



Recommandations de la Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED-SSED) pour le traitement du diabète de type 2 (2023)

Working group of the SGED/SSED

Giacomo Gastaldi, Barbara Lucchini, Sebastien Thalmann, Stephanie Alder, Markus Laimer, Michael Brändle, Peter Wiesli, Roger Lehmann (chairman)

Contenu

Introduction	2
Algorithme pas-à-pas	2
Modifications du mode de vie, prévention du diabète et traitement multifactoriel du DT2	3
Maladie rénale chronique (MRC) et diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG)	4
Insuffisance cardiaque et diabète (ICFEp, ICFEm, ICFEr)	5
Suivi pondéral en cas de DT2 et d'obésité	6
Diagnostic différentiel des sous-types de diabète et du manque d'insuline	7
Considérations particulières chez les personnes âgées	9
Limites de l'utilisation des traitements antidiabétiques et associations interdites	10
Coût des traitements antidiabétiques et analyse coût-efficacité	10
Remarques finales et résumé des recommandations suisses	11
Déclaration des potentiels conflits d'intérêt	13
Références	14
Figures	17
Tables	21

Le comité de la SSED a approuvé cette version originale 2023 en anglais le 16 novembre 2022.

Le SSED tient à remercier ses partenaires de collaboration platine pour leur soutien.

Introduction

A partir de 2008, l'agence du médicament américain (FDA) a exigé la réalisation d'une étude de sécurité cardiovasculaire (Cardio-Vascular Outcome Trial ou CVOT) avant la mise sur le marché de tout nouveau traitement du diabète. **Depuis lors, nous assistons à une révolution dans le traitement du diabète.** Les premiers essais cliniques ont démontré la neutralité cardiovasculaire des inhibiteurs de la DPP-4, sans aucun autre avantage additionnel à court terme [1-4].

En 2015, l'essai clinique EMPA-REG a démontré que l'empagliflozine, un inhibiteur du SGLT2 (iSGLT2), réduisait la survenue de l'issue primaire composite « *3-point MACE* » (décès cardiovasculaire; infarctus du myocarde ou accident vasculaire non fatal), la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les issues rénales combinées et même la mortalité toutes causes. L'essai LEADER, réalisé avec le liraglutide, un agoniste des récepteurs GLP-1 (GLP-1 RA), a aussi révélé des résultats significatifs pour le critère principal « *3-point MACE* », la mortalité cardiovasculaire, les issues rénales composites et la mortalité toutes causes. Ces deux études cliniques ont marqué le début d'une histoire à succès pour l'ensemble des iSGLT2 et la majorité des GLP-1 RA. Récemment, les données tirées des CVOTs ont révélé que la prescription de l'ensemble des iSGLT-2 permettait de réduire les hospitalisations consécutives à une insuffisance cardiaque indépendamment de la fraction d'éjection (fraction d'éjection réduite ou préservée) [5] et que les GLP-1 RA réduisaient la survenue d'accidents vasculaires cérébraux [6]. La portée de ces résultats est révolutionnaire pour le traitement du DT2 [7-15] et a conduit à la mise à jour des recommandations SGED/SSED, illustrées par la figure 1. La figure 2 contient une synthèse des principaux résultats tirés de ces essais cliniques.

Les nouvelles lignes directrices de l'EASD/ADA sur le diabète [16] ont soigneusement intégré les résultats des CVOTs. Elles mettent l'accent sur la protection cardio-rénale, la prévention et le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi que la réduction du poids et de la glycémie. Les recommandations suisses sont destinées en premier lieu aux médecins internistes généralistes, qui assurent le suivi de la majorité des personnes atteintes de diabète de type 2, contrairement à celles de l'EASD/ADA qui sont particulièrement détaillées. En effet, la majorité des patients atteints de diabète de type 2 se trouve dans les groupes avec un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé sur la base de la définition de la société européenne de cardiologie [17]. De ce fait, les recommandations relatives à la protection cardio-rénale, à la prévention ou au traitement de l'insuffisance cardiaque peuvent s'appliquer à tous les patients atteints de diabète de type 2, ce qui simplifie considérablement la lecture des lignes directrices.

Algorithme pas-à-pas

La figure 1 résume les recommandations suisses actuelles du traitement du diabète de type 2. En premier lieu, l'accent est à porter sur les changements du mode de vie et la mise en œuvre d'une approche multifactorielle, détaillée dans le chapitre suivant. La première ligne thérapeutique est dorénavant un traitement combiné par metformine et un iSGLT2 ou metformine et un GLP-1 RA. La metformine reste le traitement de première intention, l'ensemble des essais cliniques de sécurité cardiovasculaires ayant été réalisé chez des patients traités par metformine, sans compter qu'aucun autre antidiabétique permet de réduire la production hépatique de glucose. L'introduction d'une bithérapie d'emblée à l'initiation du traitement est semblable aux directives relatives à la prise en

charge de l'hypertension qui préconisent de débiter par le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec un IEC ou un sartan associé à une deuxième molécule faiblement dosée. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, lorsque la double association n'est pas suffisante, une triple association (iSGLT2, GLP-1 RA et metformine) est recommandée. Cette triple association n'a pas été évaluée dans les CVOTs, mais de plus en plus d'études de vie réelle, tant en Europe qu'aux Etats-Unis [18, 19], montrent une supériorité de l'association metformine, iSGLT2 et GLP-1 RA pour réduire le critère composite *3-point MACE*, la mortalité totale et l'insuffisance cardiaque. La combinaison de metformine et de sulfonylurée, recommandée pendant plus de 60 ans, présente quant à elle une mortalité plus de 10 fois supérieure et une occurrence de MACE à 3 points plus de 7 fois supérieure que la triple association [18].

Lorsque la triple association ne permet pas d'atteindre l'objectif d'HbA1c souhaité, le traitement par insuline s'avère nécessaire. Il convient de rappeler qu'environ le quart des patients ayant un diabète de type 2 (parfois sous-diagnostiqué) nécessitent une insulinothérapie. En cas de signes d'insulinopénie, même si un DT2 inaugural est suspecté, la séquence d'initiation des traitements doit être inversée (figure 1 : flèches bleues). L'insuline devient la première ligne, suivie par l'initiation des traitements assurant une protection cardio-rénale (iSGLT2, GLP-1 RA et metformine) (figure 1).

Modifications du mode de vie, prévention du diabète et traitement multifactoriel du DT2

A tout âge, les changements du mode de vie constituent le traitement de première intention du pré-diabète et du diabète. Une alimentation saine, le contrôle du poids et la pratique régulière d'une activité physique sont essentiels. Idéalement, ces changements devraient être réalisés de façon concomitante (figure 3).

Les principaux objectifs à améliorer sont :

- Le contrôle de la glycémie, celui de la pression artérielle et du taux de cholestérol selon des objectifs individualisés
- Atteindre et maintenir les objectifs de contrôle pondéral.
- Retarder ou prévenir les complications du diabète (atteintes micro et macrovasculaires).

Une perte de poids > 15%, comme observée dans l'essai DIRECT, permet de réduire le taux de survenue du diabète de 86% [20]. La comparaison de régimes existant révèle que le taux d'adhésion à un régime particulier est le facteur prédictif le plus important de la perte pondérale [21]. Chez les personnes atteintes de pré-diabète et d'obésité, les essais cliniques réalisés avec des doses élevées de GLP-1 RA ou de GLP-1/GIP RA ont permis de normaliser le taux de glucose dans 83 à 95 % des cas [22, 23]. Une méta-analyse a révélé une réduction de l'incidence du DT2 chez les personnes pré-diabétiques traitées par iSGLT2 [24].

Traitement multifactoriel

L'essai Steno-2 [25] a confirmé l'importance d'une approche multifactorielle dans la prise en charge du DT2, basée sur le contrôle intensif des valeurs cibles de glycémie, de pression artérielle, de LDL-cholestérol et l'arrêt du tabac. Il incombe au médecin en



charge du patient de définir les interventions à privilégier ainsi que l'ordre dans lequel ces dernières sont à mettre en œuvre en prenant en compte les priorités des patients vis-à-vis de l'importance du contrôle pondéral, glycémique et de la protection cardio-rénale.

Gestion des lipides et de la pression artérielle

Pour assurer le contrôle du taux de cholestérol LDL, une statine puissante (rosuvastatine, atorvastatine) constitue le premier choix. Si les objectifs ne peuvent pas être atteints, l'ézétimibe devrait être associé. En cas d'échec de la combinaison, les inhibiteurs du PCSK-9 sont recommandés [17], en tenant compte des limitations asséurologiques spécifiques à chaque pays.

La tension artérielle cible est également à individualiser [17] et devrait être de 130/70-79 mmHg. Chez des patients plus jeunes, la cible de pression artérielle systolique peut être < 130 mmHg, mais elle ne devrait pas être < 120 mmHg. Chez une personne de plus de 65 ans, la pression artérielle systolique recommandée se situe entre 130 et 139 mmHg. Le choix des traitements se porte généralement sur l'association précoce d'un IEC et d'un antagoniste du calcium; si l'IEC n'est pas toléré, un sartan ou ARA (antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) est indiqué [17]. Les personnes ayant un diabète ont une réactivité et un renouvellement plaquettaire plus élevé, ce qui entraîne un statut prothrombotique [17]. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'aspirine ou par d'autres médicaments est recommandée chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires établies, mais elle n'est généralement pas suggérée en prévention primaire.

Adhésion au traitement et score SGED/SSED

Le manque d'adhésion aux examens de suivi et au dépistage annuel des complications du diabète (mesure 2x/an de l'HbA1c, profil lipidique dans la cible, bilan de la néphropathie diabétique, visite annuelle chez l'ophtalmologue) est associé à une probabilité accrue d'hospitalisation chez les patients avec un DT2 [26, 27] (tableau 2). Le but est de parvenir à atteindre un score SSED \geq 70 points sur 100 chez la majorité des patients avec un DT2 lors du suivi en cabinet médical [27].

Maladie rénale chronique (MRC) et diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG)

Chez les patients atteints de MRC (diminution du DFG et/ou présence d'albuminurie), la prescription d'iSGLT2 est recommandée indépendamment du bon contrôle de la glycémie. Les iSGLT2 ont démontré des effets bénéfiques cardio-rénaux chez des patients avec et sans diabète [28]. La prescription d'iSGLT2 a été associée à une réduction des issues rénales et cardiovasculaires ainsi que de la mortalité chez les patients atteints de MRC [28]. Alors que l'efficacité hypoglycémiante des iSGLT2 est limitée, voire absente, en cas de DFG diminué, les effets néphroprotecteurs persistent. Par conséquent, il est indiqué de poursuivre le traitement par iSGLT2, même lorsque le DFG s'abaisse en dessous de 30 ml/min. En revanche, en raison du manque de donnée en cas de MRC sévère, nous ne recommandons pas d'initier des iSGLT-2 en cas de DFG <30 ml/min. En général, les iSGLT-2i sont prescrits en association avec la metformine. En raison du risque d'acidose lactique, la metformine doit être interrompue lorsque le DFG est < 30 ml/min. Avec un DFG situé entre 30 et 45 ml/min, le dosage quotidien maximal de metformine devrait être limité à 2 x 500 mg ou 1 x 1000 mg en cas de prise de metformine d'action retardée. Les GLP-1 RA ont également des effets néphroprotecteurs, mais de moindre ampleur que les iSGLT2.

Les GLP-1 RA (chez les patients dont l'IMC est supérieur à 28 kg/m²) peuvent être utilisés sans ajustement de dose, même chez les patients dont le DFG est fortement diminué ou dialysé. Les iDPP-4 ne sont pas néphroprotecteurs à court terme [1-4], mais ils peuvent être utilisés comme alternative au GLP-1 RA (par exemple, chez les patients ayant un IMC <28 kg/m² ou une intolérance au GLP-1 RA). Les iDPP-4 peuvent être utilisés en toute sécurité chez les patients dont le DFG est réduit, en respectant la posologie adaptée à la fonction rénale (pas nécessaire pour la linagliptine).

Les sulfonylurées, y compris le gliclazide, ne doivent pas être utilisées chez les patients ayant un DFG <30 ml/min en raison du risque accru d'hypoglycémie. Lorsque la fonction rénale est diminuée, les besoins en insuline sont réduits, et le risque d'hypoglycémie est augmenté. Par conséquent, les régimes insuliniques présentant le plus faible risque d'hypoglycémie sont à privilégier en cas d'altération du DFG. Un antagoniste non stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes, la finérénone, a montré, en cas de DT2, une diminution de 22 % du déclin de la maladie rénale chronique et une réduction de 14% des issues cardiovasculaires combinées [29-31].

Insuffisance cardiaque et diabète (ICFep, ICFEm, ICFer)

L'insuffisance cardiaque (IC) est une complication fréquente du diabète, avec une prévalence pouvant atteindre 30 % chez les personnes avec un diabète et âgées de plus de 65 ans, même en l'absence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire [32, 33]. Les symptômes typiques de l'IC sont l'essoufflement, l'orthopnée, la réduction de la tolérance à l'effort, la fatigue, la lassitude et le gonflement des chevilles. En cas de suspicion clinique et d'anomalies de l'ECG, il est recommandé de mesurer au moins une fois par an les marqueurs suivants : peptides natriurétiques (peptide natriurétique de type B [BNP] ou pro-BNP N-terminal [NT-proBNP]) [34]. Si le NT-proBNP est > 125 pg/ml ou le BNP > 35 pg/ml, une échocardiographie cardiaque transthoracique permettra de confirmer le diagnostic d'IC. L'échographie n'est pas recommandée comme dépistage de routine chez tous les patients avec un diabète [35].

Les iSGLT2 sont bénéfiques pour la prévention ou le traitement de toutes les formes d'IC (ICFep, ICFEm, ICFer) avec ou sans diabète sucré [36-39].

En ce qui concerne le traitement par la metformine, il n'existe aucune étude contrôlée randomisée relative au risque d'IC, mais une méta-analyse portant sur neuf études de cohorte, incluant près de 34'000 individus, suggère que la metformine serait associée à une réduction de 20% du risque de mortalité et à une faible réduction, toutefois significative, des hospitalisations toutes causes confondues chez les individus atteints d'IC par rapport aux sujets du groupe contrôle [40].

Une méta-analyse sur les GLP-1 RA suggère que cette classe thérapeutique ne réduit pas seulement les accidents vasculaires cérébraux, le 3-point MACE et la mortalité, mais qu'elle améliore également de manière significative les issues en cas d'IC [41].

Plusieurs études observationnelles ont montré que le traitement par sulfonylurée en comparaison à celui par metformine était associé à un risque accru d'IC [42]. Les thiazolidinediones sont associées, dans des méta-analyses et des essais randomisés, à un risque accru d'IC, d'hospitalisation pour IC ou de décès, à une prise de poids, des œdèmes des membres inférieurs et un risque cardiovasculaire accru [43]. Par conséquent, les thiazolidinediones ne sont pas recommandées chez les patients atteints d'IC. Les inhibiteurs de la DPP-4 (en particulier la saxagliptine et l'alogliptine) ne sont pas recommandés chez les patients avec un diabète atteints d'IC, mais la linagliptine ou la sitagliptine peuvent être utilisées pour abaisser les taux de glucose, si un GLP-1 RA ne peut pas être proposé (IMC<28) ou n'est pas toléré [1-4].

Si l'on considère l'ensemble des résultats des CVOTs, les SGLT2i ont démontré leur efficacité comme traitement de l'IC, indépendamment de la valeur de l'HbA1c et de la

présence ou non d'un DT2. Par conséquent, chez les personnes avec un DT2, les iSGLT2 devraient être introduits précocement afin d'assurer la prévention de l'IC ou son traitement. Si les glycémies cibles ne sont pas atteintes, l'utilisation d'un GLP-1 RA et la poursuite de la metformine sont recommandés. L'insuline devrait être initiée lorsque l'association SGLT-2i, GLP-1 RA et metformine s'avère insuffisante pour atteindre les objectifs glycémiques fixés. L'insuline peut toutefois entraîner des effets secondaires négatifs en cas d'IC, car sa prise est associée à une augmentation de la rétention hydrosodée, une prise pondérale et la survenue d'hypoglycémie.

Suivi pondéral en cas de DT2 et d'obésité

La proportion des patients atteints de DT2 qui présente une obésité concomitante varie entre 60 et 90 % [44]. De ce fait, hormis la prévention des complications micro et macrovasculaires, la perte pondérale fait partie des principaux objectifs du traitement du diabète [16]. L'obésité et la sédentarité sont les principaux facteurs de risque de survenue du DT2 et d'augmentation de la résistance à l'insuline. Par conséquent, il est crucial de perdre du poids et de favoriser l'activité physique aérobique ou des exercices de résistance. Avec un index de masse corporel (IMC) $>28\text{kg/m}^2$, l'utilisation des GLP-1 RA dans le traitement du DT2 est remboursée par l'assurance maladie en association avec la metformine ou en monothérapie en cas d'intolérance à la metformine. Il convient de rappeler que cette classe thérapeutique est aussi efficace sur la glycémie en cas d'IMC $< 28\text{kg/m}^2$, mais en Suisse, les GLP-1 RA ne sont alors pas remboursés par l'assurance maladie dans ce cas.

Puissance des GLP-1 RA et GLP-1/GIP RA

L'efficacité sur la réduction pondérale des GLP-1 RA et des GLP-1/GIP RA varie en fonction des molécules et de leurs dosages. Les GLP-1 RA ayant démontré les meilleurs effets sur le plan pondéral sont le semaglutide ou, à des doses plus élevées, le liraglutide et le dulaglutide. En matière de perte pondérale, les résultats les plus importants ont été obtenus avec 2,4 mg de semaglutide et avec le tirzepatide, un nouveau GLP-1/GIP RA. Pour l'instant, les études de sécurité cardiovasculaires pour ces traitements sont toujours en cours [16, 22, 23, 45]. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 prescrits à des doses plus faibles mais associés à une réduction des événements cardiovasculaires (semaglutide, liraglutide ou dulaglutide) sont donc, à l'heure actuelle, l'option thérapeutique à privilégier en cas de DT2. Par comparaison aux iSGLT2, les agonistes des récepteurs GLP-1 entraînent une perte de poids plus importante et devraient de ce fait être initiés avant les inhibiteurs du SGLT-2 chez les patients ayant un DT2 associé à une obésité [7-15]. L'ampleur de la perte de poids suit l'augmentation du dosage. Actuellement, l'administration d'un dosage élevé de semaglutide (2,4 mg/sem.) a fait la preuve d'une efficacité inégalée en termes de perte de poids, et c'est le deuxième GLP-1 RA ayant reçu une autorisation de mise sur le marché en tant que traitement de la perte de poids, tout comme le liraglutide à haute dose (3,0 mg/jour). Le tirzepatide, un double agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP, devrait obtenir prochainement l'autorisation de mise sur le marché européen. Dans les études cliniques, il s'est avéré plus efficace sur le contrôle de la glycémie et la perte de poids en comparaison au semaglutide. La principale limite des agonistes des récepteurs du GLP-1 réside dans leurs effets secondaires, tels que les nausées et les vomissements. Ces derniers surviennent principalement au cours des premiers jours ou des premières semaines de traitement. Il n'existe pas de corrélation entre l'apparition des nausées, un effet secondaire attendu, et l'impact sur la perte de poids. L'alimentation en pleine conscience et la réduction des portions semblent être des facteurs pouvant limiter la survenue de nausées. Bien que les agonistes des récepteurs du GLP-1 puissent être utilisés en cas d'insuffisance rénale avancée, l'augmentation des nausées constitue parfois une limitation d'utilisation, en particulier en cas d'insuffisance rénale terminale. Les iSGLT2

permettent également une réduction pondérale, mais dans une moindre mesure, alors que l'extension de l'indication des iSGLT2 en cas d'insuffisance cardiaque et à visée néphroprotectrice fait qu'ils sont prescrits chez de nombreux patients avec et sans DT2 [28, 38, 39]. La classe des GLP-1 RA a démontré sa supériorité sur la réduction pondérale et elle est indiquée pour diminuer les complications cardiovasculaires (y compris les accidents vasculaires cérébraux), les complications rénales et la mortalité. En plus du traitement médicamenteux, la chirurgie bariatrique devrait être considérée parmi les options thérapeutiques. Elle s'est révélée efficace en cas de DT2 difficile à contrôler avec une HbA1c >8% et un IMC >30kg/m². Cependant, l'écart en matière de perte de poids entre la chirurgie bariatrique et la prise de semaglutide ou de tirzepatide à haute dose se réduit [16, 22, 23, 45].

Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite (NAFLD, NASH)

La prise en charge du DT2 chez les personnes atteintes de NAFLD/NASH doit inclure une modification du mode de vie avec un objectif de perte de poids. Les approches médicales et/ou chirurgicales de la perte de poids sont à considérer en priorité chez les personnes présentant un risque élevé de fibrose hépatique, les GLP-1 RA ont d'ailleurs démontré un bénéfice. Les iSGLT2 permettent de réduire les taux d'enzymes hépatiques et la stéatose chez les personnes atteintes de NAFLD, mais il n'y a pas de preuves que les iSGLT-2 soient utiles en cas de NASH. Le diagnostic de NAFLD, et en particulier celui de NASH, est associée à un risque accru de complications cardiovasculaires (figure 3) [16]

Diagnostic différentiel des sous-types de diabète et du manque d'insuline

Dans certaines circonstances, l'insuline peut être le traitement à privilégier pour réduire la glycémie, notamment en cas d'hyperglycémie sévère (HbA1c >10%), et particulièrement si elle s'accompagne des signes cliniques de l'insulinopénie comme la perte de poids ou la cétonurie/cétose. C'est aussi le traitement de choix en cas de dysrégulation glycémique aiguë (par exemple lors d'une hospitalisation, d'une intervention chirurgicale ou d'une maladie aiguë), en l'absence de surpoids ou de maigreur, ou si le diagnostic de diabète de type 1 est suspecté [16]. Dans ces circonstances, l'administration d'insuline n'est jamais une erreur et, une fois l'équilibre glycémique rétabli, il n'est pas rare de pouvoir arrêter l'insulinothérapie, s'il s'agit d'un diabète de type 2. Le DT2 n'est pas une maladie uniforme. La règle générale est que deux facteurs pathogènes interviennent : la résistance à l'insuline et la carence relative en insuline. L'un des deux peut être dominant et apparaître avant l'autre. La résistance à l'insuline est généralement liée à l'obésité viscérale et à la sédentarité. En cas de sévère résistance à l'insuline, même si l'insuline et le peptide C sont dans la norme, l'insuline circulante peut ne pas être suffisante pour rétablir l'homéostasie du glucose. Pour l'instant, il semble exister 5 sous-types de DT2. Dans environ 6 % des cas, c'est un diabète de type 1 qui n'a pas été diagnostiqué, mais 18% des patients présentent une carence en insuline sévère en l'absence d'anticorps en faveur d'un diabète de type 1 (anti-GAD, anti-IA2 ou anti-ZnT8). Une troisième forme, qui touche environ 15 % des patients, est caractérisée par une très forte résistance à l'insuline et des taux d'insuline élevés. Ces patients présentent plus de NAFLD/NASH et une tendance aux atteintes rénales. Les deux dernières formes sont bien connues : Le diabète associé à l'obésité (20 %) et le diabète associé à l'âge (40 %) [46].

Lors de la prise en charge d'un patient avec un DT2, il convient de se rappeler que 25 % des patients présentent une carence en insuline et que parfois le diagnostic est erroné (diabète de type 1, forme monogénique du diabète et diabète mitochondrial, ou diabète pancréatogénique (pancréatite chronique). La prévalence du diabète de type 1 et des formes spécifiques de diabète est d'environ 5% respectivement. Les mécanismes

pathogéniques de la plupart des formes spécifiques de diabète (à l'exception du MODY 2 (mutations de la glucokinase)) sont une insulinopénie. Le traitement est dans la plupart des cas l'insuline (à l'exception des MODY 1 et 3, qui répondent aux sulfonilurées), ensuite, il s'agit de tenir compte des effets protecteurs cardio-rénaux en associant soit un iSGLT-2 et ou un GLP-1 RA (figure 1).

L'ADA/EASD a mis au point un algorithme basé sur l'âge, la présence d'anticorps spécifiques, les antécédents familiaux de diabète ainsi que le dosage du taux de peptide C pour identifier le type de diabète [47]. Si le peptide C est >200 et <600 pmol/l, que les anticorps spécifiques sont négatifs et qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux de diabète, il convient de diagnostiquer l'insulinopénie. Le diabète de type 1 ne peut être totalement écartée durant la phase précoce et son diagnostic reste possible [48], raison pour laquelle la mesure du peptide C doit être répétée trois ans plus tard. Dans cette situation, un traitement par insuline mixée au repas principal ou au moment des repas principaux est à préférer à l'insuline à action ultra-longue seule, car son action est plus efficace sur les glycémies postprandiales et son utilisation plus facile qu'un système basal-bolus avec l'espoir d'atteindre les mêmes niveaux d'HbA1c mais moins d'hypoglycémies [49].

Objectif glycémique, d'HbA1c et comment réduire le risque d'hypoglycémie

L'objectif principal du contrôle glycémique est de maintenir le taux d'HbA1c aussi proche de la normale que possible, tout en évitant l'hypoglycémie. Chez la plupart des patients, ce niveau correspondra à une HbA1c de 7,0 %. Chez les personnes plus jeunes ayant une durée de diabète moindre et/ou chez les patients présentant des complications microvasculaires, cet objectif devrait être réduit à 6,5 %, s'il peut être atteint sans hypoglycémies significatives ou répétées. Un taux d'HbA1c $< 6,5$ % n'est pas dangereux et n'est pas associé à un risque d'hypoglycémie ou de complications cardiovasculaires en l'absence d'insuline ou de sulfonilurée.

Pour les patients plus âgés, les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie sévère, les patients présentant des co-morbidités (troubles de la vision, ostéoporose, maladies neurologiques telles que la neuropathie autonome) ou les patients dont l'espérance de vie est limitée, un objectif d'HbA1c plus élevé, entre 7 et 8%, est raisonnable. Dans tous les cas, un taux d'HbA1c supérieur à 8,0 % devrait être évité car les complications associées l'emportent sur les avantages éventuels d'un taux d'HbA1c plus élevé. Dans certains cas, éviter les hypoglycémies et les hyperglycémies peut être le seul objectif et il peut être nécessaire de réduire le nombre de médicaments. Le médecin et le patient décideront ensemble d'un objectif individuel d'HbA1c, qui pourra être modifié au fil du temps. Pour atteindre un objectif d'HbA1c de 7,0 %, la plupart des patients devraient viser une glycémie pré-prandiale < 7 mmol/l et post-prandiale < 10 mmol/l. Dans la plupart des cas, l'HbA1c sera dans la cible lorsque le patient atteindra un temps compris entre 3,9 et 10 mmol/l dans une proportion ≥ 70 %.

Il a été démontré que l'hypoglycémie est associée à des résultats plus défavorables et à une mortalité plus élevée. Comme le GLP-1 RA et le SGLT-2i ne sont pas associés à un risque d'hypoglycémie et qu'ils sont efficaces pour réduire la glycémie, ils représentent le premier choix de médicaments en cas d'utilisation concomitante de metformine. L'insulinothérapie intensive (insuline basale-bolus) - avec ou sans les autres médicaments - présente le taux le plus élevé d'hypoglycémie. L'utilisation d'une insuline basale à action ultra-longue a cependant un taux d'hypoglycémie assez faible, même inférieur à celui des sulfonilurées [18]. Les taux d'hypoglycémie les plus élevés sont obtenus avec l'utilisation combinée d'insuline et de sulfonilurée. Par conséquent, cette combinaison devrait toujours être évitée.

Bien que l'utilisation des sulfonyles - qui sont associées à l'hypoglycémie - ait considérablement diminué ces dernières années au profit de médicaments plus récents, elles sont encore utilisées dans certains cas (par exemple, le diabète de la maturité chez les jeunes (MODY) 1 et 3). Il existe un risque plus élevé d'effets secondaires avec les sulfonyles à longue durée d'action et leurs métabolites actifs (glibenclamide, glimépiride). À l'heure actuelle, nous ne recommandons que le gliclazide, car le risque d'effets secondaires est plus élevé avec les sulfonyles à longue durée d'action.

Considérations particulières chez les personnes âgées

L'ADA définit la personne âgée avec un diabète comme tout individu ayant plus de 65 ans [50]. Les personnes âgées atteintes de diabète représentent près de la moitié des individus atteints de diabète sucré dans le monde. Dans les pays occidentaux, la prévalence du diabète chez les plus de 65 ans varie entre 16 et 30 % [50, 51]. L'allongement de l'espérance de vie et l'exposition tout au long de la vie aux facteurs de risque cardio-métaboliques sont les principaux déterminants de l'augmentation de la prévalence du diabète chez les personnes âgées [52]. Les personnes âgées avec un diabète présentent un risque élevé de souffrir des syndromes gériatriques tels que la fragilité, les troubles cognitifs et la démence, l'incontinence urinaire, les chutes et fractures traumatiques, le handicap ou les effets secondaires de la polypharmacie. Ces situations impactent profondément la qualité de vie et peuvent interférer avec le traitement antidiabétique. La dénutrition est un symptôme fréquent, même en cas d'obésité associée. Pour toutes ces raisons, la gestion du diabète de type 2 chez les patients âgés constitue systématiquement un véritable défi pour le médecin [53].

Si les personnes âgées n'ont pas d'appétit, il faut privilégier les médicaments avec le moins d'effets secondaires (réduction de l'appétit et hypoglycémie) pour un bénéfice maximal. Les iSGLT2 offrent une protection cardio-rénale incontestée. En particulier, ils sont efficaces dans la prévention ou le traitement de l'ensemble des formes d'insuffisance cardiaque, dont la prévalence augmente avec l'âge et les comorbidités (>25% dans le groupe d'âge supérieur à 65 ans) [32] et responsable d'un taux de mortalité élevé. En cas d'hypertrophie de la prostate, les iSGLT2 peuvent provoquer davantage de nycturie et ne pas être appréciés des patients. En cas de carence en insuline, une insuline basale à action ultra-longue ou une insuline co-formulée doit être prescrite avant toute introduction d'un iSGLT-2 (figure 1). Chez les patients dénutris, les GLP-1 RA ne devraient pas être privilégiés, pour éviter d'accentuer la perte d'appétit. Les i-DPP-4 semblent une alternative favorable, car ils réduisent le taux d'HbA1c, peuvent être prescrits dans tous les stades d'insuffisance rénale chronique et du fait de l'absence d'effets secondaires notables. La linagliptine est simple d'emploi, car elle ne doit pas être adaptée au DFG (contrairement à la sitagliptine).

La metformine peut être prescrite si le DFG est > 30 ml/min. En cas de nausées, la dose doit être réduite à 1000 mg par jour, même si le DFG est >45 ml/min. Dans ce cas, une formulation retardée de metformine une fois par jour peut être utilisée.

Les sulfonyles doivent être utilisées avec prudence en raison du risque d'hypoglycémie existant au vu de l'insuffisance rénale associée à l'âge; les sulfonyles comme le gliclazide ou les glinides sont à privilégier [53]. L'objectif glycémique est à adapter à la hausse en cas d'utilisation de traitements potentiellement hypoglycémiant (insuline et sulfonyle). En leur absence, l'HbA1c cible peut être de 6,5-7,0%. En revanche, en cas de prescription d'insuline ou de sulfonyle, l'objectif d'HbA1c doit toujours être <8,0 %.

Limites de l'utilisation des traitements antidiabétiques et associations interdites

L'utilisation de différentes préparations de la même classe de médicaments (par exemple, deux iSGLT2 différents ou deux iDPP-4 différents) n'a pas de sens sur le plan physiologique et s'avère donc une combinaison à proscrire. Les GLP-1 RA ne nécessitent pas une approbation préalable par l'assurance. Toutefois, ils ne sont remboursés que chez les patients ayant un IMC > 28 kg/m² au début de la thérapie. Si l'IMC s'abaisse en dessous de 28 kg/m² pendant le traitement par GLP-1 RA, celui-ci peut être poursuivi. L'association d'un GLP-1 RA et d'un iDPP-4 n'a pas de sens du point de vue pharmacologique. Cette association est donc inutile. Malheureusement, l'association d'un GLP-1 RA et d'un iSGLT2 n'est pas toujours remboursée par l'assurance maladie de base. L'approbation préalable par la caisse d'assurance est recommandée avant de prescrire l'association d'un GLP-1 RA avec un iSGLT2. En raison du risque accru d'hypoglycémie, l'insuline et les sulfonyles ne doivent pas être associées dans la mesure du possible.

Dans les situations entraînant une déshydratation (diarrhée, fièvre, vomissements) ou si la prise alimentaire n'est pas assurée (nausées, vomissements, en phase péri-opératoire), certains traitements antidiabétiques doivent être temporairement arrêtés. Il est important d'informer les patients au sujet de ces situations (tableau 3). La metformine doit être temporairement arrêtée dans toutes les situations conduisant à une déshydratation, une insuffisance rénale aiguë ou une hypoxémie en raison du risque d'acidose lactique. Les iSGLT2 doivent être temporairement arrêtés si la prise alimentaire (glucides) n'est pas possible (vomissements, jeûne prolongé, péri-opératoire, avant une endoscopie gastrique ou du côlon) en raison du risque d'acidocétose. Les médicaments présentant un risque d'hypoglycémie (insuline et sulfonyles) doivent être temporairement arrêtés ou leur dose ajustée dans toutes les cas où la prise alimentaire (glucides) n'est pas garantie. L'insulinothérapie doit être ajustée en fonction de la dose pendant une maladie aiguë, mais ne doit jamais être arrêtée complètement.

Coût des traitements antidiabétiques et analyse coût-efficacité

Le coût des traitements antidiabétiques varie largement d'un canton à l'autre. Les traitements du DT2 comme la metformine et le gliclazide sont bon marché, tandis que les inhibiteurs du DPP-4, les iSGLT-2 et l'insuline sont plus coûteux. Les agonistes des récepteurs GLP1 sont les plus chers. Différentes études cliniques ont démontré l'efficacité et les avantages de ces traitements, en particulier les iSGLT2 et les GLP1-RA, notamment chez des individus présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, d'insuffisance cardiaque et d'IRC. Il est toutefois important d'évaluer si ces avantages cliniques compensent le coût relativement élevé de ces traitements.

La prise, en première intention, d'iSGLT2 ou de GLP-1 RA amélioreraient très probablement les résultats métaboliques en cas de DT2, mais ils ne seraient probablement pas coût-bénéfique par rapport à la prise de metformine seule en raison de leur coût [54]. En tant que traitement de première intention, les iSGLT2 et les GLP1-RA devraient améliorer ultérieurement les issues du DT2, sans pouvoir être rentables par comparaison à la metformine en raison de leur coût élevé [55]. Pourtant, plusieurs études ont montré que les iSGLT2 et les GLP1-RA, en association à la metformine, sont rentables, voire économiques, lorsqu'ils sont comparés à l'ajout d'autres antidiabétiques (DPP-4, sulfonyle ou de glitazone) [55]. Le recours à des simulations, prenant en compte des modèles de diabète, montre que les iSGLT2 s'avèrent économiques chez les patients atteints d'IRC et qu'ils sont un traitement rentable chez les patients atteints d'ICF_Er par rapport aux soins standard [56, 57]. Similairement, l'adjonction d'un GLP1-

RA à la metformine s'est avérée rentable par rapport à l'insuline ou au traitement par iDPP-4 [55, 58]. En outre, des simulations basées sur un modèle de diabète ont montré que le GLP1-RA pourrait être rentable chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé par rapport aux soins standard [59, 60]. Il est important de mentionner que l'analyse coût-efficacité actuelle de ces traitements pour la Suisse n'est pas disponible, mais les résultats issus d'autres pays européens (par exemple, les Pays-Bas, la Suède, l'Angleterre) devraient être aussi observés dans le contexte suisse.

Remarques finales et résumé des recommandations suisses

La manière de traiter le diabète de type 2 a complètement changé au cours des dernières années. Les CVOTs ont démontré que les GLP-1 RA et les iSGLT2 confèrent une protection cardio-rénale, indépendamment du contrôle de la glycémie [7-15]. Cela a conduit à un changement de paradigme : chez les personnes atteintes de DT2 et présentant un risque cardiovasculaire élevé à très élevé (la grande majorité des patients avec un DT2) [17], l'initiation d'un iSGLT2 ou d'un GLP-1 RA constitue dorénavant le traitement de première ligne. Afin de faciliter la prescription de ces traitements et des combinaisons thérapeutiques, nous avons résumé dans le tableau 4 les différentes molécules disponibles en mentionnant les appellations génériques et commerciales. L'exposition cumulative des vaisseaux à l'hyperglycémie étant étroitement liée au développement des complications microvasculaires, la metformine reste un traitement de première ligne. En effet, elle réduit la production hépatique de glucose et a constitué le traitement de base auquel les iSGLT2 et les GLP-1 RA ont été ajoutés [7-15]. Si cette bithérapie initiale ne permet pas d'abaisser l'HbA1c au niveau souhaité, il convient d'ajouter une troisième molécule, soit un GLP-1 RA, soit un iSGLT-2 (figure 1). Comme on le voit dans la figure 3, l'approche multifactorielle reste essentielle pour réduire les facteurs de risque cardiovasculaire. Les changements du style de vie contribuent de façon marquée à réduire les complications du diabète sucré. Pourtant, le niveau d'adhésion des médecins généralistes au suivi et à la surveillance de ces facteurs de risque reste insuffisant alors que s'il pouvait être amélioré il permettrait de réduire les hospitalisations et les complications [53].

Lors de la mise en œuvre de ces recommandations, il convient de faire preuve d'une certaine prudence quant à l'application des règles relatives aux jours de maladie et à la manière de traiter les personnes âgées présentant de nombreuses comorbidités. Si les médecins se concentrent sur la gestion du poids, en particulier chez les jeunes patients, afin de réduire l'obésité à un stade précoce, de nombreuses maladies associées à l'obésité, y compris le diabète, pourraient être évitées [22, 23, 28]. Pour la gestion du poids, des traitements très puissants sont recommandés, comme les GLP-1 RA à des doses plus élevées et les nouveaux agonistes doubles GLP-1/GIP RA. Les coûts de ces nouveaux médicaments font l'objet de nombreuses délibérations dans le domaine des soins de santé modernes. C'est pourquoi une analyse coût-efficacité de ces recommandations actualisées a été ajoutée, car il est important de savoir si un traitement est économique ou rentable. Dans la plupart de ces analyses, seuls les coûts directs sont évalués et non la somme des coûts directs et indirects, dont l'étendue est telle que la plupart de nos recommandations thérapeutiques actuelles seraient sans nul doute rentables. Les essais cliniques les plus récents sur les iSGLT2, se sont étendus aux patients non diabétiques [36-39, 61] et ils ont conduit à l'extension de leurs indications, notamment en cas de maladies rénales chroniques ou d'insuffisance cardiaque en l'absence de diabète sucré concomitant.

Le fait que les inhibiteurs du SGLT-2 soient indiqués pour les personnes souffrant de maladie rénale chronique et d'insuffisance cardiaque avec ou sans diabète, et que le



Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie
Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie
Società Svizzera d'Endocrinologia e da Diabetologia
Societad Svizra d'Endocrinologia e Diabetologia

GLP-1 RA et le GLP-1/GIP RA soient administrés dans l'obésité, représente, à notre avis, **la deuxième révolution dans le traitement médical du diabète.**



Déclaration des potentiels conflits d'intérêt

Giacomo Gastaldi: Advisory Boards and Lectures for Abbott, Asencia, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Insulet, E. Lilly, Medtronic, Novo-Nordisk, OM Pharma, Roche, and Sanofi, Research conflicts: none

Barbara Lucchini: Advisory Boards and Lectures for Abbott, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novo-Nordisk and Sanofi, Research conflicts: none

Sebastien Thalmann: Financial Support Novo Nordisk and E. Lilly

Stephanie Alder: none

Markus Laimer: none

Michael Brändle: Advisory Boards and Lectures for Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, E. Lilly, Novartis, and Novo-Nordisk. Research conflicts: none

Peter Wiesli: Advisory Boards and Lectures for Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, E. Lilly, Novo-Nordisk, and Sanofi, Research conflicts: none

Roger Lehmann: Advisory Boards and Lectures for Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, E. Lilly, Mundipharma, Medtronic, Novo-Nordisk, Roche, and Sanofi, Research conflicts: none

Références

1. Green, J.B., et al., *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(3): p. 232-42.
2. Rosenstock, J., et al., *Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **322**(12): p. 1155-1166.
3. Rosenstock, J., et al., *Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(1): p. 69-79.
4. Scirica, B.M., et al., *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2013. **369**(14): p. 1317-26.
5. Jhund, P.S., et al., *Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER*. Nat Med, 2022. **28**(9): p. 1956-1964.
6. Bellastella, G., et al., *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis*. Stroke, 2020. **51**(2): p. 666-669.
7. Husain, M., et al., *Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2019. **381**(9): p. 841-851.
8. Mann, J.F.E., et al., *Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017. **377**(9): p. 839-848.
9. Marso, S.P., et al., *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1834-1844.
10. Marso, S.P., et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**(4): p. 311-22.
11. Neal, B., et al., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2017. **377**(7): p. 644-657.
12. Cannon, C.P., et al., *Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2020. **383**(15): p. 1425-1435.
13. Gerstein, H.C., et al., *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2019. **394**(10193): p. 121-130.
14. Gerstein, H.C., et al., *Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2021. **385**(10): p. 896-907.
15. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
16. Davies, M.J., et al., *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care, 2022.
17. Visseren, F.L.J., et al., *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J, 2021. **42**(34): p. 3227-3337.
18. Jensen, M.H., et al., *Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and All-Cause Mortality for Widely Used Antihyperglycemic Dual and Triple Therapies for Type 2 Diabetes Management: A Cohort Study of All Danish Users*. Diabetes Care, 2020. **43**(6): p. 1209-1218.
19. Dave, C.V., et al., *Risk of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Addition of SGLT2 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Baseline GLP-1RA Therapy*. Circulation, 2021. **143**(8): p. 770-779.
20. Lean, M.E., et al., *Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial*. Lancet, 2018. **391**(10120): p. 541-551.
21. Dansinger, M.L., et al., *Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial*. JAMA, 2005. **293**(1): p. 43-53.
22. Wilding, J.P.H., et al., *Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity*. N Engl J Med, 2021. **384**(11): p. 989-1002.
23. Jastreboff, A.M., et al., *Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity*. N Engl J Med, 2022. **387**(3): p. 205-216.
24. Mori, Y., et al., *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and New-onset Type 2 Diabetes in Adults with Prediabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Clin Endocrinol Metab, 2022.

25. Gaede, P., et al., *Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial*. *Diabetologia*, 2016. **59**(11): p. 2298-2307.
26. Huber, C.A., et al., *Effects of Integrated Care on Disease-Related Hospitalisation and Healthcare Costs in Patients with Diabetes, Cardiovascular Diseases and Respiratory Illnesses: A Propensity-Matched Cohort Study in Switzerland*. *Int J Integr Care*, 2016. **16**(1): p. 11.
27. Christ, E., et al., *Evaluation of type 2 diabetes care management in nine primary care practices before and after implementation of the Criteria of Good Disease Management of Diabetes established by the Swiss Society of Endocrinology and Diabetology*. *Swiss Med Wkly*, 2022. **152**: p. w30197.
28. Heerspink, H.J.L., A.M. Langkilde, and D.C. Wheeler, *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. Reply*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(4): p. 389-390.
29. Agarwal, R., et al., *Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(2): p. 152-161.
30. Pitt, B., et al., *Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(24): p. 2252-2263.
31. Bakris, G.L., et al., *Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(23): p. 2219-2229.
32. Boonman-de Winter, L.J., et al., *High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2012. **55**(8): p. 2154-62.
33. Pop-Busui, R., et al., *Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2022. **45**(7): p. 1670-1690.
34. Pandey, A., et al., *Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes*. *JACC Heart Fail*, 2021. **9**(3): p. 215-223.
35. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
36. McMurray, J.J.V., et al., *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(21): p. 1995-2008.
37. Petrie, M.C., et al., *Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes*. *JAMA*, 2020. **323**(14): p. 1353-1368.
38. Solomon, S.D., et al., *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2022. **387**(12): p. 1089-1098.
39. Anker, S.D., et al., *Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction*. *N Engl J Med*, 2021. **385**(16): p. 1451-1461.
40. Eurich, D.T., et al., *Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients*. *Circ Heart Fail*, 2013. **6**(3): p. 395-402.
41. Sattar, N., et al., *Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021. **9**(10): p. 653-662.
42. Richardson, T.L., Jr., et al., *Hospitalization for Heart Failure Among Patients With Diabetes Mellitus and Reduced Kidney Function Treated With Metformin Versus Sulfonylureas: A Retrospective Cohort Study*. *J Am Heart Assoc*, 2021: p. e019211.
43. Nissen, S.E. and K. Wolski, *Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(24): p. 2457-71.
44. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. *Lancet*, 2005. **365**(9467): p. 1333-46.
45. Rubino, D., et al., *Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2021. **325**(14): p. 1414-1425.
46. Ahlqvist, E., R.B. Prasad, and L. Groop, *Subtypes of Type 2 Diabetes Determined From Clinical Parameters*. *Diabetes*, 2020. **69**(10): p. 2086-2093.
47. Holt, R.I.G., et al., *The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetologia*, 2021. **64**(12): p. 2609-2652.
48. Davis, A.K., et al., *Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(3): p. 476-81.
49. Philis-Tsimikas, A., et al., *Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart*

- in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Res Clin Pract, 2019. **147**: p. 157-165.
50. American Diabetes Association Professional Practice, C., et al., *13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022.* Diabetes Care, 2022. **45**(Suppl 1): p. S195-S207.
 51. Sinclair, A.J. and L. Rodriguez-Manas, *Diabetes and Frailty: Two Converging Conditions?* Can J Diabetes, 2016. **40**(1): p. 77-83.
 52. Cowie, C.C., et al., *Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006.* Diabetes Care, 2009. **32**(2): p. 287-94.
 53. Longo, M., et al., *Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy.* Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 45.
 54. Choi, J.G., et al., *First-Line Therapy for Type 2 Diabetes With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists : A Cost-Effectiveness Study.* Ann Intern Med, 2022. **175**(10): p. 1392-1400.
 55. Zozaya, N., Capel, M., Simon, S., Soto-Gonzales, A. , *A systematic review of economic evaluations in non-insulin antidiabetic treatments for patients with type 2 diabetes mellitus.* Global & Regional Health Technology Assessment, 2019. **2019**: p. 1-26.
 56. Willis, M., et al., *Cost-Effectiveness of Canagliflozin Added to Standard of Care for Treating Diabetic Kidney Disease (DKD) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in England: Estimates Using the CREDEM-DKD Model.* Diabetes Ther, 2021. **12**(1): p. 313-328.
 57. McEwan, P., et al., *Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF.* Eur J Heart Fail, 2020. **22**(11): p. 2147-2156.
 58. Hunt, B., et al., *Once-weekly semaglutide for patients with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands.* BMJ Open Diabetes Res Care, 2019. **7**(1): p. e000705.
 59. Guzauskas, G.F., et al., *Cost-effectiveness of oral semaglutide added to current antihyperglycemic treatment for type 2 diabetes.* J Manag Care Spec Pharm, 2021. **27**(4): p. 455-468.
 60. Shah, D., et al., *Cost-effectiveness and budget impact of liraglutide in type 2 diabetes patients with elevated cardiovascular risk: a US-managed care perspective.* Clinicoecon Outcomes Res, 2018. **10**: p. 791-803.
 61. Aeberli, I., et al., *Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children.* American Journal of Clinical Nutrition, 2006. **84**(4): p. 748-755.
 62. Schneider, L., Lehmann, R., *Swiss Diabetes Guide: Entscheidungshilfe für eine personalisierte Therapie beim Typ 2 Diabetes mellitus (SGED 2020)* Swiss Med Wkly, 2021. **21**: p. 251-53.
 63. van Berlo-van de Laar, I.R., C.G. Vermeij, and C.J. Doorenbos, *Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements.* J Clin Pharm Ther, 2011. **36**(3): p. 376-82.
 64. Liu, J., et al., *Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Diabetes Obes Metab, 2020. **22**(9): p. 1619-1627.
 65. Colacci, M. and M. Fralick, *Response: Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Risk of Diabetic Ketoacidosis Among Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta- Analysis.* Can J Diabetes, 2022. **46**(2): p. 110

Figures

Figure 1: Schéma des recommandations 2023

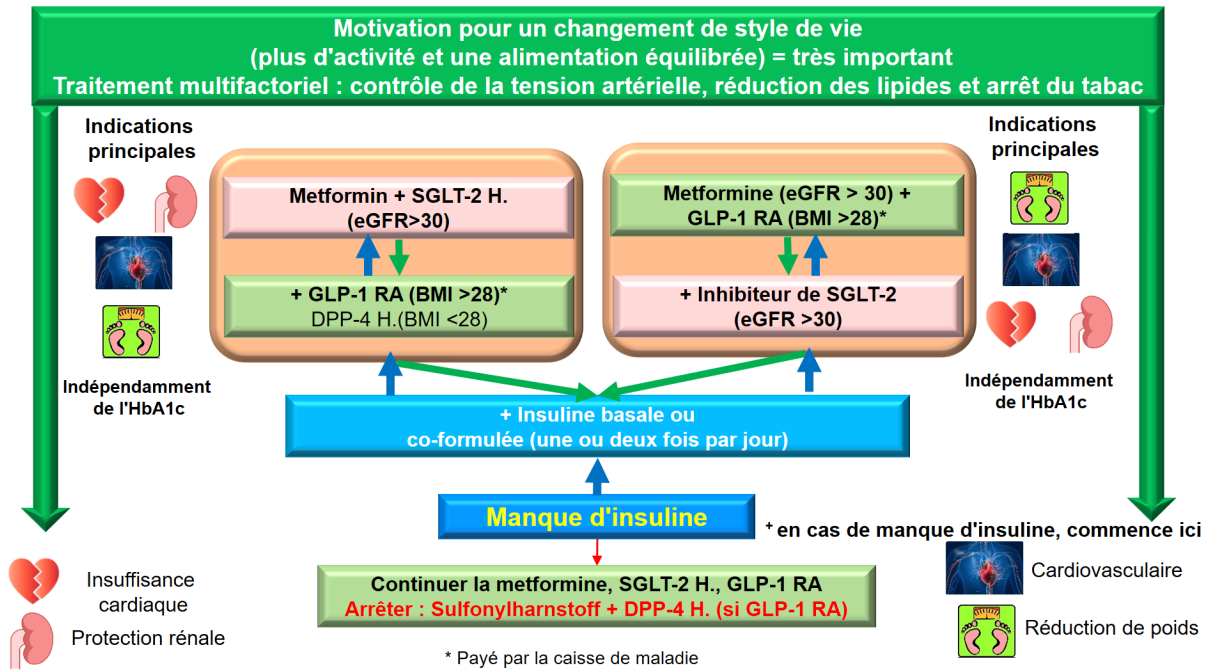


Figure 2: Résumé des essais sur les résultats cardiovasculaires avec les inhibiteurs du SGLT-2 et le GLP-1 RA dans le diabète de type 2 [62].

Réduction des risques (95% CI)		MACE	Mortalité CV	Insuffisance cardiaque	Rein Issues composites	Mortalité	Trial Duration (yrs)
Inhibiteur de SGLT-2							
EMPA-REG Empagliflozin	0.86 (0.74, 0.99) NNT 63	0.62 (0.49, 0.77) NNT 45	0.65 (0.50, 0.85) NNT 71	0.54 (0.40, 0.75) NNT 71	0.68 (0.57, 0.82) NNT 38		3.1
CANVAS/R Canagliflozin	0.86 (0.75, 0.97) NNT 94	0.87 (0.72, 1.06)	0.67 (0.52, 0.87) NNT 86	0.60 (0.47, 0.77) NNT 83	0.87 (0.74, 1.01)		3.4
DECLARE-TIMI Dapagliflozin	0.93 (0.84, 1.03)	0.98 (0.82, 1.17)	0.73 (0.61, 0.88) NNT 125	0.53 (0.43, 0.66) NNT 40	0.93 (0.82, 1.04)		4.2
VERTIS CV Ertugliflozin	0.97 (0.85, 1.11)	0.92 (0.77, 1.11)	0.70 (0.54, 0.90) NNT 91	0.81 (0.64, 1.03)	0.93 (0.80, 1.08)		3.5
GLP-1 RA							
LEADER Liraglutid	0.87 (0.78, 0.99) NNT 53	0.78 (0.66, 0.93) NNT 77	0.86 (0.71, 1.06)	0.54 (0.47, 0.82) NNT 67	0.85 (0.74, 0.97) NNT 71		3.8
SUSTAIN Semaglutid	0.74 (0.58, 0.95) NNT 30	0.98 (0.65, 1.48)	0.61 (0.38, 0.99) NNT 91	0.64 (0.47, 0.77) NNT 43	1.05 (0.74, 1.50)		2.1
REWIND Dulaglutid	0.88 (0.79, 0.99) NNT 71	0.91 (0.78, 1.06)	0.76 (0.62, 0.94) NNT 111	0.85 (0.77, 0.93) NNT 40	0.90 (0.80, 1.01)		5.4
PIONEER Oral Semaglutid	0.79 (0.57, 1.11)	0.49 (0.27, 0.92) NNT 100	0.74 (0.35, 1.57)	nk	0.51 (0.31, 0.84) NNT 71		1.3

Figure 3: Facteurs déterminants du traitement du DT2

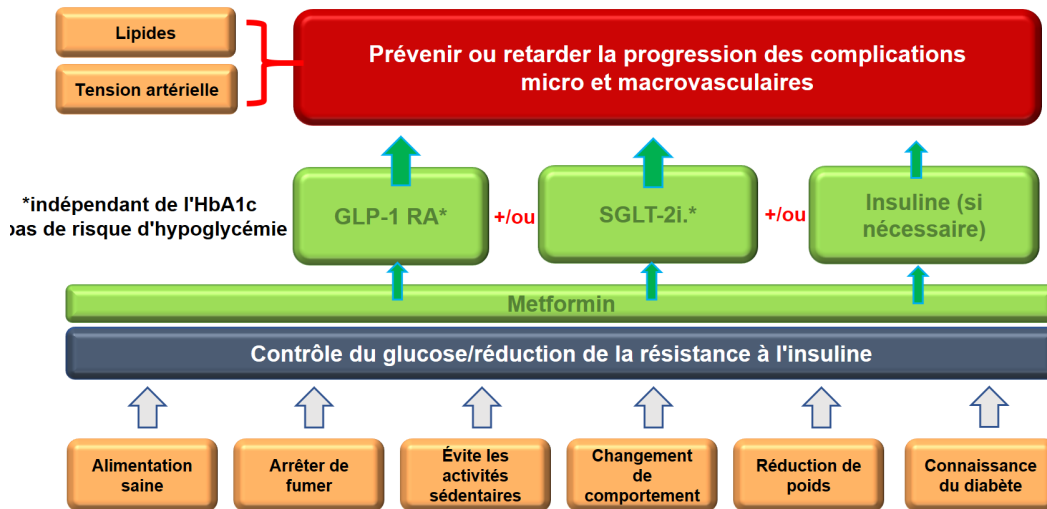


Figure 4: Comorbidités associées au DT2

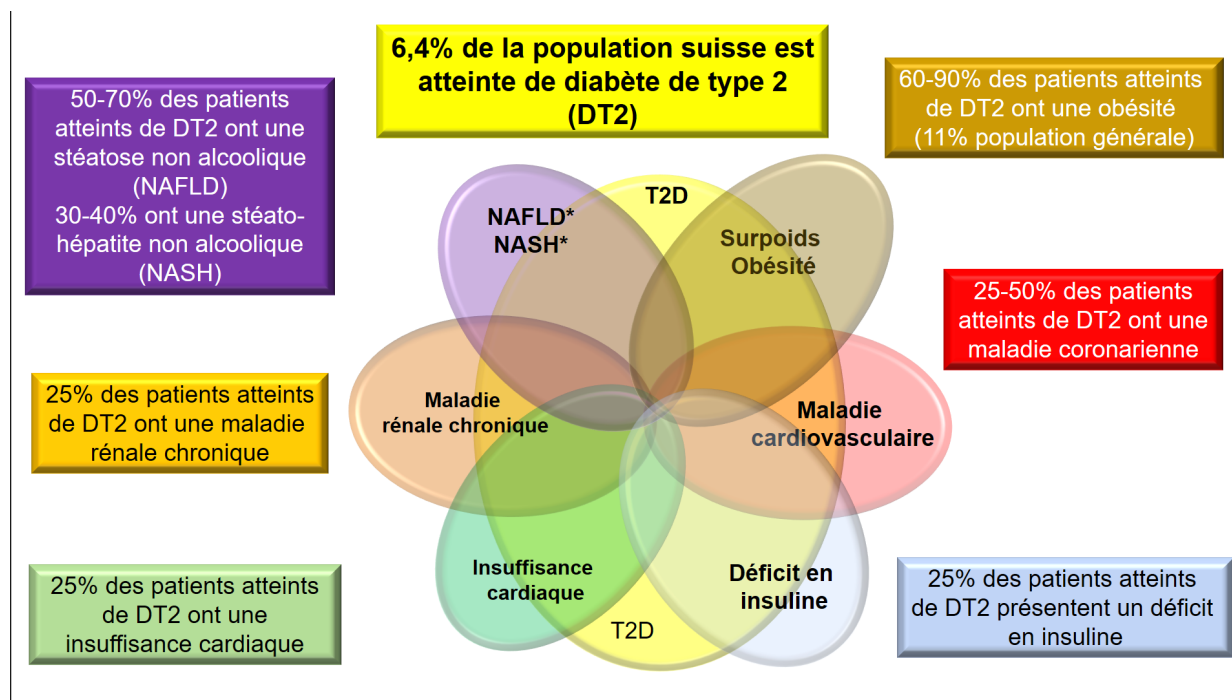


Figure 5: Consignes en cas de maladie "Sick day rules" [60-62]

Consignes en cas de maladie « sick day rules »

Vomissements, diarrhée, endoscopie, hospitalisation, chirurgie



**Arrêt de la metformine et des inhibiteurs du SGLT-2 :
Remplacé par de l'insuline, si nécessaire**

**Prévention de l'acidose lactique (metformine)
Et
Prévention de l'acidocétose diabétique (inhibiteurs du SGLT-2)**

Facteurs de risque

Acidocétose avec inhibiteurs du SGLT-2 :

Manque d'insuline pendant une opération, une endoscopie, le jeûne, des vomissements, une diarrhée
 Si déjà sous insuline : poursuivre l'insuline et arrêter immédiatement l'inhibiteur du SGLT-2

Acidose lactique sous metformine :

Le principal facteur de risque est l'insuffisance rénale (eGFR < 30 ml/min)
 déshydratation, Insuffisance cardiaque, maladie pulmonaire et âge avancé

Tables

Table 1: Risque cardiovasculaire en cas de diabète (ESC 2021)[24]

Patient category	Subgroups	Risk categories	CVD risk and therapy benefit estimation
Patients with type 2 diabetes mellitus			
Patients with type 1 DM above 40 years of age may also be classified according to these criteria	Patients with well controlled short-standing DM (e.g. <10 years), no evidence of TOD and no additional ASCVD risk factors	Moderate-risk	N/A
	Patients with DM without ASCVD and/or severe TOD, and not fulfilling the moderate risk criteria.	High-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the ADVANCE risk score or DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).
	Patients with DM with established ASCVD and/or severe TOD: ^{87, 93-95} <ul style="list-style-type: none"> eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria (ACR 30 -300 mg/g) Proteinuria (ACR >300 mg/g) Presence of microvascular disease in at least 3 different sites (e.g. microalbuminuria plus retinopathy plus neuropathy) 	Very high-risk	Residual 10-year CVD risk estimation after general prevention goals (e.g. with the SMART risk score for established CVD or with the ADVANCE risk score or with the DIAL model). Consider lifetime CVD risk and benefit estimation of risk factor treatment (e.g. DIAL model).

TOD: Target Organ Damage

Table 2: Score SSED [25, 26] cible proposée: ≥70/100 points

Criteria	Intervention	Aim (on a yearly basis)	Points
Regular visits	General diabetes control	>80% of patients with ≥3 visits	10
Lifestyle measures	a) BMI >25 kg/m ² : physical exercise and nutrition counselling	>80% of patients have BMI ≤25 kg/m ² or if BMI >25 kg/m ² received counselling ≥1/year	5
	b) Nicotin abuse: smoking cessation counselling	>80% of patients none smokers or if active smokers received counselling ≥1/year	5
Glycemic control	HbA1c measurement (DCCT traceable)	Annual mean, min. 2 measurements*:	
		≥85% of patients <9.0%	12
		≥60% of patients <8.0%	+8
	≥40% of patients <7.0%	+5	
Blood pressure	Blood pressure measurement (mmHg)	Annual mean, min. 2 measurements*: ≥65% of patients <140/90 mmHg	15
LDL-C if <75 years of age	LDL-C measurement	Annual mean*: ≥63% of patients <2.6 mmol/L	10
Nephropathy screening	Measurement of serum creatinine + microalbuminuria	≥80% of patients screened	10
Retinopathy screening	Ophthalmological consultation	≥80% of patients examined min.every second year	10
Foot examination	Pulses (Arteria dorsalis pedis, Arteria tibialis posterior), mono-filament, and vibration sensation	≥80% of patients examined	10

BMI: body mass index; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial; HbA1c: haemoglobin A1c; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; min.: minimum.

* The annual average of all available measurements for each patient

Table 3: Quand suspendre ou modifier le traitement antidiabétique ?

Medication	Situations when to temporarily stop
Metformin	Dehydration Acute kidney injury Hypoxemia
SGLT-2 inhibitor	Dehydration Prolonged fasting Perioperatively Before endoscopy
Sulfonylurea (Gliclazide)	Stop when fasting Acute kidney injury
Insulin	Adjust dose when fasting

Table 4 a: Traitements antidiabétiques oraux avec/sans CVOTs

Class and Substance	Trade Name	Combinations
Biguanide		
Metformin	Glucophage® or Generics	
SGLT-2 inhibitors		
Canagliflozin	Invokana®	Vokanamet®
Dapagliflozin	Forxiga®	Xigduo® XR*, Qtern (Dapagliflozin/Saxagliptin)
Empagliflozin	Jardiance®	Jardiance Met® Glyxambi (Empagliflozin/Linagliptin)
Ertugliflozin	Steglatro®	Segluromet®, Steglujan (+Sitagliptin)
GLP-1 Receptor Agonists		
Semaglutide	Rybelsus®	
DPP-4-inhibitors		
Alogliptin	Vipidia® (Heart failure possible)	Vipdomet®
Linagliptin	Trajenta®	Jentaduetto®
Saxagliptin	Onglyza® (Heart failure)	Kombiglyze® XR*
Sitagliptin	Januvia®, Xelevia®	Janumet®, -XR*, Velmetia®
Vildagliptin	Galvus®	Galvumet®
Sulfonylurea		
Gliclazide	Diamicon® or Generics	
Glibenclamide	Daonil®/Semi-Daonil®	Glucovance®/- mite
Glimepiride	Amaryl® or Generics	

Drug classes in yellow have cardiovascular outcome trials

Table 4 b: Traitements antidiabétiques **Injectables** avec/sans essais CVOTs

Drug classes and substances	Trade names	combinations
GLP-1 Receptor Agonists (Glucagon-Like Peptide 1) and GLP-1/GIP RA		
Lixisenatide	Lyxumia®	+ Glargin: Suliqa®100/50;33
Exenatide long-acting	Bydureon® Pen (once weekly)	
Liraglutide (1.8/3.0 mg)	Victoza® (qd)/Saxenda®	+Degludec: Xultophy®
Semaglutide (1.0/2.4 mg)	Ozempic® /Wegovy® (once weekly)	
Dulaglutide (1.0/3.0/4.5 mg)	Trulicity® (once weekly)	
Tirzepatide (GLP-1/GIP RA) (5.0, 10, 15 mg)	Mounjaro® (once weekly)	
Insulin analogues, long-acting		
Degludec	Tresiba®	+ Liraglutid: Xultophy®
Detemir	Levemir®	
Glargin 100	Lantus®	
- Glargin 300	Toujeo®	
- Glargin Biosimilar	Abasaglar®	
Human insulin, intermediate action		
NPH	Huminsulin, Insulatard	
Insulin analogues, short-acting		
Lispro	Humalog®, Lyumjev® (jutra-fast)	
Aspart	NovoRapid®, Fiasp® jutra-fast)	
Glulisin	Apidra®	
Premixed or co-formulated insulins		
Lispro	Humalog®	Humalog® Mix (NPH-Insulin)
Aspart	NovoRapid®	NovoMix® (NPH Insulin)
Degludec/Aspart	NovoRapid®	Ryzodeg® (Degludec/Aspart)

Drug classes in yellow have cardiovascular outcome trials