), compte tenu de leur effet tachycardisant et du signal défavorable observé avec le liraglutide dans les études LIVE et FIGHT chez de tels patients ;
 - 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 SAVOR-TIMI 53 ;
 - les SU et les glinides ne seront pas privilégiés, en raison du risque hypoglycémique.
- Une coordination entre généraliste, endocrinologue-diabétologue et cardiologue est recommandée.

* À ce jour, ces molécules ne sont pas commercialisées en France.

Patient présentant une maladie athéromateuse avérée

Avis n° 27 - Patient présentant une maladie athéromateuse avérée : stratégie thérapeutique

- 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 (figure 1B);
- le traitement de seconde ligne sera un AR GLP-1 ou un iSGLT2 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, du liraglutide, du dulaglutide, de l'albiglutide* et de l'efpeglnatide* ainsi que du sémaglutide mais avec un niveau de preuve moins élevé, et, pour les iSGLT2, de l'empagliflozine, de la canagliflozine* et de la dapagliflozine**. Le choix se portera sur l'une ou l'autre de ces classes, en tenant compte du profil clinique global, des préférences du patient et de la tolérance respective des molécules ; il se portera de façon préférentielle sur un iSGLT2 en cas d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique associée (cf. Avis n° 25 et 26). Les iSGLT2 doivent être utilisés avec précaution en cas d'artérite sévère des membres inférieurs et/ou d'amputation des membres inférieurs en lien avec une lésion ischémique.
- Dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un AR GLP-1 ou un iSGLT2, leur maintien est recommandé (cf. Avis n° 17).
- S'il apparaît qu'un AR GLP-1 ou 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 versus placebo chez les patients présentant un DT2 et une maladie athéromateuse avérée, sans majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
- Chez certains patients présentant une maladie athéromateuse avérée, l'association d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1 peut se discuter au cas par cas. Cependant, l'existence d'un bénéfice supplémentaire d'une telle association n'est soutenue que par des preuves de niveau faible à modéré.
- Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie, surtout d'hypoglycémie sévère, notamment lorsque le patient présente une atteinte cardiovasculaire considérée comme évoluée.
- Une coordination entre médecin généraliste, endocrinologue-diabétologue et cardiologue est recommandée.

* À ce jour, ces molécules ne sont pas commercialisées en France.

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

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} si possible 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 une mesure continue du glucose 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-hyperglycémiques susceptibles d'exercer une toxicité fœtale (SU, glinides, iDPP4, iSGLT2, AR 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 insuline 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-hyperglycémiques. Les besoins nutritionnels de la femme enceinte présentant un diabète sont les mêmes que ceux de la femme enceinte sans diabète.
- Une coordination étroite entre équipe gynéco-obstétricale, équipe endocrinologique et médecin généraliste est recommandée. Cette prise en charge coordonnée doit débuter avant la conception.

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

** Insulines pouvant être utilisées pendant la grossesse : NPH, glargine U100, détémir, insuline rapide humaine, asparte (ancienne et nouvelle formulation), lispro (ancienne et nouvelle formulation) ; insuline dont l'utilisation peut être envisagée pendant la grossesse si nécessaire : glargine U300 ; insulines pour lesquelles il n'y a pas ou peu d'expérience clinique pendant la grossesse : dégludec, glulisine.

Partie 7. 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.
- L'ASG est utile :
 - pour évaluer l'effet de modifications du style de vie (diététique, activité physique) ou des traitements médicamenteux ;
 - en cas de risque de déséquilibre aigu (infections, corticothérapie, interruption de traitement antidiabétique, etc.) ;
 - pour les patients avec un taux d'HbA_{1c} > 8 % dans le cadre d'un ajustement thérapeutique dont le passage à l'insuline ;
 - pour les patients dont l'HbA_{1c} n'est pas interprétable (hémolyse...).
- 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.
- La mesure continue du glucose interstitiel par méthode flash (FGM) peut être utilisée chez les patients vivant avec un DT2 lorsqu'ils sont traités par insulinothérapie intensifiée (au moins 3 injections d'insuline par jour ou par pompe à insuline), afin d'adapter les doses d'insuline et de prévenir les hypoglycémies. Compte tenu de son coût, le

maintien de cette modalité d'ASG doit être réévalué régulièrement.

- Les iSGLT2 exposent à un risque accru d'acidocétose. Si cet événement indésirable est rare et ne survient généralement que dans des circonstances favorissantes (insulinopénie sévère, période chirurgicale, sepsis...), les patients traités par iSGLT2 peuvent bénéficier du remboursement d'un système d'auto-surveillance de la cétonémie et de 10 électrodes par an. Lors de la prescription, une éducation thérapeutique spécifique doit être assurée par le prescripteur afin de permettre au patient de bien comprendre le contexte clinique de son utilisation 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 8. 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'efficacité (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 que si les traitements sont pris en charge, c'est que leur ratio d'efficacité a été jugé acceptable par les autorités.

- En eux-mêmes, les coûts des traitements ne se limitent pas aux seuls prix des produits mais devraient considérer l'ensemble des coûts induits (par exemple : nécessité de renforcement de l'ASG, survenue d'hypoglycémies, 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. 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-hyperglycémiant dans le DT2 se limitera à intégrer dans leurs décisions les deux considérations suivantes :
 - les médicaments génériques et biosimilaires doivent être privilégiés car leur prix est toujours inférieur ou égal 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 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.

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, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Vitalaire.

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

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, LVL Médical, Merck Sharp & Dohme (MSD), Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi.

Bruno Detournay est employé de CEMKA, 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 Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), 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, Amgen AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck Sharp & Dohme (MSD), Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Sanofi, Servier.

Bruno Guerci déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des firmes pharmaceutiques et industrielles, organismes et sociétés savantes suivants :

- Firmes : Abbott, Asten Santé SA, AstraZeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Dinno Santé, Eli Lilly, Elivie, Gilead, GlaxoSmithKline, Homeperif, ISIS Diabète, Intarcia, Intercept Pharma France, Janssen, Johnson & Johnson, LifeScan, Linde Homecare France, Medtronic, Menarini Diagnostic, Merck Sharp & Dohme (MSD), Metacure, Nestlé Home Care, Novartis, Novo Nordisk, ORKYN', Pfizer, Roche Diagnostic, Sanofi Aventis, Vitalaire Groupe Air Liquide.

- Organismes : AFSSAPS, CNAMTS, CEPS, ANSM, GMED, SFD, SFE, NSFA.

Sophie Jacqueminet déclare avoir reçu des honoraires pour des activités d'expertise de la part des entreprises AstraZeneca et Novo Nordisk, et des frais d'hospitalité pour congrès scientifiques de la part des entreprises Abbott France, Ascencia Diabetes Care France, AstraZeneca, Lilly France SAS, Mellitus Care, Novo Nordisk, PharmaDom, Vitalaire, Ypsomed SAS.

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, Insulet, Isis, Johnson & Johnson, Medtronic, Medtrum, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Sanofi, Ypsomed.

Jacques Philippe déclare avoir reçu des honoraires pour des conférences et activités de conseil de la part des entreprises AstraZeneca, Boehringer Mannheim, Eli Lilly, Medtronic, Merck Sharp & Dohme (MSD), Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.

André Scheen déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen Pharmaceutica, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier.

Charles Thivolet déclare avoir reçu des honoraires pour conseils, conférences, déplacements et/ou hébergements à but professionnel des entreprises Abbott, Janssen, Lilly, Medtronic, Roche Diabetes Care, Sanofi.

Tiphaine 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. Marie Bouly déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles de la part des entreprises 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 Lilly et Novo Nordisk, et des crédits pour une association de recherche clinique de la part des entreprises Merck Serono et Novo Nordisk.

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, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi.

Serge Halimi déclare avoir reçu des honoraires pour conseils, conférences, déplacements et/ou hébergements à but professionnel de la part des entreprises AstraZeneca, Becton Dickinson (BD), Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, LifeScan, Merck Sharp & Dohme (MSD), MSD Vaccins, Novo Nordisk, Sanofi.

Gilles Le Pape déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (de la part des entreprises Lilly et Sanofi, ainsi que pour FMC Action.

Laurent Meyer déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (activité de conseil) de la part des entreprises Abbott, Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk.

Ronan Roussel déclare avoir reçu des honoraires pour des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) de la part des entreprises Abbott, AstraZeneca, Diabnext, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, Merck Sharp & Dohme (MSD), Mundipharma, Novo Nordisk, Sanofi, Vaiomer. Depuis le 01/01/2021, ces honoraires sont intégralement au bénéfice de la Fondation AHPH pour la Recherche.

Bastien Roux déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Jean-François Thébaud 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 (MSD) Vaccins, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis.