

RECOMMANDATIONS DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2

Docteur Samia FARAD BENSENOUCI
Endocrinologue libérale
Tours

Tours, 02 octobre 2018

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 (SFD).

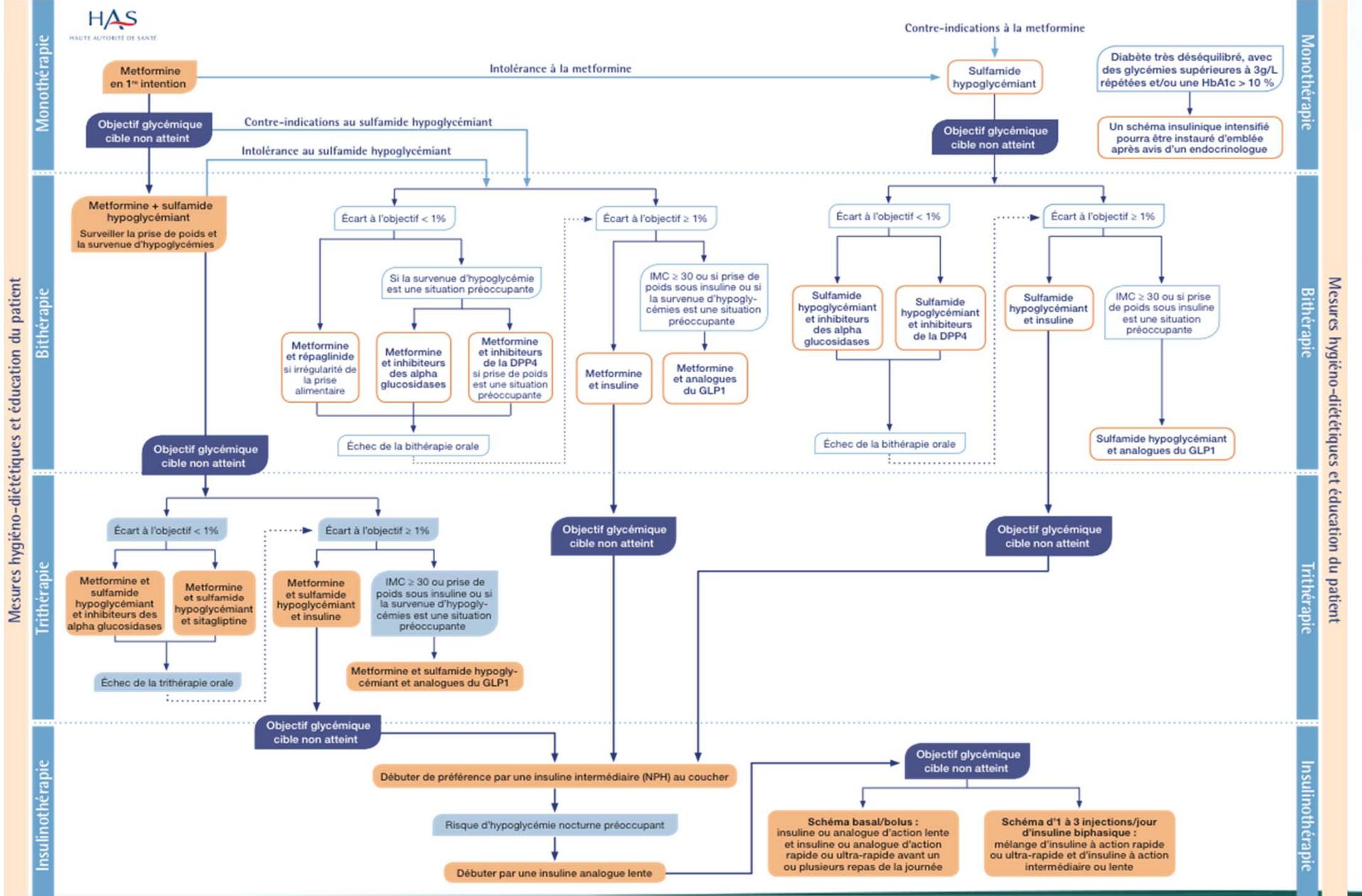
POURQUOI LA SFD A PRIS UNE POSITION?



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

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

Les Recommandations de la HAS 2013 ne prennent pas en compte les études de sécurité CV



Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patient

Mesures hygiéno-diététiques et éducation du patient

Monothérapie

Bithérapie

Trithérapie

Insulinothérapie

Or

- Depuis cette date, publication de grandes études de sécurité cardio-vasculaires des antidiabétiques en EBM
- Ces données nouvelles ont amené la plupart des sociétés savantes nationales ou internationales à modifier leurs recommandations : ADA, EASD...
- → prise de position SFD
 - Réévaluation / 2 ans
 - Travailler en collaboration avec HAS

les points forts

- Une valeur cible d'HbA1c à 7 %, individualisée dans certains cas
- L'importance de la décision médicale partagée
- La préférence donnée, dans le choix des agents hypoglycémiants, à ceux qui ne présentent pas de risque hypoglycémique et dont la sécurité cardio-vasculaire a été établie par de grandes études d'événements.
- La prise en compte, autant qu'il se peut, de la composante économique du traitement. L'essentiel est sans doute dans les règles d'arrêt, à savoir se poser régulièrement la question de l'efficacité du traitement choisi et savoir l'arrêter si l'efficacité n'est pas au rendez-vous, surtout s'il s'agit d'un traitement cher, à commencer par les agonistes du récepteur du GLP-1.

- A. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro- et la macroangiopathie
- 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 DT2 (situation « commune »)
- F. Populations particulières
- G. Place de l'auto-surveillance glycémique chez le patient diabétique de type 2
- H. Dimension économique

- A. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro- et la macroangiopathie
- 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 DT2 (situation « commune »)
- F. Populations particulières
- G. Place de l'auto-surveillance glycémique chez le patient diabétique de type 2
- H. Dimension économique

Les objectifs glycémiques centrés sur le patient

- **Pour la plupart des diabétiques :**
 - HbA1c < 7 %
- **Chez des diabétiques de découverte récente**
 - Bonne espérance de vie sans affection cardiovasculaire
 - HbA1c : 6 % à 6,5 %
 - Si cet objectif peut être atteint sans effet secondaire et sans hypoglycémie
- **Chez des diabétiques compliqués, à risque hypoglycémique**
 - Faible espérance de vie, avec des comorbidités ou si les objectifs sont difficiles à atteindre
 - **HbA1c : 7,5 % à 8 % et même un peu plus**

Objectifs glycémiques recommandés par la HAS selon le profil du patient¹

	Profil du patient	HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > à 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 %
	DT2 - avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) - ou avec des complications macrovasculaires 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 médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » 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 malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée, génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires pré-prandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec ATCD cardiovasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : - infarctus du myocare (IDM) avec insuffisance cardiaque - atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieure (IVA) proximale - atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) - artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique	≤ 8 %

1 - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS. Janvier 2013.

- A. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro- et la macroangiopathie
- 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 DT2 (situation « commune »)
- F. Populations particulières
- G. Place de l'auto-surveillance glycémique chez le patient diabétique de type 2
- H. Dimension économique

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.

- **Réévaluation du traitement 3 à 6 mois**
- **Tenir compte de l'adhésion du patient**
- **Éviter l'inertie médicale →**

→ Arrêter un médicament si inefficace ou intensifier le traitement

- Les sulfamides, les glinides, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP4) et les agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1 RA) 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 (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.

Différentes options à l'issue de l'évaluation de la réponse thérapeutique

- **Situation 1:**

Réponse thérapeutique satisfaisante + absence d'effets indésirables
+ patient à l'objectif

→ Le traitement peut être maintenu à l'identique.

- **Situation 2:**

Réponse thérapeutique satisfaisante + absence d'effets indésirables,
mais objectif non atteint

→ Le traitement en cours peut être maintenu et renforcé par l'introduction
d'une nouvelle classe thérapeutique.

- **Situation 3 :**

Réponse thérapeutique insuffisante + absence d'effets indésirables

→ Substitution par une autre classe thérapeutique envisagée.

- **Situation 4:**

Survenue d'effets indésirables significatifs

→ Arrêt du traitement ou adaptation posologique quelle que soit la réponse
thérapeutique observée.

- A. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro- et la macroangiopathie
- 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 DT2 (situation « commune »)**
- F. Populations particulières
- G. Place de l'auto-surveillance glycémique chez le patient diabétique de type 2
- H. Dimension économique

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

Éducation thérapeutique++

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.

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

Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie, on proposera en première intention un traitement par metformine, à doses progressives jusqu'à la dose maximale tolérée (idéalement entre 2 et 3 g/jour), fractionnée en deux ou trois prises.

RHD :
Si insuffisant
→ metformine

Avis n°9 – Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous metformine (figure 1)

– L'association metformine + iDPP4 doit être préférée à une bithérapie metformine + sulfamide lorsque l'objectif d'HbA_{1c} 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). À efficacité égale sur l'HbA_{1c}, il y a un avantage médical à choisir un iDPP4 plutôt qu'un sulfamide.

Bithérapie
=
Metformine + IDPP4

- 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'HbA_{1c} n'est pas atteint sous metformine :
 - chez le patient obèse (indice de masse corporelle, IMC \geq 30 kg/m²), 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 (pour *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcomes Results*) (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.

Les antidiabétiques oraux ou injectables non-insuliniques

Mesures hygiénodietétiques dans tous les cas

Actions	Classes	Molécules
Insulino-sensibilisateurs	Biguanides	Metformine
	Glitazones ou thiazolidine-diones (TZD)	Pioglitazone - Rosiglitazone <i>retirées du marché en 2011, en France, pour raison de pharmacovigilance.</i>
Insulino-sécréteurs	Sulfamides hypoglycémiants ou sulfonylurées	Glipizide Glimépiride Glibenclamide Gliclazide
	Glinides	Répaglinide
Incrétino-mimétiques	Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)	Sitagliptine – Vildagliptine – Saxagliptine [Linagliptine – Alogliptine → <i>non commercialisées</i>]
	Analogues du GLP-1	Exénatide – Exénatide LAR – Liraglutide – Dulaglutide [Lixisénatide – Albiglutide → <i>non commercialisés</i>]
Inhibiteurs des alpha-glucosidases		Acarbose
Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) <i>(non commercialisés)</i>		Dapagliflozine, Canagliflozine, Empagliflozine

Tableau II. 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

Bénéfices / Risques

Classes thérapeutique	Bénéfices	Risques
Metformine 1. Dorosz – Guide pratique des médicaments – 31 ^{ème} édition – Maloine 2012 – p737 2. RCP Glucophage®	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ↘ de l'HbA_{1c} de 1 à 2 %¹ ➤ Pas de prise de poids² ➤ Pas d'hypoglycémie² 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Troubles gastro-intestinaux ➤ Nombreuses contre-indications
Sulfamides hypoglycémiants 1. RCP Novonorm® 2. A. Grimaldi : Traité de diabétologie – 2 ^{ème} édition – Médecine Sciences Flammarion – 2009 ; p406	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ↘ complications microangiopathiques oculaires et rénales (glibenclamide et glipizide dans UKPDS ²) ➤ ↘ de l'HbA_{1c} de 1 à 1,5 %² 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hypoglycémie¹ ➤ Prise de poids ²
Insulino-sécréteurs : glinides (répaglinide) 1. RCP Novonorm® 2. A. Grimaldi : Traité de diabétologie – 2 ^{ème} édition – Médecine Sciences Flammarion – 2009 ; p406	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Action + rapide et de + courte durée que les sulfamides ➤ ↘ De l'HbA_{1c} de 0,14 à 2 %² 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hypoglycémie¹ ➤ Nécessité d'une prise avant chaque repas¹
iDPP-4 1. RCP Januvia® 2. A. Grimaldi : Traité de diabétologie – 2 ^{ème} édition – Médecine Sciences Flammarion – 2009 ; p408-409	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sans action sur le poids corporel² ➤ ↘ de l'HbA_{1c} : 0,5 à 0,7 % 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hypoglycémie¹ (en association) ➤ Troubles intestinaux¹
Analogues GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diminution du poids corporel de 1 à 2,8 kg. ¹ ➤ ↘ de l'HbA_{1c} : entre 1,2 et 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hypoglycémie¹ (en association) ➤ Troubles gastro-intestinaux¹

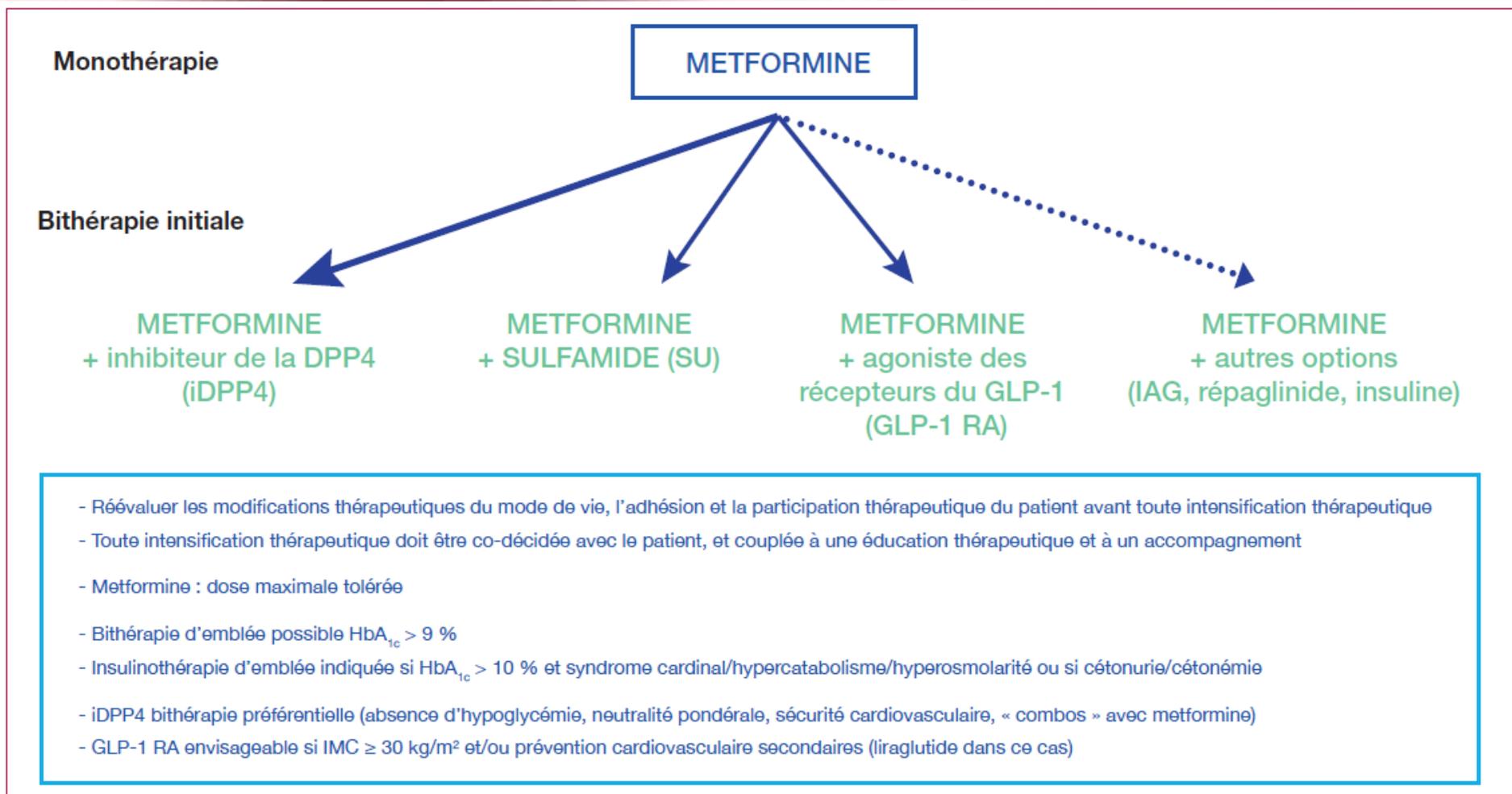


Figure 1. Stratégie thérapeutique si $HbA_{1c} >$ objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée.

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 inhibiteur de l'alpha-glucosidase (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'HbA_{1c} 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'HbA_{1c} n'est pas atteint sous bithérapie, il faudra recourir à une insulinothérapie exclusive.

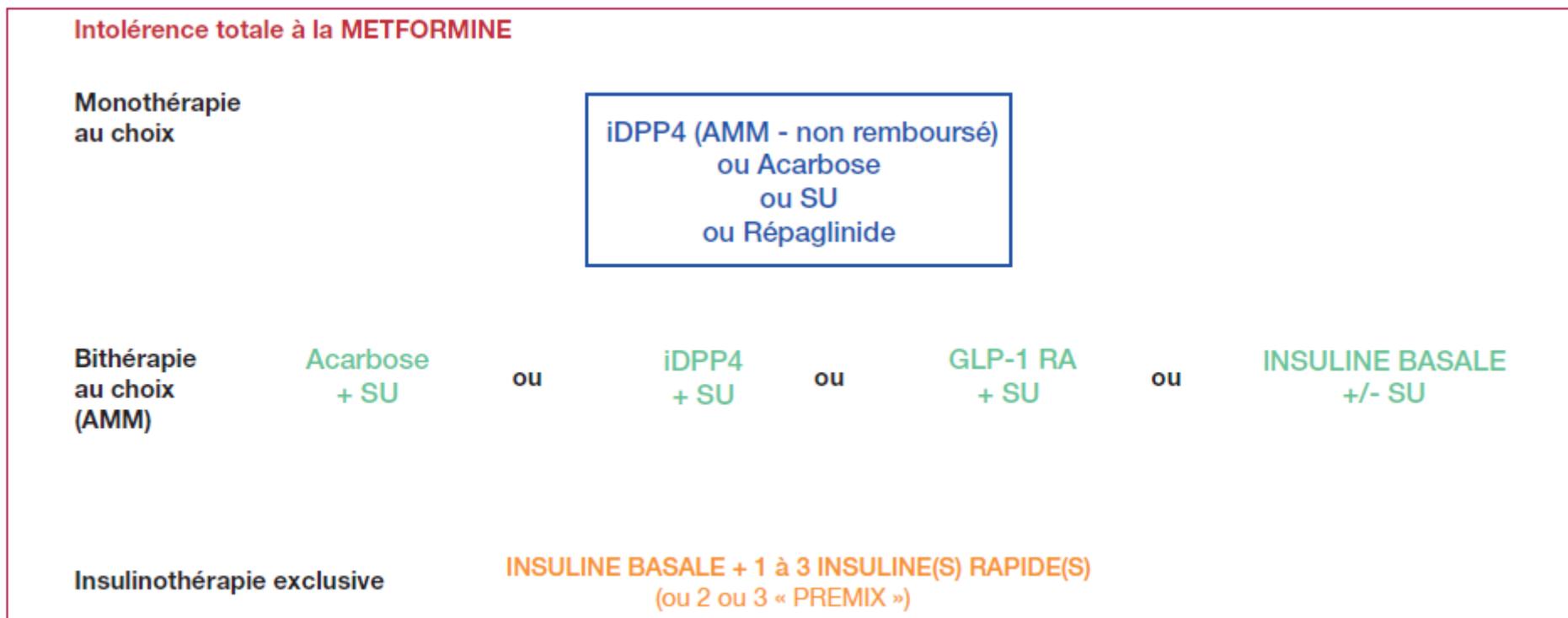


Figure 6. Stratégies thérapeutiques en cas d'intolérance totale ou de contre-indication à la metformine.

Les inhibiteurs des DPP4

SAXAGLIPTINE

savor
TIMI 53
TIMI STUDY GROUP / HADASSAH MEDICAL ORG

ALOGLIPTINE

EXAMINE

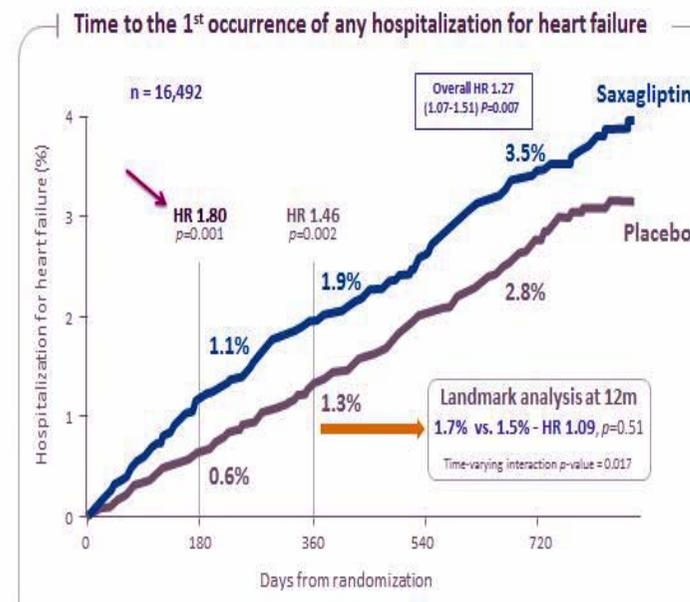
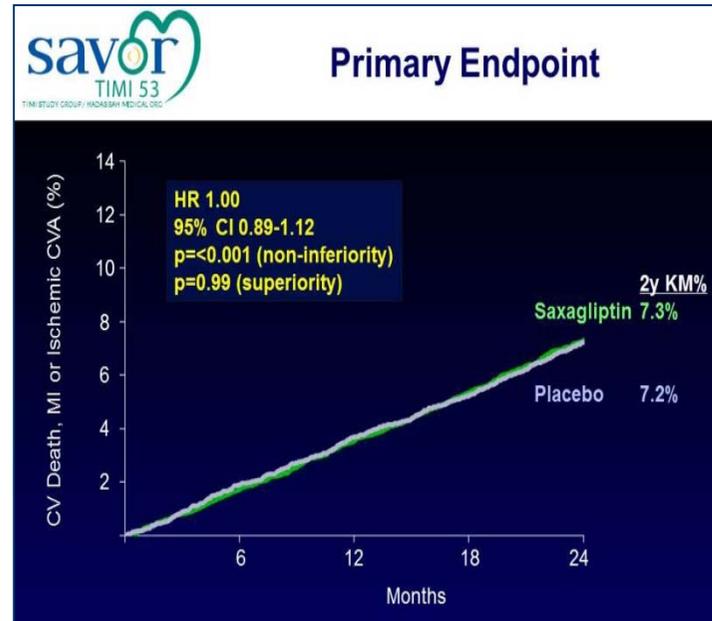
SITAGLIPTINE

TECOS
TRIAL EVALUATING CARDIOVASCULAR
OUTCOMES WITH SITAGLIPTIN

Trois grands essais randomisés contrôlés modernes
démontrent la sécurité d'emploi des DPP4-inhibiteurs

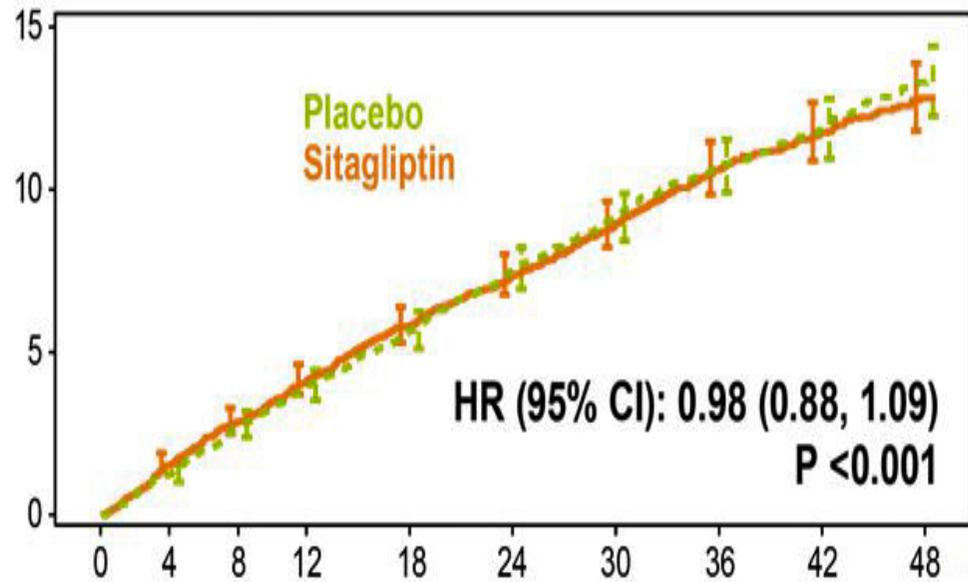


Hospitalisation pour insuffisance cardiaque:
 Saxagliptine 3,5%
 Placebo 2,8%
 HR 1,27 (1,07 – 1,51; p=0,007)



Mortalité cardiovasculaire, Infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable

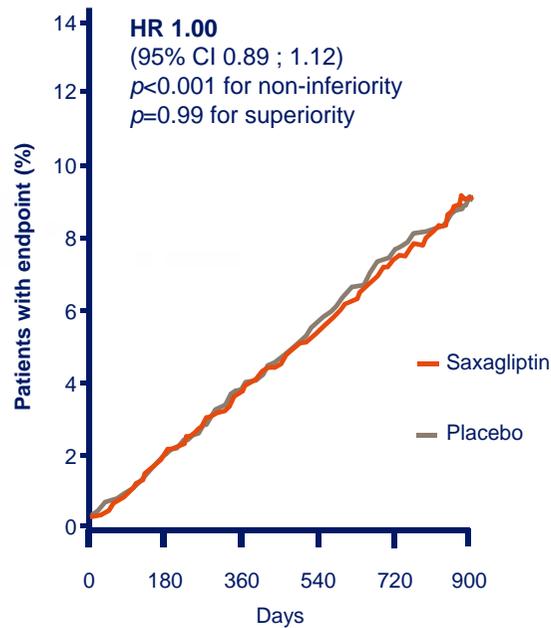
TECOS
TRIAL EVALUATING **CARDIOVASCULAR**
OUTCOMES WITH **SITAGLIPTIN**



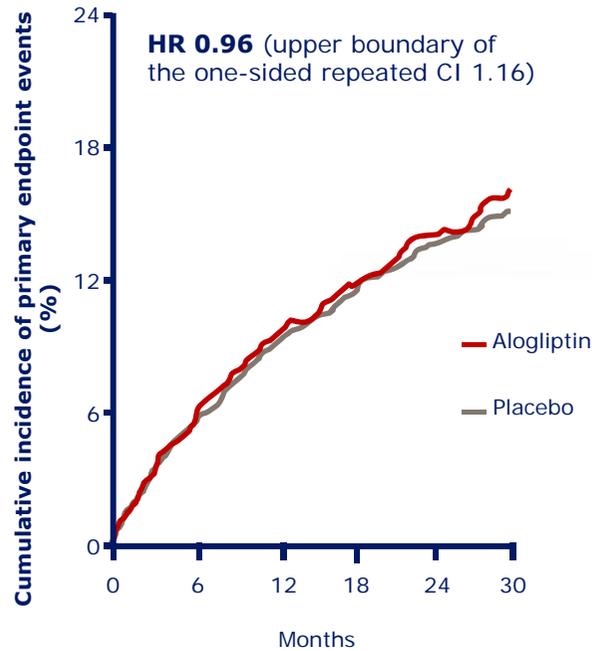
Les études CVOTs pour les i-DPP4

Délais d'apparition du premier évènement cardiovasculaire fatal, IM non fatal ou AVC non fatal

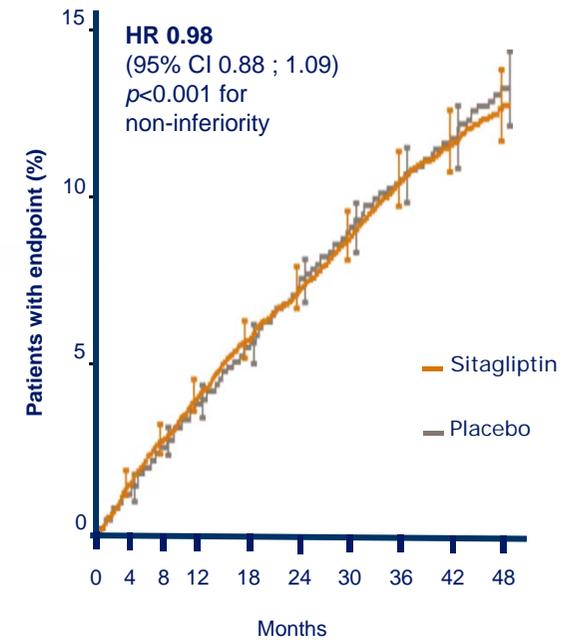
SAVOR-TIMI 53¹



EXAMINE²



TECOS³ †



- *Ischaemic stroke for SAVOR-TIMI 53 and EXAMINE. †Primary outcome includes unstable angina requiring hospitalisation
- CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVOT, cardiovascular outcomes trial; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction

Pourquoi des études de sécurité CV pour les traitements antidiabétiques ?

1. DT2 = très haut risque cardiovasculaire
2. Le traitement intensif peut augmenter le risque CV du DT2 (ACCORD)
3. Risque peut être augmenté par certaines molécules (roziglitazone)

Diabète de type 2 : un risque cardiovasculaire augmenté versus population générale

En France, des recueils de données nationales ont clairement démontré une augmentation du risque d'hospitalisation pour complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 versus la population non diabétique² :

**AUGMENTATION
DU RISQUE
D'HOSPITALISATION**



X 1,6

pour AVC
(17 148 hospitalisations/an)



X 2,2

pour INFARCTUS
DU MYOCARDE
(11 737 hospitalisations/an)



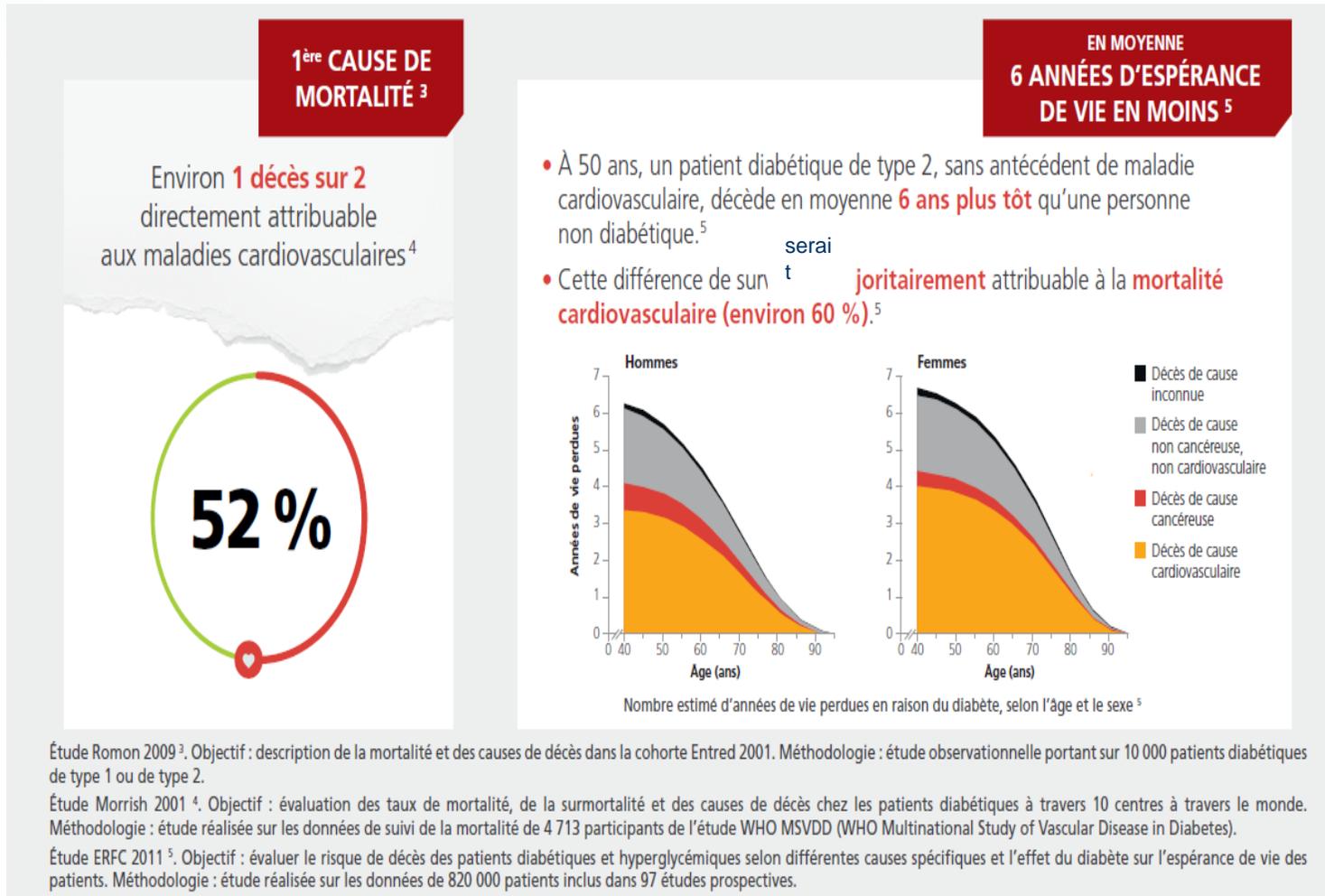
X 7

pour AMPUTATION
D'UN MEMBRE INFÉRIEUR
(7 749 hospitalisations/an)

Étude Fosse-Edorh 2015². Objectif : évaluation du poids des complications liées au diabète (pour l'année 2013) et notamment des complications cardiovasculaires nécessitant une hospitalisation. Méthodologie : bilan réalisé sur la base des 3 millions de patients traités pharmacologiquement pour un diabète, ainsi les effectifs sont possiblement sous-estimés. Les analyses ont été effectuées à partir des systèmes de recueil de données nationales et exhaustives que sont le Sniiram chaîné au Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et le registre du Réseau épidémiologique et Information en néphrologie (REIN).

Maladies cardiovasculaires :

1ère cause de mortalité chez les patients diabétiques de type 2 ³

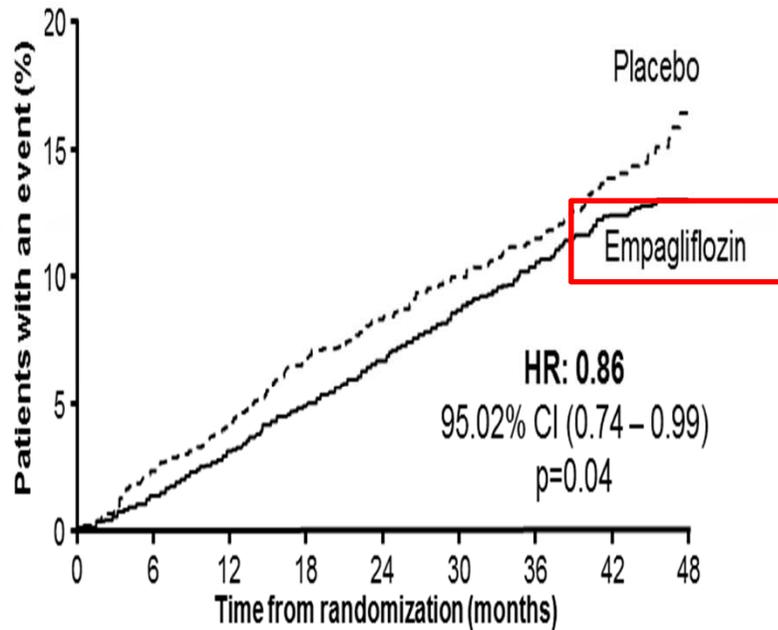


3. Romon I et al. Entred 2001. Bull Epidemiol Hebd 2009;(42-43):469-472. 4. Morrish NJ et al. Diabetologia 2001;44 (Suppl2):S14-S21.

5. Emerging Risk Factors Collaboration. NEJM 2011;364:829-841

Il n'existe à ce jour que 2 molécules possédant une réelle capacité
de protection cardiovasculaire en toute sécurité

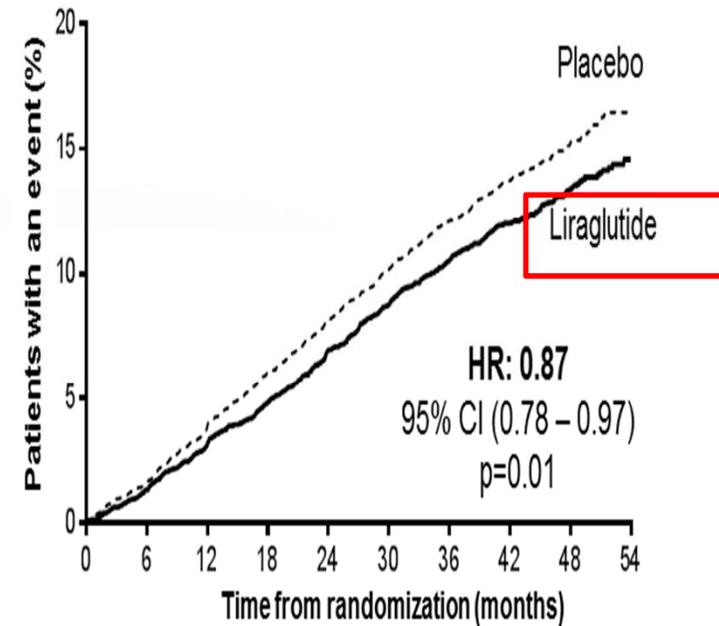
EMPA-REG OUTCOME
CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke



Patients at risk

Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

LEADER
CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke



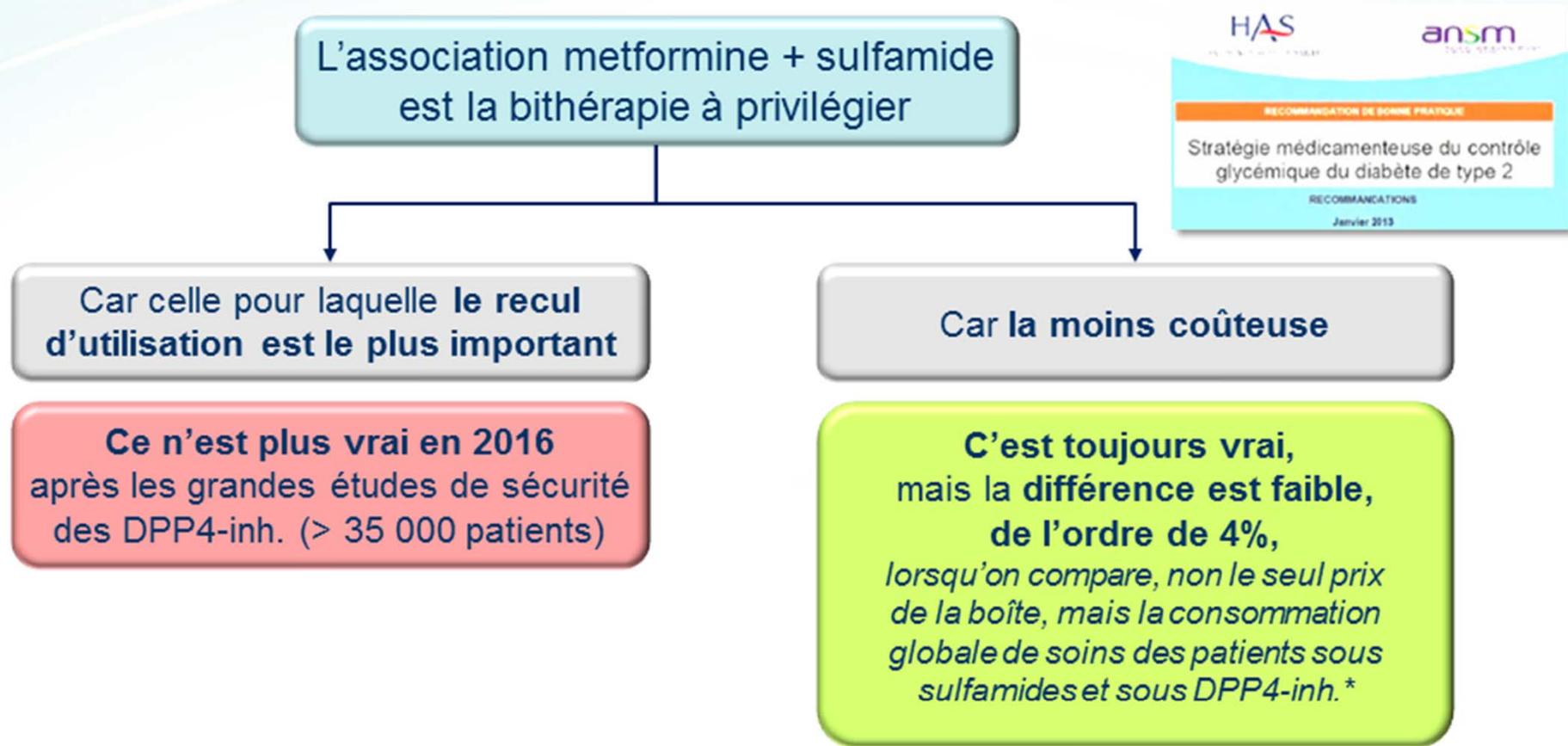
Patients at risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

EMPA-REG: Zinman et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28

LEADER: Marso et al. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827 SUSTAIN: Marso et al. N Engl J Med 2016;375:1834-44.

Les recommandations HAS 2013 françaises encore d'actualité ?



- On aimerait que les campagnes de la CNAM-TS n'utilisent plus cet argument, qui n'a pas de support scientifique, comme pseudo « **avantage de sécurité** » des sulfamides sur les DPP4-inhibiteurs

Objectif non atteint
avec bithérapie
→
trithérapie

Avis n°10 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous bithérapie metformine + iDPP4 (*figure 2*)

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} 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'HbA_{1c} 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.

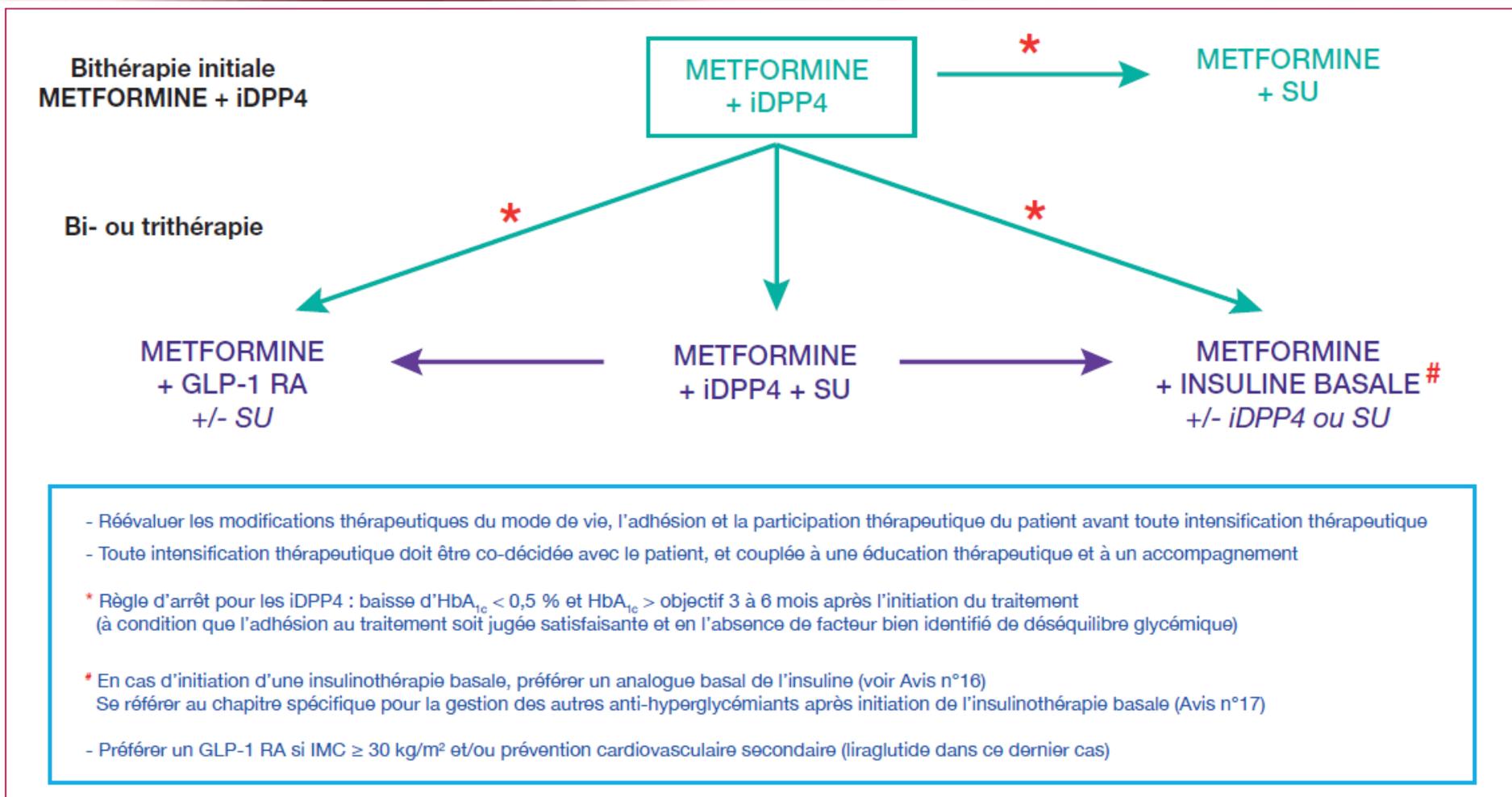


Figure 2. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + iDPP4 à dose optimale bien observée.

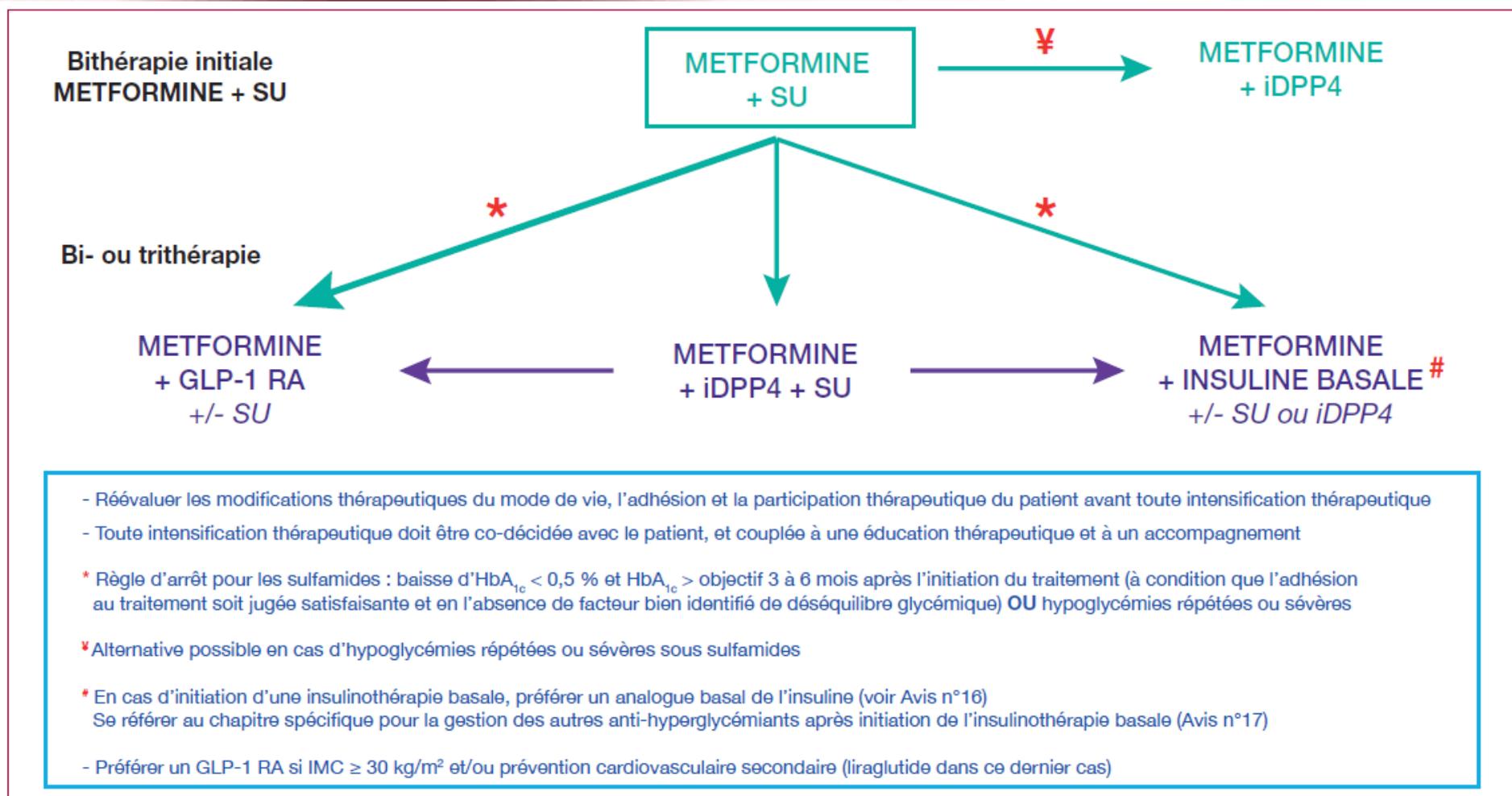


Figure 3. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + sulfamide à dose optimale bien observée.

Les Sulfamides imposent une bonne dose de prudence

- **Recul d'utilisation important**
- **Efficacité démontrée mais...**
- **Risque d'hypoglycémie (surtout chez les sujets âgés)**
- **Risque de maladies cardio-vasculaires (sécurité cardio-vasculaire non démontrée)**
- **Prise de poids**

ANALOGUES DU RECEPTEUR DU GLP-1

1- Agonistes du récepteur du GLP-1 quotidiens

- EXENATIDE (BYETTA)
- LIRAGLUTIDE (VICTOZA)

2- Agonistes du récepteur du GLP-1 hebdomadaires

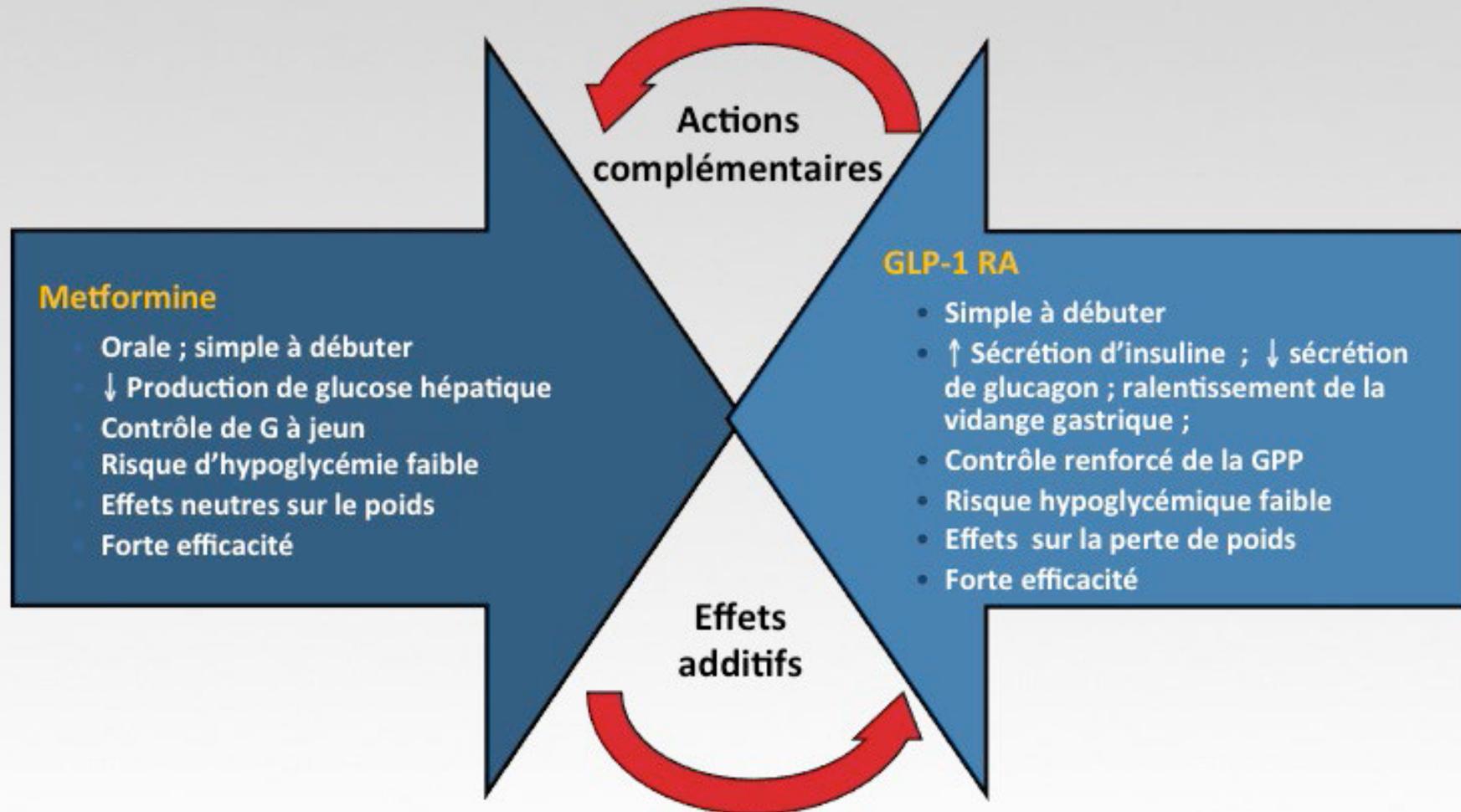
- EXENATIDE A LIBERATION PROLONGEE (BYDUREON)
- DULAGLUTIDE (TRULICITY)



EFFICACITE DES ANALOGUES GLP-1

- Réduction de l'HbA1C
- Réduction de la glycémie à jeun
- Réduction du poids
- Epargne insulinique

Association de metformine avec des GLP-1 RA



4. Patient en prévention cardiovasculaire secondaire

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.

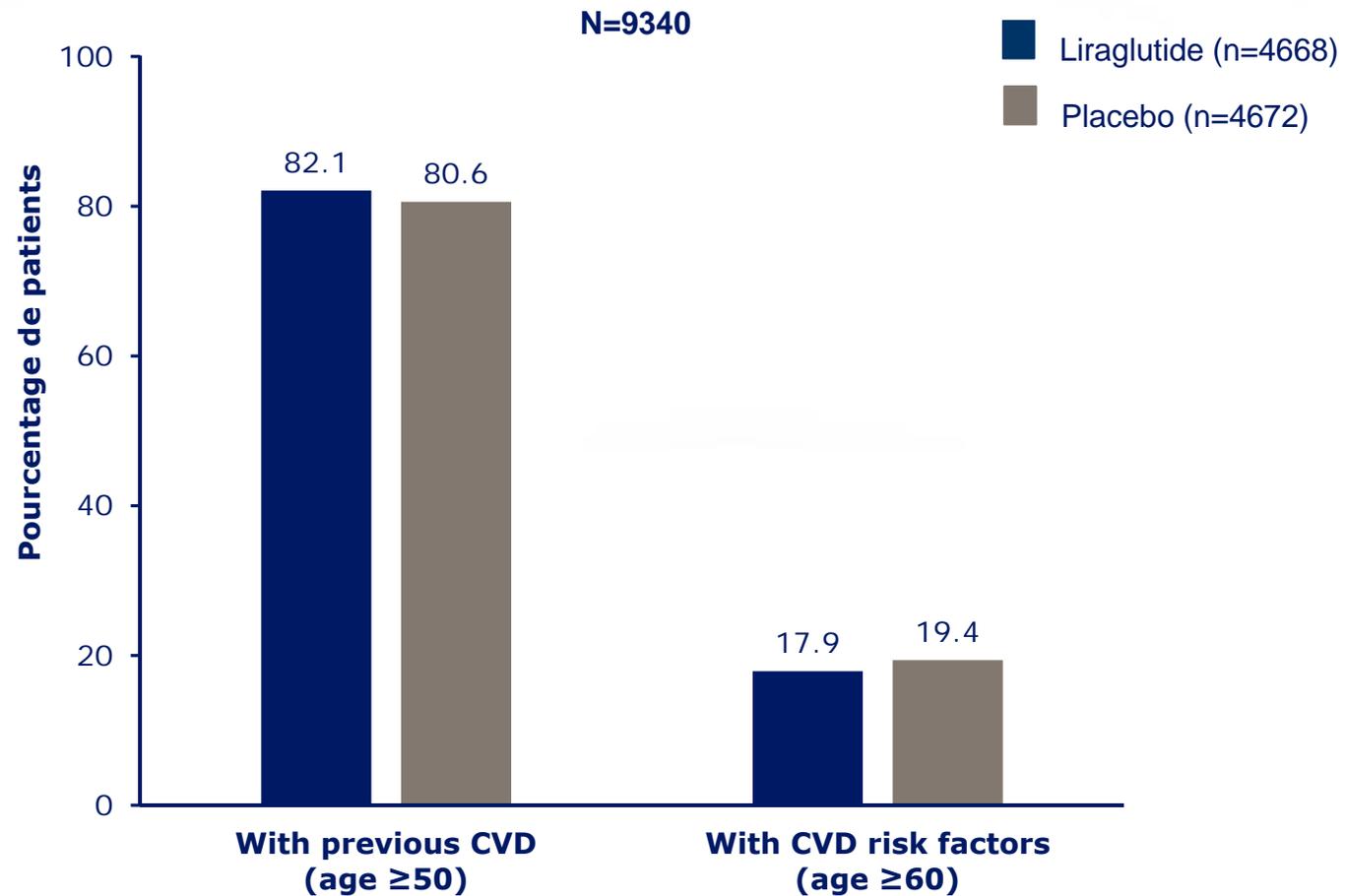
La metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications.

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.

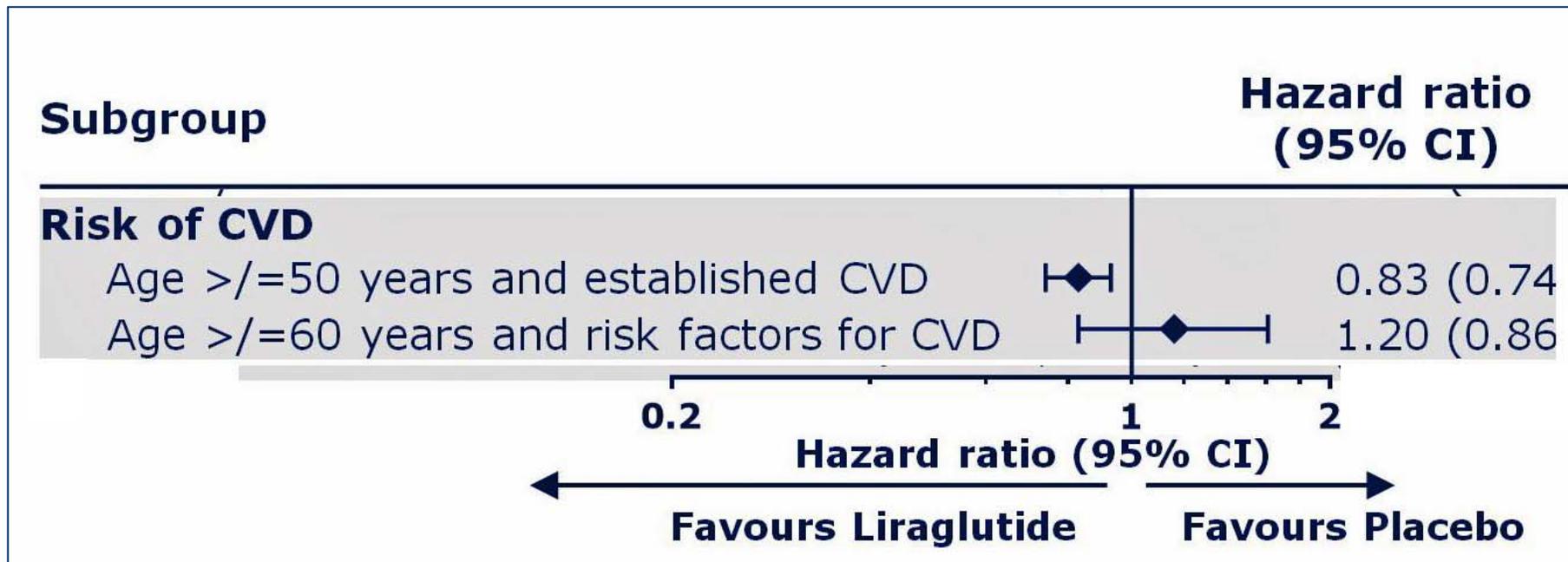
La majorité des patients LEADER sont à haut risque cardiovasculaire



- CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease

ETUDE LEADER :

le bénéfice CV est bien démontré pour les patients en prévention cardiovasculaire secondaire



Possible mais moins clair pour les patients en prévention CV primaire, *même avec des facteurs de risque majeurs*

Avis n°12 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous bithérapie metformine + GLP-1 RA (figure 4)

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} 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.

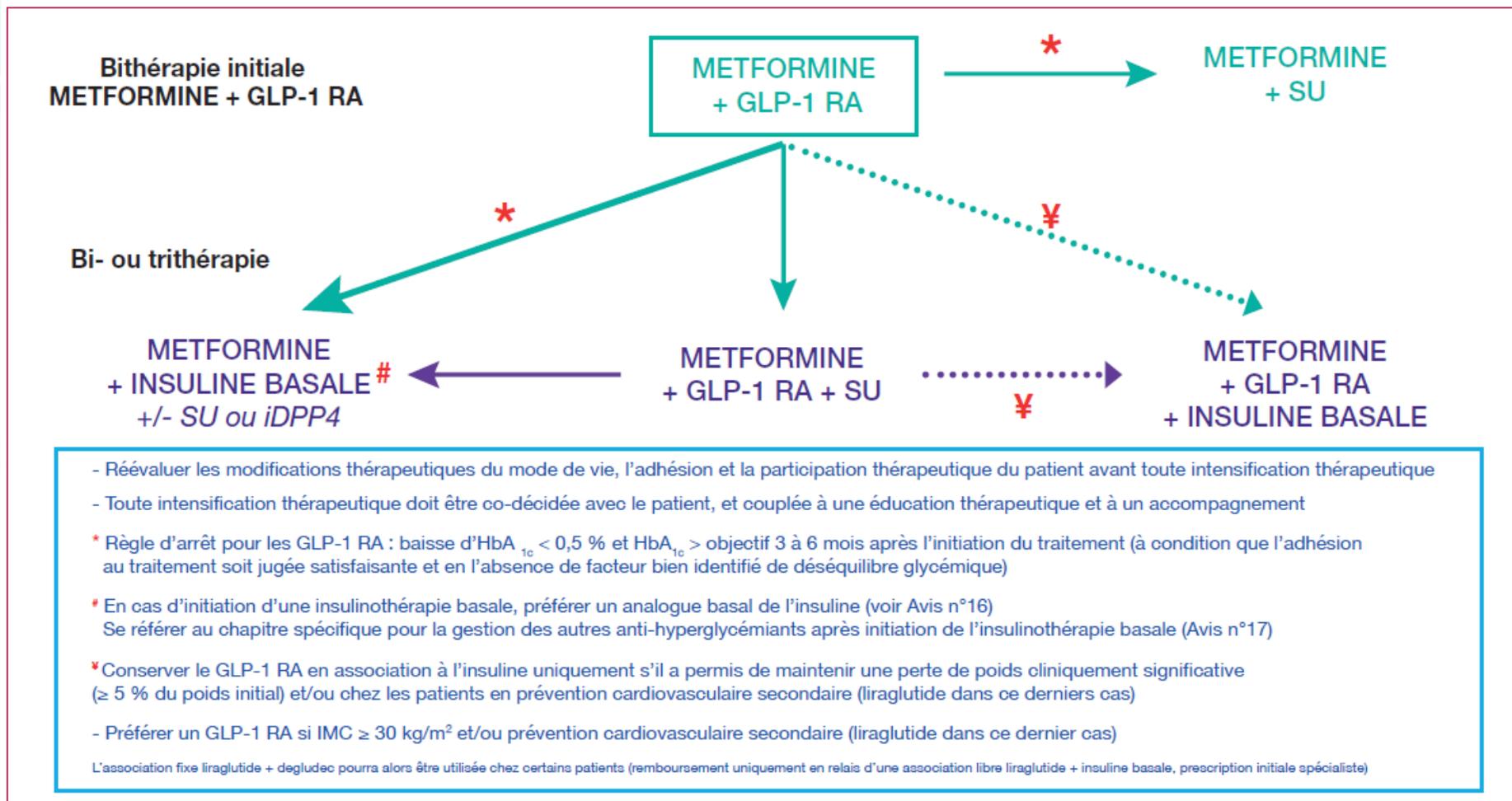


Figure 4. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + GLP-1 RA à dose optimale bien observée.

Avis n°13 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous trithérapie metformine + sulfamide + iDPP4 (*figure 2 et figure 3*)

Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} 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).

Synthèse des traitements hypoglycémiants

	Gliclazid e	Sitaglipt ine	Liraglut ide
Absence de risque d'hypoglycémie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bénéfice CV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Absence de prise de poids	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Faible coût	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conforme à la prise de position de la société Française de Diabétologie 2017	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

**Avis n°14 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint
sous trithérapie metformine + GLP-1 RA
+ sulfamide hypoglycémiant (*figure 4*)**

Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} 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-hyperglycémiant lors de l'instauration d'une insuline 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 $HbA_{1c} < 7\%$ (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 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-hyperglycémisants 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 *neutral protamine Hagedorn* (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 (disponible sur www.sfdiabete.org). Le recours à un endocrinologue-diabétologue peut être utile dans ces cas-là.

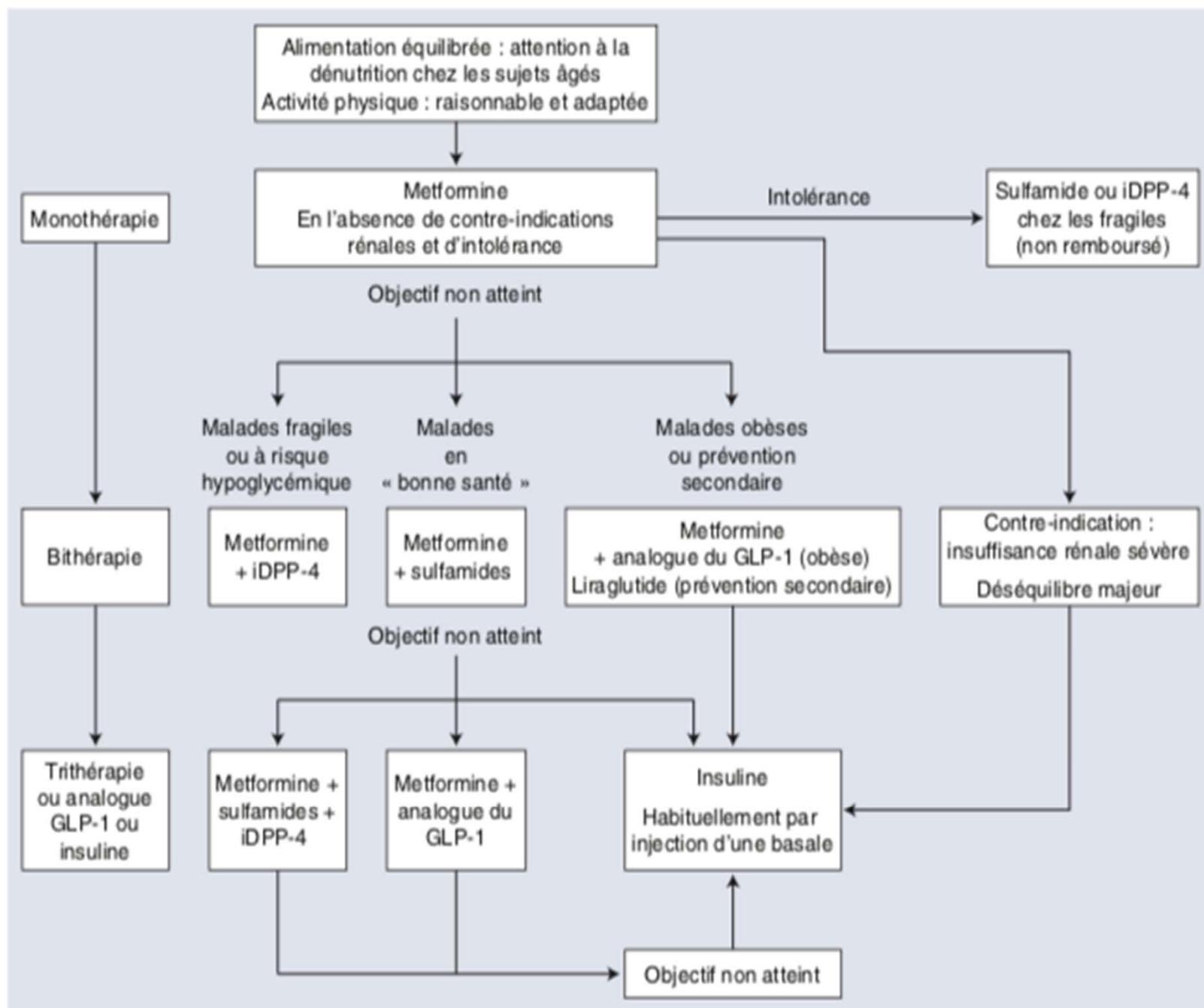


Figure 2. Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique chez les patients diabétiques de type 2. GLP-1 : *glucagon like peptide 1* ; iDPP-4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4.

Que faire si la basale ne suffit pas

- Association insuline basale - GLP1 RA
 - Limite la prise de poids
 - Réduit l'HbA1C
 - Diminue le risque d'hypoglycémie

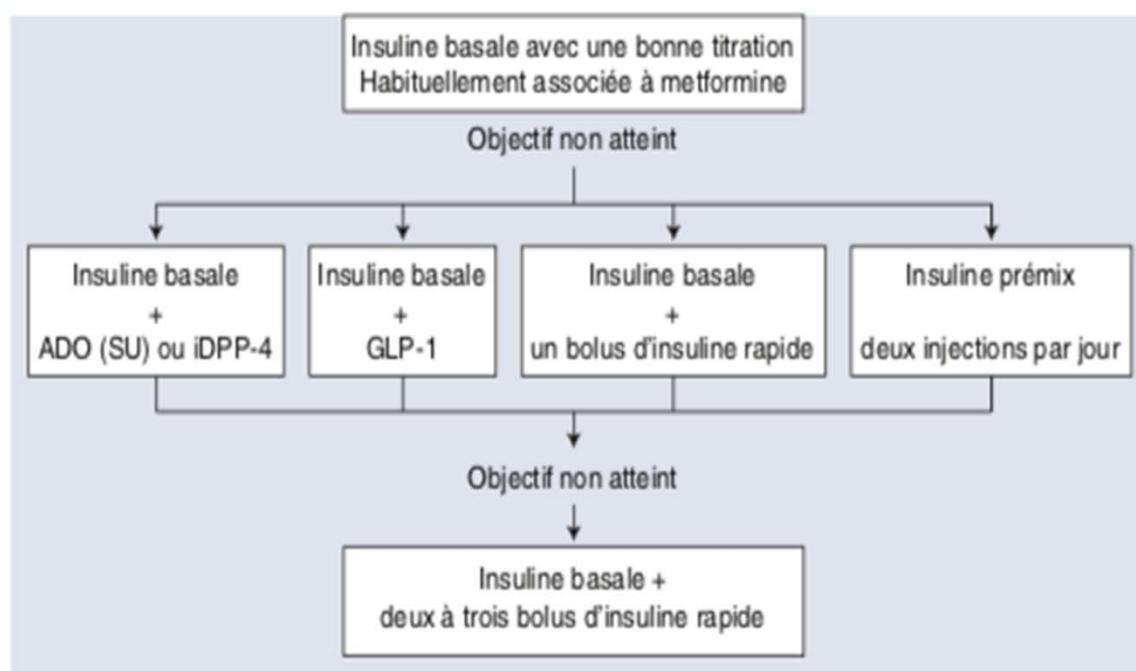


Figure 3. Arbre décisionnel. Stratégie d'utilisation de l'insuline. GLP-1 : *glucagon like peptide 1* ; iDPP-4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 ; ADO : antidiabétiques oraux ; SU : sulfamide.

Avis n°18 - Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous insulinothérapie basale + metformine (figure 5)

- 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), l'avis d'un endocrinologue-diabétologue est souhaitable.
- À 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'HbA_{1c}. 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.

Si résultats insuffisants avec basal-traitement oral

→ Intensification par basal + ou basal-bolus

- 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.

Insulinothérapie : intensification progressive

- ADO (et/ ou GLP1 RA) + Insuline basale
- Schéma basal + 1
- Schéma basal + 2
- Schéma basal - bolus

Mais risque de prise de poids et d'hypoglycémie

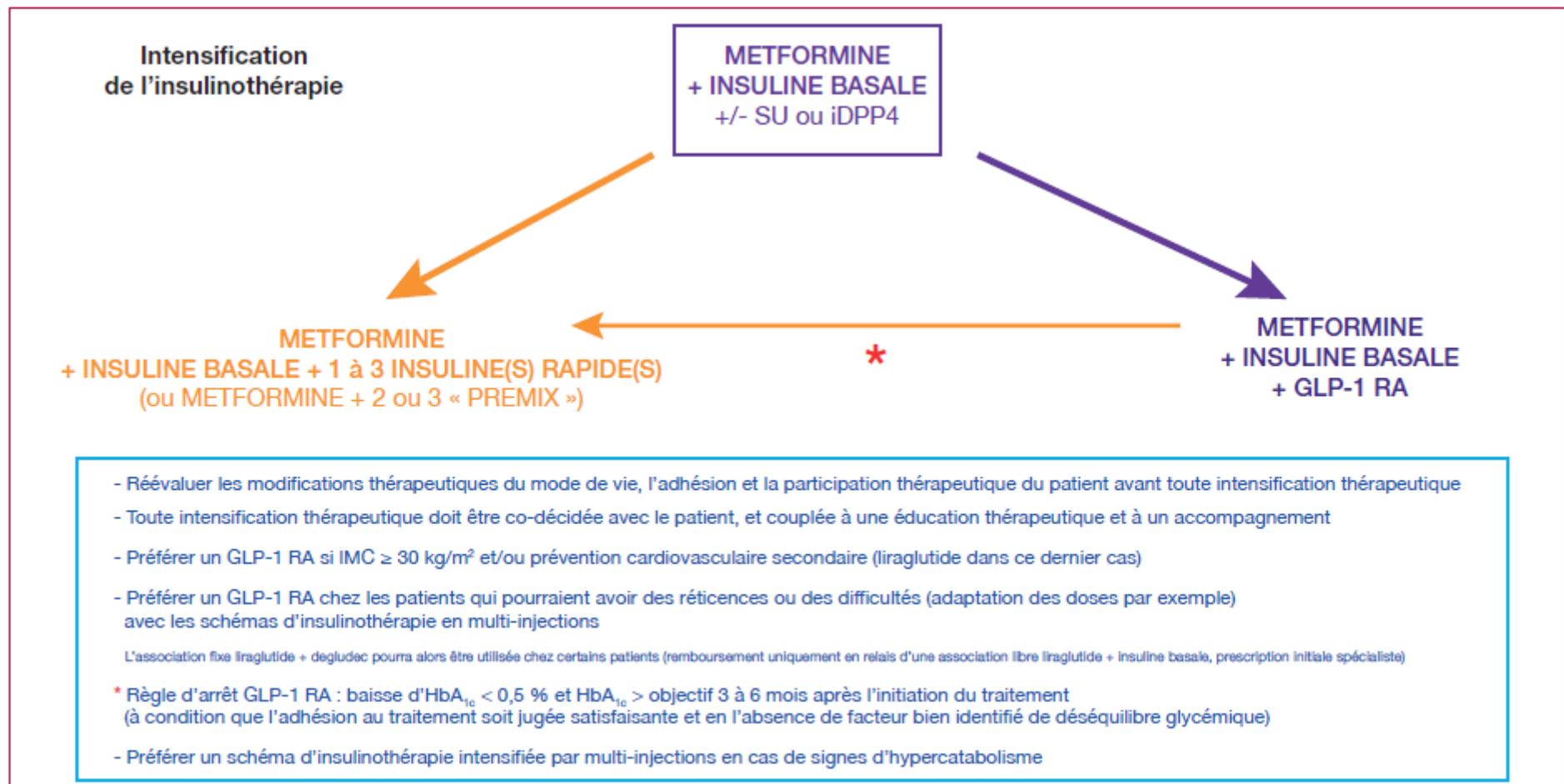


Figure 5. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + insuline basale bien titrée bien observée.

Merci de votre attention

