

Recommandation SSED/SGED : Contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré de type 2

Groupe de travail de la SSED

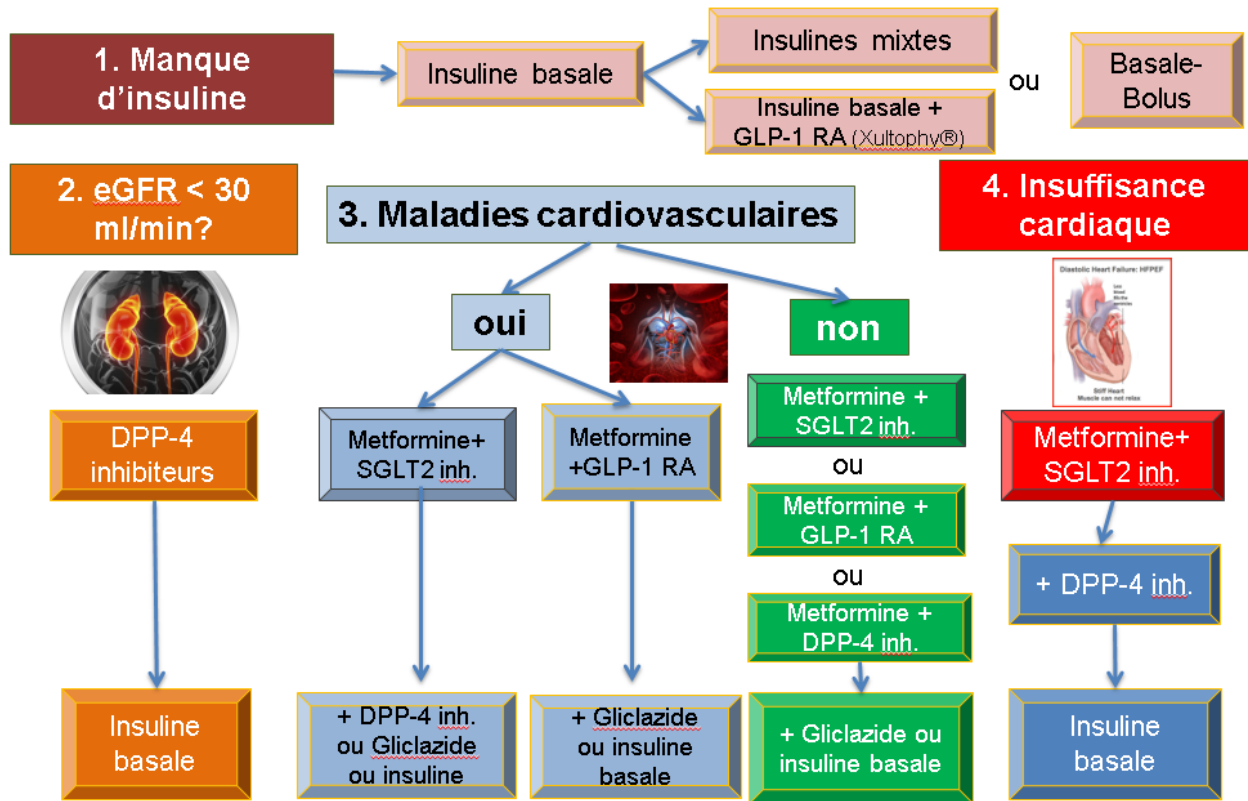
R. Lehmann (président), T. Bianda, M. Brändle, A. Czock, M. Egli, J. Philippe, C. Stettler, S. Thalmann, T. Weng

Sommaire

Flow chart recommandations suisse 2016	2
Introduction.....	3
Objectifs du contrôle de la glycémie	3
Choix des traitements hypoglycémiant.....	4
Mesures à prendre au quotidien : modification du mode de vie.....	4
Médicaments pour la diminution du taux de glycémie.....	5
Les groupes de principes actifs hypoglycémiant les plus couramment utilisés actuellement en Suisse, ainsi que leur mécanisme d'action :.....	5
Tableau 1 : Critères à prendre en compte lors du choix des médicaments hypoglycémiant	6
Tableau 2 : Propriétés des classes de principes actifs	8
Traitement initial	8
Options thérapeutiques lorsque la valeur cible d'HbA _{1c} individuelle n'est pas atteinte	9
Facteurs limitants lors du choix du traitement.....	11
Résumé des principes généraux pour l'utilisation de ces recommandations*	13
Observations finales	14
Tableau 3. Choix d'antidiabétiques oraux utilisés en Suisse.....	15
Tableau 4. Choix d'antidiabétiques injectables les plus courants en Suisse.....	16
Références	17
Composition du groupe d'experts	18

Validé par le comité SSED/SGED sur demande du groupe de travail de la SSED/SGED lors de sa séance du 24 août 2016.

Flow chart recommandations suisse 2016



Flow chart élaboré par R. Lehmann, président du groupe de travail

Introduction

Au cours de ces dernières années et décennies, le traitement du diabète sucré de type 2 a beaucoup évolué, pour passer d'un schéma graduel typique à un schéma prévoyant l'utilisation de metformine comme médicament de première ligne et permettant d'y adjoindre tous les autres médicaments disponibles, en tenant compte de leur mécanisme d'action et de leurs effets indésirables [1, 2].

Les valeurs cibles ont elles aussi changé, passant d'une valeur cible d'HbA_{1c} universelle à une valeur cible d'HbA_{1c} individuelle, qui tient compte de différents facteurs [2]. Au cours des deux dernières années, la classe de substances des inhibiteurs de SGLT-2 a été créée et les résultats de certaines études de résultats cardiovasculaires pour le diabète ont été publiés. Cette nouvelle classe de substances et ces études de résultats cardiovasculaires n'ont pas encore été intégrées dans les recommandations de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) ou de l'American Diabetes Association (ADA). Les directives canadiennes ont été adaptées dès 2016, mais les tout derniers résultats des études de résultats cardiovasculaires ne sont pas encore pris en compte. C'est la raison pour laquelle la SSED s'est engagée à établir des recommandations simples et pratiques pour donner une meilleure visibilité parmi la multitude de médicaments contre le diabète. Tous les antidiabétiques cliniquement significatifs y sont inclus (dans un souci de clarté, les produits de niche avec une part de marché et un volume compris entre 2 et 5% ont été omis ou pris en compte sous certaines conditions uniquement, source: NIAD Markt DoT 2015). En s'appuyant sur certains facteurs importants sur le plan clinique et sur des priorités, un algorithme/diagramme des flux permet de faire un choix parmi les médicaments.

Objectifs du contrôle de la glycémie

Plusieurs études contrôlées concernant le diabète sucré de type 1 et de type 2 ont contribué à définir les objectifs d'équilibre glycémique (1-3). Ceux-ci permettent de prévenir ou de réduire les complications à long terme.

Une méta-analyse des précédentes grandes études classiques sur le diabète sucré de type 2, telles que UKPDS, ADVANCE, ACCORD et VADT [3], lors desquelles différentes valeurs d'HbA_{1c} avaient été atteintes par randomisation dans un groupe traité de façon intensive et de façon classique, a révélé une incidence nettement inférieure d'événements micro- et macrovasculaires dans le groupe traité de façon intensive. En revanche, la mortalité n'a pas diminué. Toutes ces études testaient des antidiabétiques oraux utilisés pour la plupart depuis longtemps (metformine, sulfonylurées, glitazones) ou l'insuline. C'est pourquoi tout le monde était impatient de connaître les conclusions des études de résultats cardiovasculaires pour les nouveaux médicaments dont la prescription a été rendue obligatoire par la FDA à partir de 2008.

Jusqu'à présent, trois études menées avec des inhibiteurs de DPP-4 [4-6] et une étude avec un agoniste du récepteur GLP-1 à durée d'action brève [7] ont été présentées et toutes ont obtenu des résultats comparables : aucune influence sur les complications macrovasculaires ou la mortalité, mais pas non plus de risques supplémentaires liés à des effets indésirables pour les patients. L'empagliflozine, un inhibiteur de SGLT-2, et le liraglutide, un agoniste du récepteur GLP-1 à longue durée d'action, ont permis chez les patients souffrant d'une maladie coronarienne établie ou présentant un fort risque cardiovasculaire de réduire le critère d'évaluation combiné de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'apoplexie de 14% et 13%, respectivement [8, 9]. Cette réduction s'est accompagnée d'une influence

positive multifactorielle sur l'HbA_{1c}, d'une diminution de la tension artérielle et du poids, d'une augmentation du HDL cholestérol et d'une légère réduction des triglycérides ou du LDL cholestérol, sans augmentation de l'incidence de crises d'hypoglycémie. Les résultats les plus surprenants sont la réduction des décès d'origine cardiovasculaire (38% et 22%, respectivement) et la diminution de la mortalité totale (32% et 15%, respectivement) [8, 9].

Choix des traitements hypoglycémiants

Etant donné que le diabète sucré de type 2 est une maladie progressive, la stratégie de traitement visant à atteindre les objectifs d'HbA_{1c} individuels ne suit pas un schéma thérapeutique fixe, mais est régulièrement adaptée de façon individuelle aux besoins du patient. Il faut d'une part répondre aux demandes du patient et à son degré de motivation, et d'autre part tenir compte des paramètres cliniques et des préférences du médecin. Lors du choix des traitements hypoglycémiants, il est donc essentiel de faire participer le patient au processus de décision. Les préférences du patient ont une forte influence sur l'adhésion thérapeutique (Tableau 1).

Mesures à prendre au quotidien : modification du mode de vie

Chez de nombreux patients atteints de diabète sucré de type 2, si des modifications du mode de vie (augmentation de l'activité physique, réduction des apports caloriques, perte de poids de quelques kilos) sont apportées tout de suite après le diagnostic, il est possible d'atteindre une réduction significative du taux d'HbA_{1c}, pouvant aller jusqu'à 2% (résultat obtenu lors de l'étude UKPDS avant randomisation, sur 3 mois). Pour les patients souffrant de diabète, il est souvent très motivant de savoir que la glycémie peut être fortement réduite même sans médicaments, simplement avec une alimentation saine et davantage d'activité physique. Une modification du mode de vie améliore non seulement l'équilibre glycémique, mais elle agit aussi favorablement sur les facteurs de risque cardiovasculaire souvent présents chez ces patients (hypertension, dyslipidémie). Par conséquent, il faut impérativement préconiser une tentative de modification du style de vie pendant 3 mois chez les patients motivés, avant de commencer un traitement médicamenteux. Etant donné qu'il est souvent difficile de mettre en œuvre ces conseils, nous recommandons des programmes complets pour une perte de poids raisonnable et une augmentation de l'activité physique.

Les différentes mesures de modification du mode de vie ne permettent cependant d'obtenir un contrôle de la glycémie adéquat de façon durable que chez 10 à 20% de tous les patients souffrant de diabète sucré de type 2 (12). Il faut donc introduire, au moment opportun, un traitement médicamenteux supplémentaire. Par la suite aussi, les aspects liés au mode de vie restent un objectif thérapeutique important, qu'il faut aborder régulièrement. La motivation du patient ou ses difficultés à appliquer les mesures recommandées font partie des objectifs du suivi. Il convient donc de fournir avec compétence des informations appropriées sur le diabète.

Médicaments pour la diminution du taux de glycémie

Si les interventions sur le mode de vie ne permettent pas d'atteindre un équilibre glycémique situé dans la fourchette cible définie, un traitement médicamenteux est indiqué. En règle générale, un ajustement du traitement doit permettre d'atteindre le taux d'HbA_{1c} cible au bout de 3 mois. Dans le cas contraire, il faut adapter la dose ou administrer une préparation hypoglycémiante supplémentaire. En cas de forte hyperglycémie (c'est-à-dire un HbA_{1c} ≥ 8,5%), des combinaisons doubles doivent être essayées rapidement. Un traitement combiné rapide est privilégié car un dosage plus faible [10] permet de réduire les effets indésirables (metformine, p. ex.) et de réduire ce que l'on appelle l'«inertie clinique» (clinical inertia) [11]. Il faut toutefois savoir que lorsqu'on associe plusieurs médicaments (y compris de l'insuline), il faut utiliser des principes actifs possédant des mécanismes d'action différents. L'administration simultanée de préparations ayant des mécanismes d'action similaires (inhibiteurs de DPP-4 et analogues du récepteur GLP-1 ou sulfonylurées et glinides, p. ex.) n'a pas fait l'objet de contrôles scientifiques, ne présente pas d'intérêt du point de vue pathophysiologique et n'est donc pas recommandée.

Les groupes de principes actifs hypoglycémiants les plus couramment utilisés actuellement en Suisse, ainsi que leur mécanisme d'action :

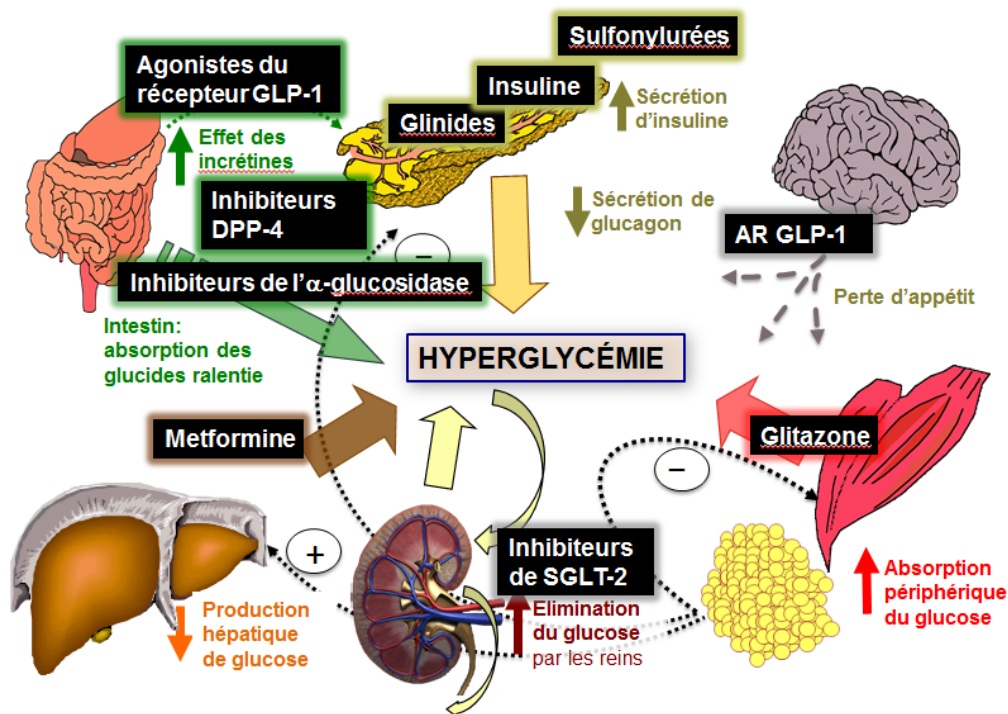


Figure 1 : Représentation schématique des mécanismes d'action des antidiabétiques, sur la base des anomalies pathophysiologiques (adapté d'après Inzucchi SE, Sherwin RS in: Cecil Medicine 2011)

Le choix de l'antidiabétique approprié doit être effectué à titre individuel, en fonction des préférences suivantes ainsi que des paramètres cliniques :

Tableau 1 : Critères à prendre en compte lors du choix des médicaments hypoglycémiants

Préférences du patient / du médecin (liste non exhaustive)	Paramètres cliniques (liste non exhaustive)
Réduction du risque micro- et macrovasculaire, réduction de la mortalité	Présence d'une maladie cardiovasculaire
Prévention des crises d'hypoglycémie	Insuffisance rénale
Neutralité pondérale ou perte de poids	Insuffisance cardiaque
Type d'administration (par voie orale, par injection)	Hyperglycémie symptomatique
Abaissement relatif de l'HbA _{1c}	Multimorbidité / espérance de vie
Sévérité des effets indésirables	Age
Coûts	Insuffisance hépatique
Remboursement par les caisses-maladie	Durée du diabète

Le choix de l'antidiabétique approprié repose également sur les caractéristiques spécifiques de la classe de principes actifs par rapport aux critères indiqués dans le Tableau 1 :

- **Réduction des complications cardiovasculaires dans un délai plus rapide** : Les résultats à long terme de l'étude UKPDS ont montré une réduction de la mortalité au bout d'environ 17 ans (legacy effect)[12]. Seuls l'empagliflozine et le liraglutide ont pu réduire la mortalité dans un délai bien plus court (des études de résultats cardiovasculaires pour d'autres inhibiteurs de SGLT-2 ou agonistes du récepteur GLP-1 sont prévus pour les prochaines années).
 - Réduction des événements macrovasculaires: Une telle réduction a été démontrée pour la metformine[13], l'insuline (pour le diabète de type 1) [14], les agonistes du récepteur GLP-1 et les inhibiteurs de SGLT-2 [8, 9].
 - Réduction des événements microvasculaires: Une telle réduction a été démontrée pour les sulfonylurées (dont le gliclazide) [15], la metformine, l'insuline et les nouvelles classes de principes actifs que sont les agonistes du récepteur GLP-1 et les inhibiteurs de SGLT-2. Lors de l'étude EMPA-REG, l'analyse des données concernant les reins a révélé une baisse significative de 44% du critère d'évaluation combiné (macro-albuminurie, doublement de la créatinine sérique, dialyse ou décès par suite de la maladie rénale). Dans l'étude LEADER, on a pu observer une réduction de 22% [8, 9, 9a].
 - Veuillez noter qu'on ne peut pas partir du principe que ces effets concernent toute la classe de principes actifs. Ces recommandations ne valent aujourd'hui que pour l'empagliflozine (inhibiteur de SGLT-2) et le liraglutide (agoniste du récepteur GLP-1). Les futures études cardiovasculaires établiront si ces effets existent aussi avec d'autres représentants de la même classe de substances.

- **Efficacité (réduction relative du taux d'HbA_{1c})** : En cas d'écart important entre la valeur d'HbA_{1c} actuelle et la valeur cible individuelle, il faut rechercher la plus grande efficacité possible pour atteindre la valeur d'HbA_{1c} cible (tous les antidiabétiques ont une puissance similaire, à l'exception de l'insuline et des agonistes du récepteur GLP-1 à longue durée d'action, qui permettent de réduire fortement le taux d'HbA_{1c}[16]). En cas de valeurs initiales d'HbA_{1c} élevées, tous les antidiabétiques ont une plus grande puissance, mais surtout les inhibiteurs de SGLT-2[17] (Tableau 2).
- **Prise en compte des contre-indications** :
 - En cas d'insuffisance rénale, les médicaments utilisés doivent être choisis en fonction de l'e-GFR. Si l'e-GFR est <30 ml/min, l'utilisation de metformine, d'agonistes du récepteur GLP-1 et d'inhibiteurs de SGLT-2 n'est pas recommandée. Si l'e-GFR est <30 ml/min et que des inhibiteurs de DPP-4 sont administrés, la dose doit être adaptée (pas nécessaire avec la linagliptine) et les inhibiteurs peuvent être utilisés jusqu'à la dialyse, à l'exception de la saxagliptine (jusqu'à un e-GFR de 15 ml/min).
 - Si l'e-GFR est <60 ml/min, il ne faut pas utiliser de sulfonyles à longue durée d'action (glicapiride et glibenclamide). Le seul médicament pouvant être utilisé lorsque l'e-GFR est <30 ml/min est le répaglinide.
- **Prévention des crises d'hypoglycémie** : Il faut renoncer à l'insuline (dès lors qu'elle n'est pas nécessaire) et aux sulfonyles à longue durée d'action. A la rigueur, il est possible d'utiliser du gliclazide ou un glinide, qui présentent un plus faible risque d'hypoglycémie [1, 2, 18]. Les autres groupes de médicaments ne provoquent pas de crises d'hypoglycémie.
- **Prévention de la prise de poids** : Pour éviter une prise de poids, il faut renoncer à utiliser les glitazones et les sulfonyles. L'insuline peut être utilisée, à condition que cela soit nécessaire pour des raisons cliniques. [1, 2, 19]
- **Administration des médicaments** : Les agonistes du récepteur GLP-1 et l'insuline sont administrés par injection. Toutes les autres classes de principes actifs hypoglycémisants sont administrées par voie orale.
- **Coûts** : La metformine, les sulfonyles à longue durée d'action et les faibles quantités d'insuline (<20 U) sont avantageux en termes de coût journalier. Les doses moyennes d'insuline (20-40 U) ont un coût moyen, comparable à celui des inhibiteurs de DPP-4 et des inhibiteurs de SGLT-2. Les fortes doses (>40 U) ont un coût élevé. Les agonistes du récepteur GLP-1 ont quant à eux un coût journalier très élevé. Les nouvelles insulines analogues sont plus chères que l'insuline humaine et l'insuline NPH, mais causent moins de crises d'hypoglycémie. Dans ce contexte, il faut tenir compte du fait que certaines combinaisons de médicaments sont certes judicieuses, mais ne sont pas remboursées par les caisses-maladie (p. ex. les inhibiteurs de SGLT-2 associés à des agonistes du récepteur GLP-1 et à la plupart des inhibiteurs de DPP-4 (à l'exception de la dapagliflozine) (consulter l'information professionnelle)). Dans ce cas de figure, il faut disposer d'une garantie de prise en charge. L'expérience a montré que le remboursement des frais évolue dans le temps et s'adapte à l'état actuel des données et aux besoins. Dès lors, si les données sont favorables et les avantages prouvés, ces combinaisons seront elles aussi remboursées à l'avenir.
- **Médicaments occupant une part de marché < 5%**: Parmi ces médicaments se trouvent les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, qui ne peuvent pratiquement pas être utilisés en Suisse compte tenu de leurs effets indésirables gastro-intestinaux marqués (flatulences, diarrhées) et de leur action limitée. Les glinides (répaglinide et natéglinide) ont le même mécanisme d'action que les sulfonyles, mais ont une demi-vie bien plus courte. Par conséquent, il faut les prendre 2 à 3 fois par jour, ce que les patients

n'apprécient pas. Cela peut cependant avoir comme avantage de permettre une utilisation de la répaglinide jusqu'au moment d'une dialyse. Ce groupe est remplacé par les sulfonylurées. Dans ce groupe, seul le gliclazide a une demi-vie courte et il y a moins de crises d'hypoglycémie [1, 2, 18]. La seule glitazone encore disponible en Suisse, la pioglitazone, n'a pas été prise en compte en raison de sa faible part de marché et des nombreux effets indésirables potentiels (forte prise de poids, tendance aux œdèmes et à l'ostéoporose). De plus, au vu du risque de cancer de la vessie, le Compendium suisse des médicaments préconise d'utiliser ce médicament pendant 2 ans au maximum, à condition que les avantages soient clairement supérieurs aux inconvénients potentiels.

Le Tableau 2 résume les propriétés des différentes classes de principes actifs par rapport aux principaux critères à prendre en compte selon les cas:

Tableau 2 : Propriétés des classes de principes actifs

Classe de principes actifs	Réduction des complications cardiovasculaires	Réduction relative de l'HbA _{1c} (efficacité)	Présence d'une insuffisance rénale (e-GFR <45 / <30 ml/min)	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Application	Coût journalier
Metformine	↓ (long terme)	↓	+ /-	↔	↓	orale	\$
Inhibiteurs de SGLT-2	↓↓	↓ - ↓↓	+ /-	↔	↓↓	orale	\$\$
Agonistes du récepteur GLP-1	↓↓	↓↓↓(↓)	+ /-	↔	↓↓↓	Injection	\$\$\$
Inhibiteurs de DPP-4	↔	↓	+ /+	↔	↔	orale	\$\$
Insuline (généralement basale)	↔	↓↓↓	+ /+	↑↑	↑↑	Injection	\$ - \$\$ (type/dose)
Sulfonylurées	↔	↓	-/-	↑	↑	orale	\$

Traitement initial

Pour les personnes chez qui un diabète sucré de type 2 a été récemment diagnostiqué et dont le taux d'HbA_{1c} < 8,5%, si des adaptations du mode de vie ne suffisent pas à atteindre les objectifs d'HbA_{1c} individuels au bout de 3 mois, il faut commencer le traitement médicamenteux par metformine. La metformine doit être dosée avec soin, compte tenu de ses effets indésirables sur le plan gastro-intestinal.

Si la valeur initiale d'HbA_{1c} est ≥8,5%, on débute généralement un traitement médicamenteux en même temps que les modifications du mode de vie. Il faut cependant noter qu'une modification de l'alimentation et une activité physique régulière peuvent aussi permettre d'atteindre l'objectif, même avec des valeurs

d'HbA_{1c} ≥8,5%. Les personnes souffrant d'hyperglycémie symptomatique ou de décompensation métabolique devraient initialement être traitées par insuline, avec ou sans metformine. En cas de monothérapie, la metformine est le principe actif à privilégier, au vu des directives des caisses-maladie. Les traitements combinés précoces – faibles dosages de metformine avec administration simultanée d'un deuxième principe actif, p. ex. l'insuline – doivent être essayés rapidement, étant donné qu'ils permettent d'atteindre un meilleur équilibre glycémique avec moins d'effets indésirables associés à la metformine, mais aussi qu'ils évitent des événements cardiovasculaires à court terme [8, 9].

Options thérapeutiques lorsque la valeur cible d'HbA_{1c} individuelle n'est pas atteinte

Si, dans un délai de 3 mois après le début du traitement ou son adaptation, la valeur cible d'HbA_{1c} individuelle n'est pas atteinte, le traitement doit être complété avec un ou plusieurs autres principes actifs hypoglycémisants, y compris de l'insuline, choisis en fonction de paramètres cliniques pertinents et des préférences individuelles du patient (Tableaux 1 et 2). L'objectif consiste à atteindre la valeur cible d'HbA_{1c} individuelle au cours des 3 mois suivants.

Le Tableau 2 et la Figure 3 présentent les choix possibles parmi les antidiabétiques. La première question qui doit influencer le choix du traitement est la suivante : y a-t-il présence d'une maladie cardiovasculaire ? Si la réponse à cette question est oui, il faut privilégier un traitement associant metformine et un inhibiteur SGLT-2 (empagliflozine) ou une agoniste du récepteur GLP-1 (liraglutide). Le choix entre l'inhibiteur SGLT-2 ou l'agoniste du récepteur GLP-1 se fait en fonction de préférences que le médecin doit évaluer de façon individuelle avec le patient (administration orale ou par injection, accent mis sur la perte de poids, type d'effets secondaires, coût). Avec cette combinaison de principes actifs, les exigences en termes de prévention des crises d'hypoglycémie et de perte de poids sont respectées. Chez les personnes ne souffrant pas d'une maladie cardiovasculaire, la metformine peut aussi être associée avec des inhibiteurs de DPP-4. Si la valeur cible d'HbA_{1c} individuelle ne peut pas être atteinte, d'autres combinaisons sont possibles, mais il faut alors faire des compromis en ce qui concerne les crises d'hypoglycémie et la prise de poids et savoir que la combinaison agoniste du récepteur GLP-1 / inhibiteur de SGLT-2 n'est pas encore admis par les assurances-maladie (Figure 3).

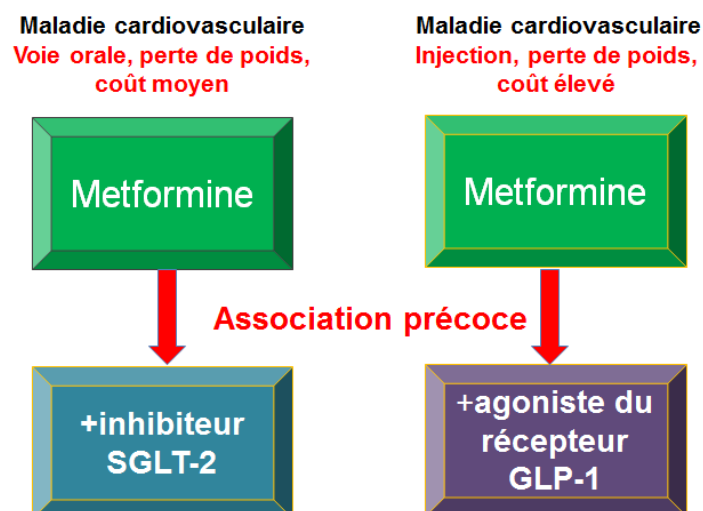


Figure 2a) :

Choix du traitement combiné précoce pour les patients **souffrant d'une maladie cardiovasculaire** (pour une présentation individuelle des médicaments, voir Tableaux 3 et 4)

Si une combinaison de deux médicaments ne permet pas d'atteindre la fourchette cible pour l'HbA_{1c}, il faut souvent faire des compromis avec des combinaisons non autorisées (agoniste du récepteur GLP-1 et inhibiteur de SGLT-2 ou certains inhibiteurs de SGLT-2 avec des inhibiteurs de DPP-4) ou sur l'effet souhaité (pas de crises d'hypoglycémie, perte de poids), compte tenu du non-remboursement par les caisses-maladie. D'une manière générale, il est conseillé de demander l'avis d'un spécialiste en diabétologie.

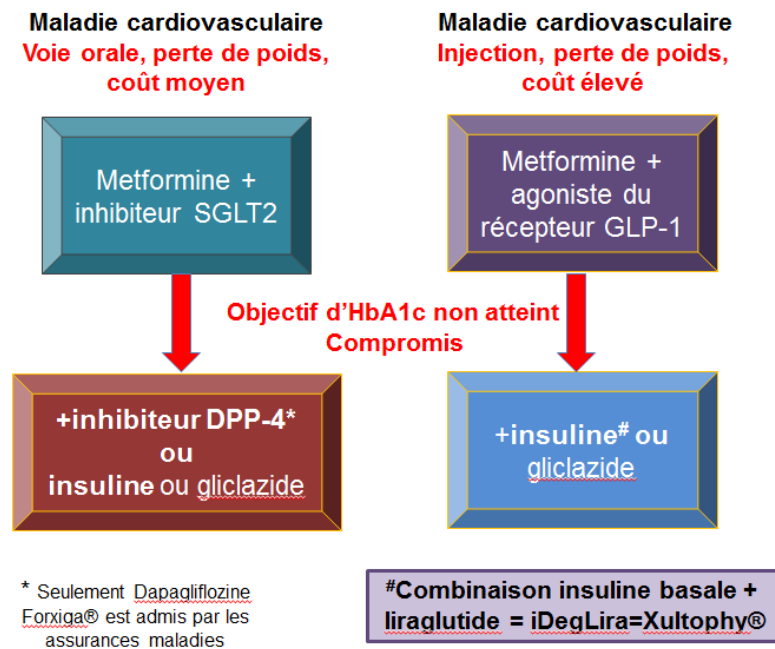


Figure 2b) :

Choix de combinaisons de médicaments pour les patients **souffrant d'une maladie cardiovasculaire** et pour lesquels une combinaison de deux médicaments ne permet pas d'atteindre la fourchette cible d'HbA_{1c} (pour une présentation individuelle des médicaments, voir Tableaux 3 et 4).

En l'absence de maladie cardiovasculaire, il n'y a pas de médicament privilégié en l'état actuel des données. Il faut cependant, dans ce cas aussi, éviter les crises d'hypoglycémie et une prise de poids.

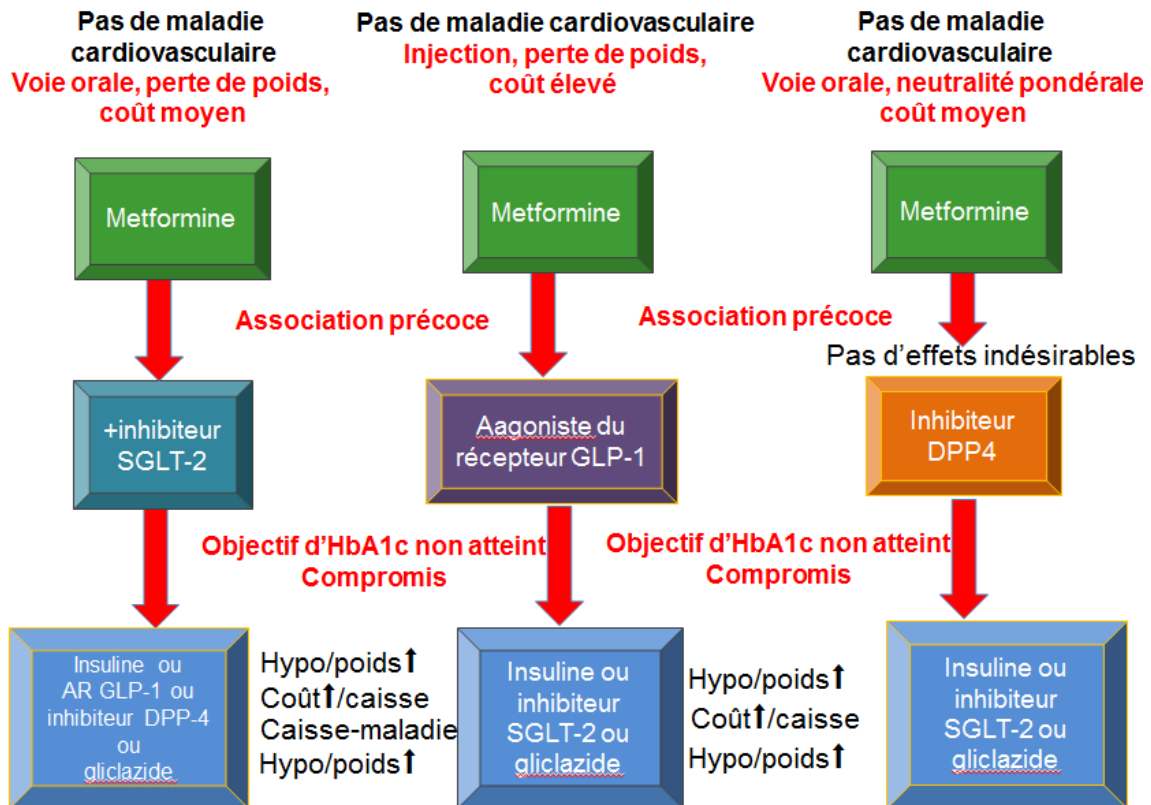


Figure 3 : Choix de traitements combinés précoces pour les patients **ne souffrant pas d'une maladie cardiovasculaire**. Il faut noter que toutes les combinaisons ne sont pas remboursées par les caisses-maladie (pour une présentation individuelle des médicaments, voir Tableaux 3 et 4)

Facteurs limitants lors du choix du traitement

L'insuffisance rénale est le principal facteur limitant. Les autres facteurs pour lesquels certains médicaments sont privilégiés sont l'insuffisance cardiaque et le manque d'insuline (diabète de longue durée et absence de réponse aux antidiabétiques oraux) (Figure 4).

Pour les patients dont la fonction rénale se caractérise par un e-GFR < 30 ml/min, le traitement oral est fortement limité et on ne peut envisager pratiquement que les inhibiteurs de DPP-4. Avec la plupart des inhibiteurs de DPP-4 (à l'exception de la linagliptine), il faut adapter la dose à la fonction rénale (Figure 4).

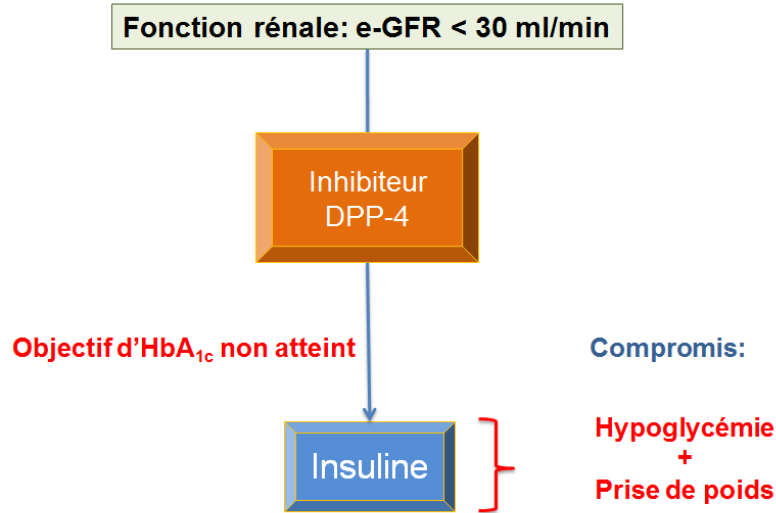


Figure 4 : Traitement pour les patients présentant une **insuffisance rénale sévère (e-GFR < 30 ml/min)**

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, l'empagliflozine est le premier médicament ayant démontré une réduction de la mortalité [9].

Lorsque le diabète dure très longtemps et que le patient souffre d'hyperglycémie symptomatique avec décompensation métabolique, on peut supposer qu'il y a un manque d'insuline. Dans ce cas-là, il faut toujours utiliser de l'insuline en première intention. Par la suite, d'autres antidiabétiques peuvent y être ajoutés ou l'insuline peut éventuellement être interrompue à nouveau.

	Inhibiteur SGLT-2	Metformine*	Agoniste du récepteur GLP-1	Inhibiteur DPP-4	Insuline	Sulfonylurées
eGFR↓ (<45/<30)	+/-	+/-	+/-	+/+	+/+	-/-
Insuffisance cardiaque	++	o	o	o /- &	o	-
Manque d'insuline	o	o	o	o	+	o

Hyperglycémie symptomatique + Décompensation métabolique →

- Polyurie
- Polydipsie
- Perte de poids
- Déplétion du volume

 → **Insuline**

* **GFR < 45 mais > 30 ml/min: pas de nouvelle prescription, demi-dose, surveillance étroite**

& Saxagliptine (Onglyza)

Figure 5 : Facteurs limitants lors de la prescription d'antidiabétiques (pour une présentation individuelle des médicaments, voir Tableaux 3 et 4)

Résumé des principes généraux pour l'utilisation de ces recommandations*

1. **Détermination de la valeur cible d'HbA_{1c} individuelle : 6,0-8,0 (8,5%)**
2. **Détermination des préférences du patient et du médecin (Tableau 1)**
3. **Choix du traitement médicamenteux, en fonction des paramètres cliniques importants (Tableau 1)**
4. **En l'état actuel des données, il faut privilégier l'empagliflozine (inhibiteur de SGLT-2) et le liraglutide (agoniste du récepteur GLP-1) pour les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire (Figure 2a).**
5. **En cas d'insuffisance rénale (e-GFR < 30 ml/min), le choix parmi les antidiabétiques est fortement limité : insuline et inhibiteur de DPP-4 (Figures 4 et 5).**
6. **Lorsque le taux d'HbA_{1c} est très élevé et que le diagnostic du diabète est incertain, on ne se trompe jamais avec l'insuline, au contraire c'est un bon choix. Bien souvent, après une recompensation initiale, l'insuline peut à nouveau être remplacée par des antidiabétiques oraux ou un agoniste du récepteur GLP-1 (Figure 5)**
 - **Utilisation d'agonistes du récepteur GLP-1 indiquée uniquement lorsque l'IMC > 28 kg/m² et remboursée par les caisses-maladie.**
 - **Diminution du taux de glycémie insuffisante avec des inhibiteurs de DPP-4** (dans la mesure où ceux-ci sont encore actifs, c'est-à-dire qu'il y a suffisamment d'insuline endogène): remplacement par un agoniste du récepteur GLP-1 à longue durée d'action (à condition que l'IMC > 28 kg/m²).
 - **L'utilisation combinée d'inhibiteurs de DPP-4 et d'agonistes du récepteur GLP-1 n'est pas avantageuse car ils ont le même principe d'action.** Qui plus est, le coût est élevé. Les agonistes du récepteur GLP-1 ne sont pas décomposés par l'enzyme DPP-4 (les inhibiteurs de DPP-4 sont dans ce cas inutiles). Si les inhibiteurs de DPP-4 ne sont plus efficaces : remplacement par des inhibiteurs de SGLT-2, dont l'effet n'est pas insulino-dépendant, ou utilisation d'insuline basale.
 - **L'utilisation d'agonistes du récepteur GLP-1 n'est pas recommandée lorsque l'e-GFR est <30 ml/min** (sur la base de l'étude LEADER, mais il n'y a pas d'effets indésirables).
 - **L'utilisation d'inhibiteurs de DPP-4 lorsque l'e-GFR est <30 ml/min** nécessite, avec presque tous les principes actifs de ce groupe (à l'exception de la linagliptine), un ajustement de la dose.
 - **L'utilisation d'inhibiteurs de SGLT-2 n'est pas recommandée lorsque l'e-GFR est <30 ml/min.** Plus la fonction rénale décline, plus l'effet hypoglycémiant diminue. Les effets positifs sur le maintien de la fonction rénale et la réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité restent cependant identiques jusqu'à un e-GFR de 30 ml/min.
 - **Diminution du taux de glycémie insuffisant avec du gliclazide:** remplacement par de l'insuline basale ou prandiale (effet indésirable: prise de poids légèrement plus importante, risque d'hypoglycémie plus élevé). Dans la mesure du possible, il faut éviter d'associer gliclazide et insuline, qui comportent un risque accru d'hypoglycémie.
 - **Chez les patients souffrant d'une hépatopathie grave avancée,** l'insuline est la substance présentant le moins de risques. Par ailleurs, les données de très peu de substances sont intéressantes pour une utilisation chez un patient souffrant d'insuffisance hépatique avancée.
 - **Pour les patients sans maladies cardiovasculaires et sans insuffisance rénale qui sont traités avec les anciens médicaments antidiabétiques (p.e. avec une sulfonylurée de durée moyenne comme le gliclazide, MR) et une HbA_{1c} dans la valeur cible individuelle sans manifestation d'hypoglycémies il n'y a pas de raison de changer la médication actuelle pour un nouveau médicament.**

*Pour plus de détails concernant les différentes classes de substances et spécialités, veuillez-vous reporter à l'information professionnelle et aux Tableaux 3 et 4. **Observations finales**

- Faire tout ce qui est possible pour atteindre et maintenir des valeurs d'HbA_{1c} se rapprochant de la valeur cible d'HbA_{1c} à déterminer individuellement.
- Chercher des améliorations du mode de vie et, lors du choix du traitement médicamenteux, tenir compte des paramètres cliniques, mais aussi des besoins du patient.
- Proposer rapidement un traitement combiné lorsque les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints.
- **Si, après avoir associé deux ou trois médicaments, les valeurs cibles d'HbA_{1c} individuelles ne sont pas atteintes, il faut envisager de diriger le patient vers un(e) diabétologue.**

Tableau 3. Choix d'antidiabétiques oraux utilisés en Suisse

(Les médicaments en rouge sont ceux qu'il faut privilégier au sein de leur groupe de médicaments car leurs données actuelles sont plus favorables en ce qui concerne les critères cardiovasculaires et microvasculaires)

Principe actif	Nom de la préparation	Combinaison avec la metformine
Biguanide		
Metformine	Glucophage® ou générique	
Inhibiteur de SGLT-2		
Canagliflozine	Invokana®	Vokanamet®
Dapagliflozine	Forxiga®	Xigduo® XR*
Empagliflozine	Jardiance®	Jardiance Met®
Inhibiteurs de DPP-4		
Alogliptine	Vipidia®	Vipdomet®
Linagliptine	Trajenta®	Jentaduet®
Saxagliptine	Onglyza®	Kombiglyze® XR*
Sitagliptine	Januvia®, Xelevia®	Janumet®, Janumet® XR*, Velmetia®
Vildagliptine	Galvus®	Galvumet®
Sulfonylurées		
Gliclazide	Diamicron® ou générique	
Glibenclamide	Daonil®/Semi-Daonil® ou générique	Glucovance®/- mite
Glimépiride	Amaryl® ou générique	
Glinides		
Répaglinide	NovoNorm® ou générique	
Natéglinide	Starlix® / Starlix® mite	
Glitazones		
Pioglitazone	Actos® ou générique	
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase		
Acarbose	Glucobay®	

*Avec libération retardée et potentiellement moins d'effets indésirables gastro-intestinaux

DPP-4: dipeptidyl peptidase 4; SGLT-2: cotransporteurs sodium glucose 2

Tableau 4. Choix d'antidiabétiques injectables les plus courants en Suisse

(Les médicaments en rouge sont ceux qu'il faut privilégier au sein de leur groupe de médicaments car leurs données actuelles sont plus favorables en ce qui concerne les critères cardiovasculaires et microvasculaires)

Principe actif	Nom de la préparation	Combinaison
Agonistes du récepteur GLP-1 (GLP-1 : glucagon-like peptide 1)		
Exénatide	Byetta® (2x par jour)	
Exénatide pour injection à action retardée	Bydureon® stylo (1x par semaine)	
Liraglutide	Victoza® (1x par jour)	Combinaison avec l'insuline dégludec: Xultophy® (1x par jour)
Dulaglutide	Trulicity® (1x par semaine)	
Analogues de l'insuline, longue durée d'action		
Dégludec*	Tresiba®	Combinaison avec le liraglutide: Xultophy® (1x par jour)
Détémir	Levemir®	
Glargine	Lantus®	
- Glargine 300**	Toujeo® SoloStar®	
- Biosimilaire à la glargine	Abasaglar®	
Insuline humaine, durée d'action moyenne		
NPH	<u>Huminsulin® Basal NPH</u> <u>Insulatard</u>	
Analogues de l'insuline, durée d'action courte		
Lispro	Humalog®	
Aspart	NovoRapid®	
Glulisine	Apidra®	
Mélange d'insuline avec des analogues de l'insuline ou de l'insuline NPH à durée d'action courte et longue		
Lispro	Humalog® Mix (insuline NPH)	
Aspart	NovoMix® (insuline NPH)	
Dégludec/Aspart		Ryzodeg®

*Étude DEVOTE avec critères d'impact cardiovasculaire (résultats en juin 2017), admission par le FDA basée sur une évaluation ad interim de l'étude DEVOTE

**même substance que Lantus (sécurité garantie), mais la différence de l'action lente n'est pas testé dans une étude de longue durée.

Références

1. Inzucchi, S.E., et al., *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(6): p. 1364-1379.
2. Inzucchi, S.E., et al., *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(1): p. 140-9.
3. Turnbull, F.M., et al., *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2009. **52**(11): p. 2288-98.
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. 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.
6. White, W.B., et al., *Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(14): p. 1327-35.
7. Pfeffer, M.A., et al., *Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(23): p. 2247-57.
8. Marso, S.P., et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *New England Journal of Medicine*. **0**(0): p. null.
9. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(22): p. 2117-2128.
- 9a. Wanner, Ch. et al. *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes*. *New England Journal of Medicine* 2016; 375:323-334
10. Del Prato, S., et al., *Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal*. *Int J Clin Pract*, 2005. **59**(11): p. 1345-55.
11. Khunti, K., et al., *Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(11): p. 3411-7.
12. Holman, R.R., et al., *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. *The New England journal of medicine*, 2008. **359**(15): p. 1577-89.
13. *UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes*. *U.K. Prospective Diabetes Study Group*. 1998. **21**(1): p. 87-92.
14. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *The New England journal of medicine*, 1993. **329**(14): p. 977-86.
15. Patel, A., et al., *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *The New England journal of medicine*, 2008. **358**(24): p. 2560-72.
16. Diamant, M., et al., *Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. **2**(6): p. 464-73.
17. Ferrannini, E., et al., *Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Diabetes Care*, 2010. **33**(10): p. 2217-24.
18. Mearns, E.S., et al., *Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis*. *PLoS One*, 2015. **10**(4): p. e0125879.

19. Viberti, G., et al., *A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(10): p. 1737-43.

Composition du groupe d'experts

Prof. Dr méd. Roger Lehmann, endocrinologie/diabétologie, Hôpital universitaire de Zurich (président)

Dr méd. Tarcisio Bianda, endocrinologie/diabétologie, Ascona

Prof. Dr méd. Michael Brändle, endocrinologie/diabétologie, Hôpital cantonal de St-Gall

Dr rer. nat. Astrid Czock, Association Suisse du Diabète, Baden

Dr méd. Marc Egli, endocrinologie/diabétologie, Epalinges

Prof. Dr méd. Jacques Philippe, endocrinologie/diabétologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Prof. Dr méd. Christoph Stettler, endocrinologie/diabétologie, Hôpital de l'île, Berne

Dipl. méd. Sébastien Thalmann, endocrinologie/diabétologie, Zurich

Dr rer. pol. Tania Weng, Association Suisse du Diabète, Baden