



Améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2

Dr Thomas LEVASSEUR
8 juin 2023

Vous recevez en consultation Isabelle, 59 ans



59 ans
DT2 depuis 11 ans

Mode de vie

Retraitée, mariée, 3 enfants
Active à la maison et au jardin

Facteurs de risque

DT2 depuis 11 ans
Obésité grade 1
HTA
Dyslipidémie
Pas de tabagisme

Atteintes d'organes

Rapport protéine / créatinine +
NASH
Pas de complications macrovasculaires
(dernier bilan < 6 mois)
Pas d'hypertrophie ventricule gauche
Pas de rétinopathie diabétique

Examen médical

PA mesurée au cabinet 140/90 mmHg
IMC 30,3 kg/m², en augmentation

Bilan biologique

HbA1c 8%
HDL cholestérol 0,40 g/L
LDL cholestérol 1 g/L
Triglycérides 2,10 g/L
DFG 76 mL/min/1,73m²
Rapport protéine / créatinine 59 mg/g

Traitements

Sartan - hydrochlorothiazide
Statine
Metformine 850 mg 1-1-1
Sitagliptine 100 mg 1-0-0

1. Quels facteurs prenez-vous principalement en compte lors de la prise en charge d'un patient DT2 ?

Hb1Ac

Poids

Atteinte microvasculaire

Risque cardiovasculaire

Préférence patient

Galénique en comprimé

Sélectionner la ou les réponses correspondant à votre pratique

1. Quels facteurs prenez-vous principalement en compte lors de la prise en charge d'un patient DT2 ?

Hb1Ac

Poids

Atteinte microvasculaire

Risque cardiovasculaire

Préférence patient

Galénique en comprimé

Sélectionner la ou les réponses correspondant à votre pratique

La prise en charge du patient DT2 doit être précoce et globale, avec des objectifs multiples

- Normalisation de la glycémie
- Evaluation et correction des facteurs de risque cardiovasculaires
- Choix thérapeutique personnalisé et adapté
- Guidé par les recommandations des sociétés savantes

2. Quelles sont les conséquences d'une augmentation d'1 % de l'HbA1c ?

+ 14 %

Risque d'infarctus du myocarde

+ 21 %

Risque de décès lié au diabète

+ 37 %

Risque de complications microvasculaires

2. Quelles sont les conséquences d'une augmentation d'1 % de l'HbA1c ?

+ 14 %

Risque d'infarctus du myocarde

+ 21 %

Risque de décès lié au diabète

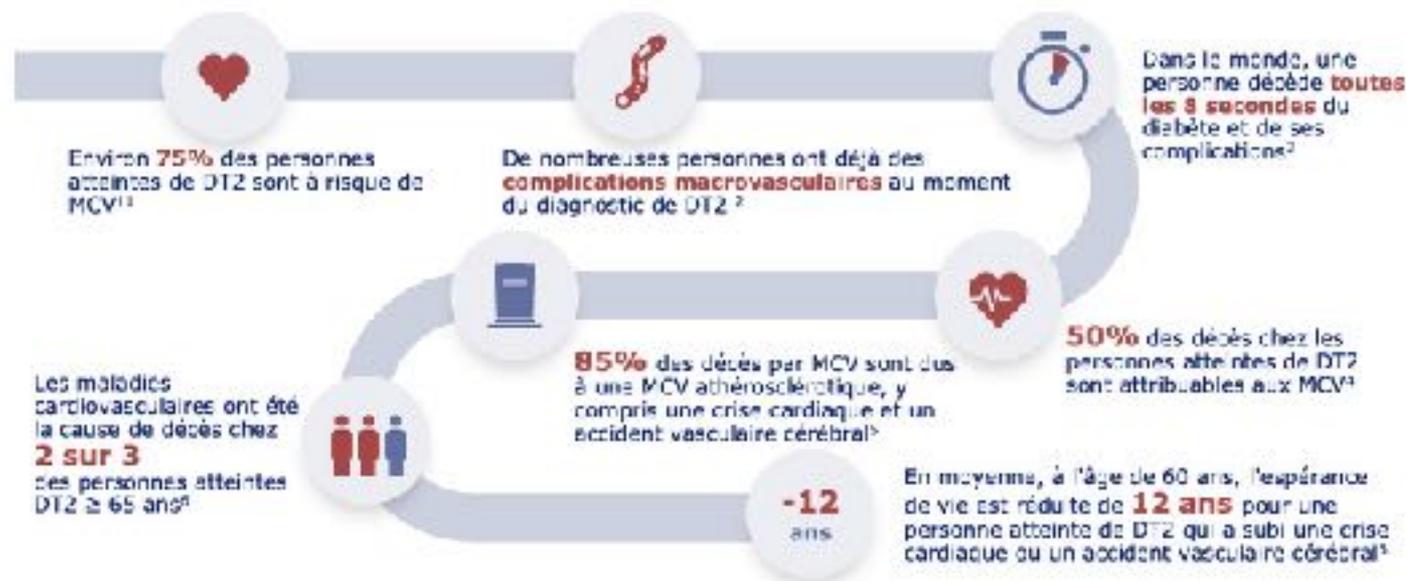
+ 37 %

Risque de complications microvasculaires



Evaluation et prise en charge précoce du risque cardiométabolique

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause d'invalidité et de décès chez les personnes atteintes de DT2



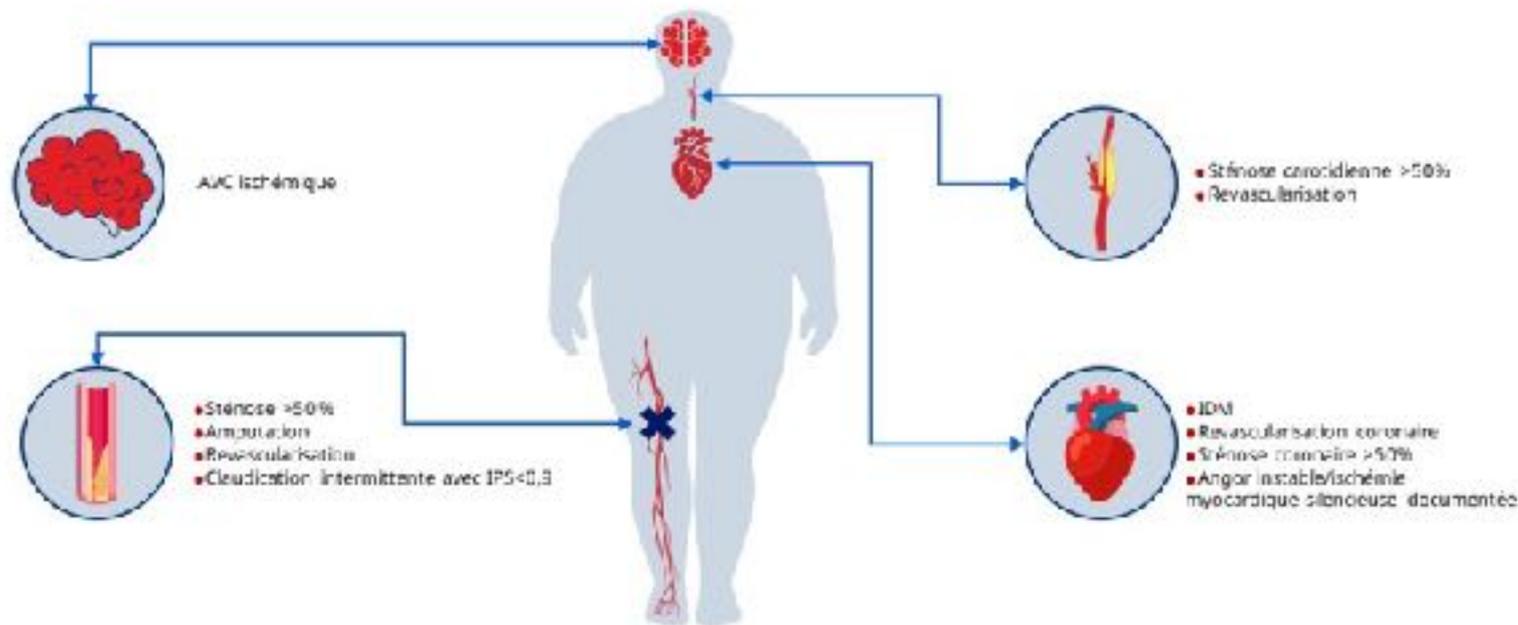
¹ Maples et al. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1982-1984. 2. Lookos M and Kuslita J. *European Heart Journal Supplements*. 2003;5(Suppl. 2):E5-E13. 3. The WHO et al. *JAMA*. 2015;313(22):2741-2748. 4. IDF Diabetes Atlas - 7th Edition. 5. Berghaus S, et al. *Arch Med Res*. 2015;46(5):524-58. 6. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Fact Sheet*. 2011.

MCV, maladie cardiovasculaire; DT2, diabète de type 2

References: 1. Fox CS, et al. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1982-1984. 2. Lookos M and Kuslita J. *European Heart Journal Supplements*. 2003;5(Suppl. 2):E5-E13. 3. The WHO et al. *JAMA*. 2015;313(22):2741-2748. 4. IDF Diabetes Atlas - 7th Edition. 5. Berghaus S, et al. *Arch Med Res*. 2015;46(5):524-58. 6. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Fact Sheet*. 2011.

Prise de position de la SFD 2021

Avis n°27 - Définition de la **Maladie Athéromateuse Avérée**



Les recommandations de la HAS 2013 sont les seules opposables

CAPTURE

Une étude non-interventionnelle pour capturer de manière prospective la prévalence de la MCV, le risque CV et leur prise en charge chez les patients diabétiques de type 2

CAPTURE en chiffres



Médecins généralistes et spécialistes (diabétologues-endocrinologues)

Couvre tous les âges à partir de

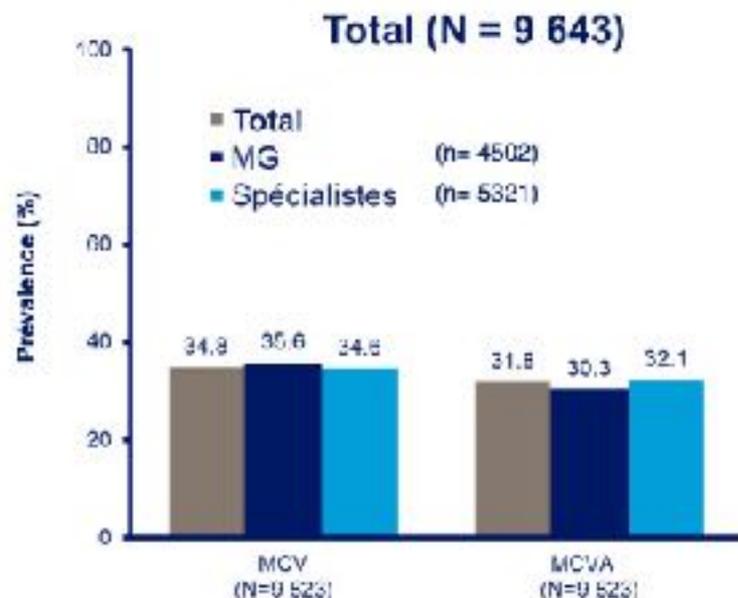
18 +



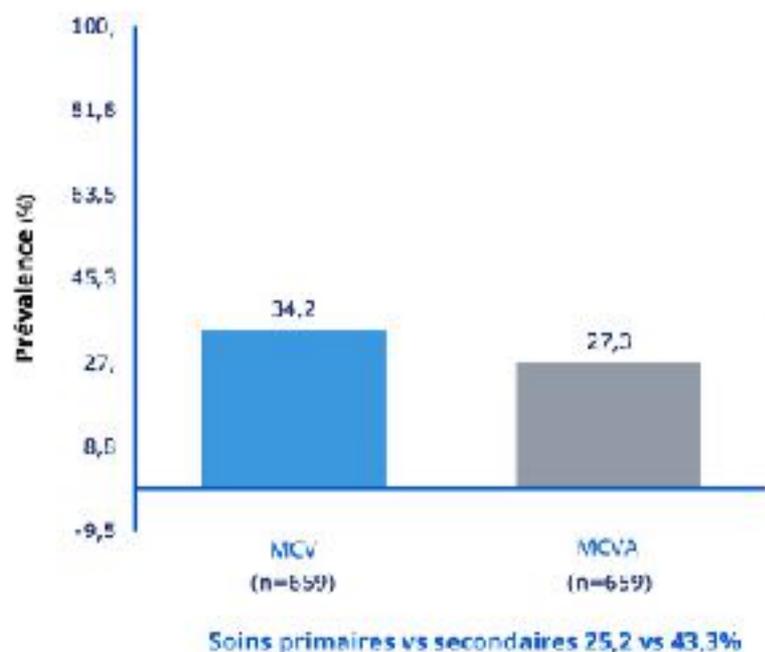
Étude de près de 10 000 personnes avec DT2



Prévalence globale des MCV dans les 13 pays



Prévalence des MCV et MCVA en France



MCVAs, maladies cardiovasculaires athéro-vasculaires ; MCV, maladies cardiaques latentes.

Pour rappel: Isabelle, 59 ans



59 ans
 DT2 depuis 11 ans

Mode de vie

Retraitée, mariée, 3 enfants
 Active à la maison et au jardin

Facteurs de risque

DT2 depuis 11 ans
 Obésité grade 1
 HTA
 Dyslipidémie
 Pas de tabagisme

Atteintes d'organe

Rapport protéine / créatinine +
 NASH
 Pas de complications macrovasculaires
 (dernier bilan < 6 mois)
 Pas d'hypertrophie ventricule gauche
 Pas de rétinopathie diabétique

Examen médical

PA mesurée au cabinet 140/90 mmHg
 IMC 30,3 kg/m², en augmentation

Bilan biologique

HbA1c 8%
 HDL cholestérol 0,40 g/L
 LDL cholestérol 1 g/L
 Triglycérides 2,10 g/L
 DFG 76 mL/min/1,73m²
 Rapport protéine / créatinine 59 mg/g

Traitements

Sartan - hydrochlorothiazide
 Statine
 Metformine 850 mg 1-1-1
 Sitagliptine 100 mg 1-0-0

3. Quel est selon vous le niveau de risque cardiovasculaire de cette patiente ?

Risque faible

Risque modéré

Risque élevé

Risque très élevé

Niveaux de risque CV des patients diabétiques

Recommandations ESC 2021-Prévention des maladies cardiovasculaires



Risque très élevé

Patients diabétiques avec MCVA établie **et/ou** atteinte sévère d'organes cibles :

- DFGe < 45 mL/min/1,73 m² indépendamment de l'albuminurie
- DFGe 45-59 mL/min/1,73 m² avec microalbuminurie (ACR 30 mg/g – 300 mg/g)
- Protéinurie (ACR > 300 mg/g)
- Présence d'une maladie microvasculaire sur au moins 3 sites différentes (ex. : microalbuminurie + rétinopathie + neuropathie)



Risque élevé

Patients diabétiques sans MCVA **et/ou** atteinte sévère d'organes cibles, **et ne** remplissant pas tous les critères du risque modéré



Risque modéré

Patients avec diabète bien contrôlé (< 10 ans d'ancienneté), sans atteinte d'organes cibles et sans autre facteur de risque additionnel de MCVA

3. Quel est selon vous le niveau de risque cardiovasculaire de cette patiente ?

Risque faible

Risque modéré

Risque élevé

Risque très élevé

Stratification du risque et dépistage de la maladie coronaire chez le diabétique asymptomatique (consensus SFD/SFC 2020)

Algorithme pour les patients DT1 et DT2 âgés de 25 à 75 ans

1. Très haut risque ? Au moins 1 élément ?

- Antécédents de maladies cardiovasculaires (dont la fibrillation atriale/l'insuffisance cardiaque)
- LDL-cholestérol > 190 mg/l malgré le traitement
- Albuminurie > 300 mg/24h ou 250 mg/L ou équivalent
- DFG < 30 ml/min/1,73m²
- ECG : ondes Q anormales
- Echo : ventricule gauche anormal (fonction/hypertrophie)
- Sténose athéromateuse périphérique $\geq 50\%$

Non

Oui

2. Haut risque ? Au moins 2 éléments ?

- DT2 ≥ 10 ans et DT1 ≥ 20 ans
- Maladie coronaire précoce chez un parent du 1^{er} degré (hommes < 50 ans ou femmes < 60 ans)
- Facteurs de risques persistants et incontrôlés (HbA_{1c}, LDL-cholestérol, cholestérol non-HDL, pression artérielle, fumée)²
- Albuminurie confirmée : $30-300$ mg/24h ou $20/200$ mg/L ou équivalent ou DFG $30-59$ ml/min/1,73m²
- Retinopathie sévère ou neuropathie autonome ou dysfonction érectile
- Faible activité physique (ne peut pas monter plus que 2 marches)

Non

Oui

3. Score calcique

0-10

11-100

101-400

> 400

> 50 ans

≤ 50 ans

≥ 60 ans

< 50 ans

Risque modéré

Haut risque

Très haut risque

Cibles thérapeutiques appropriées

Dépistage de maladie coronaire

Coronarographie à conseiller

Très haut risque avec Ischémie ou maladie coronaire suspects

Positif

Négatif

Pour rappel: Isabelle, 59 ans



59 ans
 DT2 depuis 11 ans

Mode de vie

Retraitée, mariée, 3 enfants
 Active à la maison et au jardin

Facteurs de risque

DT2 depuis 11 ans
 Obésité grade 1
 HTA
 Dyslipidémie
 Pas de tabagisme

Atteintes d'organes

Rapport protéine / créatinine +
 NASH
 Pas de complications macrovasculaires
 (dernier bilan < 6 mois)
 Pas d'hypertrophie ventricule gauche
 Pas de rétinopathie diabétique

Examen médical

PA mesurée au cabinet 140/90 mmHg
 IMC 30.3 kg/m², en augmentation
CAE Score 400

Bilan biologique

HbA1c 8%
 HDL cholestérol 0,40 g/L
 LDL cholestérol 1 g/L
 Triglycérides 2,10 g/L
 DFG 76 mL/min/1,73m²
 Rapport protéine /créatinine 59 mg/g

Traitements

Sartan - hydrochlorothiazide
 Statine
 Metformine 850 mg 1-1-1
 Sitagliptine 100 mg 1-0-0

Stratification du risque et dépistage de la maladie coronaire chez le diabétique asymptomatique (consensus SFD/SFC 2020)

Algorithme pour les patients DT1 et DT2 âgés de 25 à 75 ans

1. Très haut risque ? Au moins 1 élément ?

- Antécédents de maladies cardiovasculaires (dont la fibrillation atriale/l'insuffisance cardiaque)
- LDL-cholestérol >190 mg/l malgré le traitement
- Albuminurie > 300mg/24h ou 250mg/L ou équivalent
- DFGe < 30 ml/min/1,73m²
- ECG : ondes Q anormales
- Echo : ventricule gauche anormal (fonction/hypertrophie)
- Sténose athéromateuse périphérique ≥ 50%

Non

Oui

2. Haut risque ? Au moins 2 éléments ?

- DT2 ≥ 10 ans et DT1 ≥ 20 ans
- Maladie coronaire précoce chez une parent du 1^{er} degré (hommes < 50 ans ou femmes < 60 ans)
- Facteurs de risques persistants et incontrôlés (HbA_{1c}, LDL-cholestérol, cholestérol non-HDL, pression artérielle, Fumeur?)
- Albuminurie confirmée : 30-300mg/24h ou 20/200 mg/L ou équivalent ou DFGe 30-50 ml/min/1,73m²
- Retinopathie sévère ou neuropathie autonome ou dysfonction érectile
- Faible activité physique (ne peut pas monter plus que 2 marches)

Non

Oui

3. Score calcique

0-10

11-100

101-400

>400

> 50 ans

≤ 50 ans

≥ 60 ans

< 50 ans

Risque modéré

Haut risque

Très haut risque

Cibles thérapeutiques appropriées

Dépistage de maladie coronaire

Coronarographie à conseiller

Très haut risque avec Ischémie ou maladie coronaire suspects

Positif

Négatif

3. Quel est selon vous le niveau de risque cardiovasculaire de cette patiente ?

Risque faible

Risque modéré

Risque élevé

Risque très élevé

4. Quelle est selon vous la valeur cible d'Hb1Ac pour cette patiente ?

≤ 6,5 %

≤ 7 %

≤ 8 %

4. Quelle est selon vous la valeur cible d'Hb1Ac pour cette patiente ?

≤ 6,5 %

≤ 7 %

≤ 8 %

Prise de position de la SFD 2021

Avis n°3 : Objectifs d'HbA_{1c} à individualiser selon le profil patient

	Profil du patient	HbA _{1c} cible	
Personnes âgées de moins de 75 ans	Patients vivants avec un DT2 : <ul style="list-style-type: none"> • Avec une espérance de vie supérieure à 5 ans • ET sans comorbidité(s) sévère(s) • ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) * 	< 7 % voire ≤ 6,5 % à condition que cet objectif soit réalisable grâce aux modifications de mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie	<ol style="list-style-type: none"> Stade 4 : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m². Les sulfamides hypoglycémisants (SU) sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère ou terminale. De manière générale, chez les sujets âgés, il est recommandé de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant conduire à une hospitalisation. Le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %, et est encore plus élevé si l'HbA_{1c} est plus élevée. Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glitazide ou insuline. Ces valeurs pourront être modifiées en fonction du degré de fragilité et de dépendance. Il est préférable d'opter de prescrire un SU ou un glitazide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants » et/ou à la santé très altérée. Diabète préexistant à la grossesse.
	Patients vivants avec un DT2 : <ul style="list-style-type: none"> • Avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) • ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) • ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) * • OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémie sévère 	≤ 8 % en restant au-dessous de 7 % en cas de traitement par sulfamide hypoglycémisant (SU), glitazide ou insuline	
Personnes âgées de plus de 75 ans	Cibles « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 % [†]	
	Cibles « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants » et/ou à la santé très altérée	≤ 8 % en restant au-dessous de 7 % en cas de traitement par SU, glitazide ou insuline	
Personnes enceintes ou envisageant la grossesse	Cibles « dépendantes » et/ou à la santé très altérée », en raison d'une pathologie chronique évoluée génératrice de handicap et d'un traitement sévère	< 6 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L en restant au-dessous de 8 % - avec des glycémies postprandiales > 1,40 g/L en cas de traitement par SU, glitazide ou insuline	
	Avant d'envisager la grossesse Durant la grossesse	< 6,5 % ≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 1,06 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h	

Prise de position de la SFD 2021: Objectifs et réévaluation des traitements

Consensus SFD/SFC: Objectifs thérapeutiques en fonction du niveau de risque coronaire

	Risque Modéré	Haut risque	Très haut risque (THR)	Très haut risque avec maladie coronaire significative suspectée
Cible HbA1c	< 7%	< 7%	7%	7%
Eviter hypoglycémies	+	+	+++	+++
Cible LDL-C (mg/dL)	< 100	< 70	< 55	< 55
Objectif lipidique secondaire Non HDL-C (mg/dL)	< 130	< 100	< 85	< 85
Arrêt du tabac	+++	+++	+++	+++
Objectif TA (mm Hg)	130/80	130/80	130/80	130/80
Utilisation des ISRAA		++	+++	+++
Aspirine 75-100 mg/j	non	non	+	++
Activité physique	+++	+++	+++ réadaptation	+++ réadaptation
Régime	++	++	+++	+++
Réévaluation de l'algorithme	Tous les ans	Tous les ans	NA	NA
Réévaluation du score calcique	non	3-5 ans	non	non
Réévaluation du dépistage de la coronaropathie	non	non	3-5 ans ^a	3-5 ans ^a



**Evolution du paradigme
thérapeutique :
quelles options pour cette
patiente ?**

Principaux mécanismes d'action principaux des traitements du DT2 (hors insuline)

Biguanides

Diminuent la production hépatique de glucose et augmentent sa captation par les tissus

Diminuent l'insulinorésistance



Sulfamides et glinides

Augmentent la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques



Inhibiteurs de l' α -glucosidase

Retardent la digestion et l'absorption du glucose intestinal



Inhibiteurs de la DPP-4

Prolongent l'action de la GLP-1 en stimulant la sécrétion d'insuline et en supprimant la sécrétion de glucagon



Analogues du GLP-1

Améliorent la sécrétion d'insuline glucose dépendante et suppriment la sécrétion de glucagon. Retardent la vidange gastrique



Inhibiteurs des SGLT2

Diminuent la réabsorption rénale du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation générale

Mécanismes d'action des GLP1-RA et des iSGLT-2

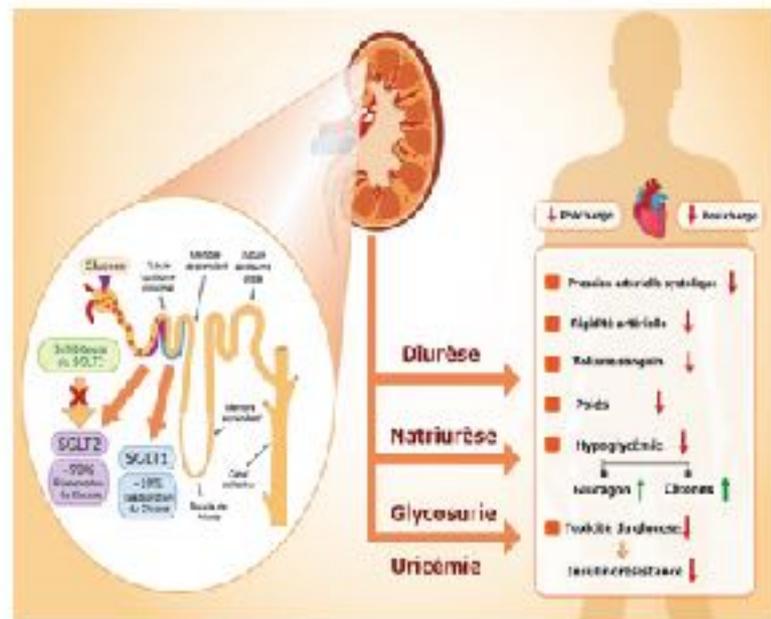
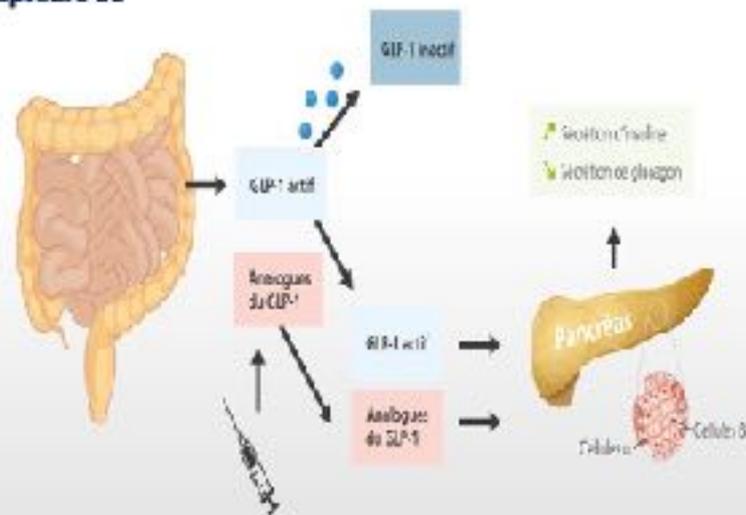
Mode d'action

Activation des récepteurs du GLP-1 natif

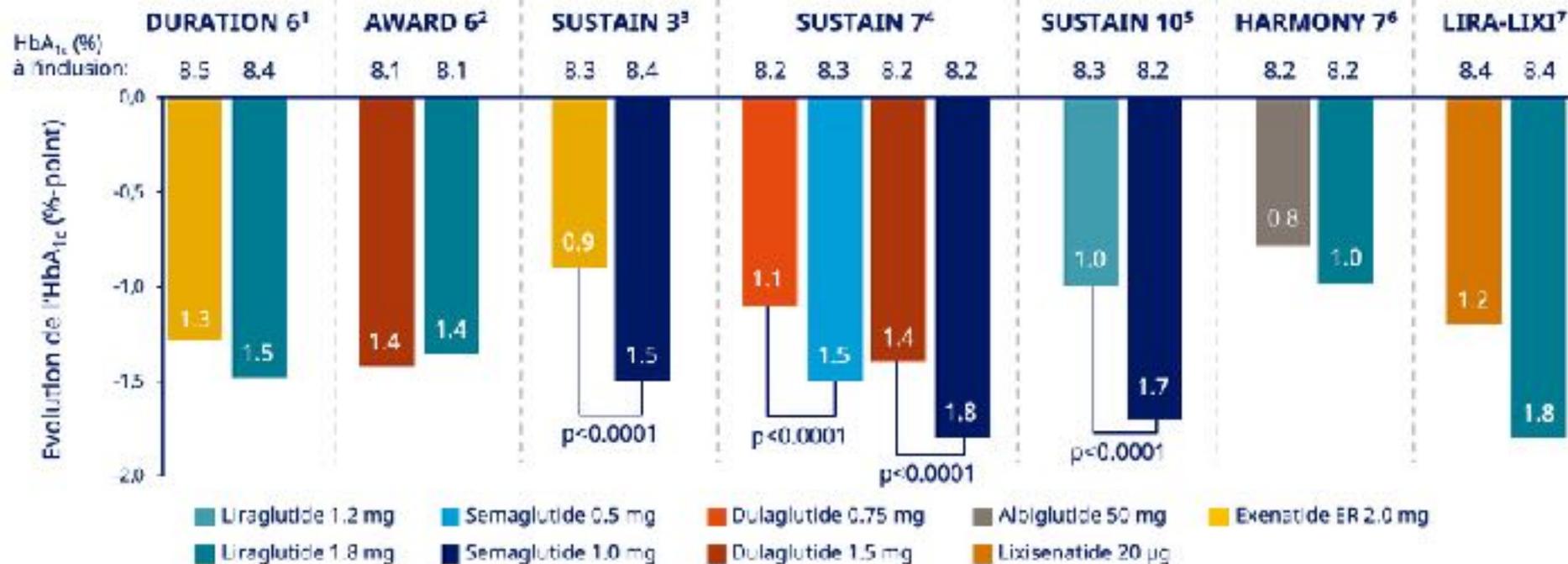
Glande sécrétant :

↳ Insuline

↳ Glucagon



Synthèse des résultats d'efficacité des GLP-1 RA sur la réduction de l'HbA1c

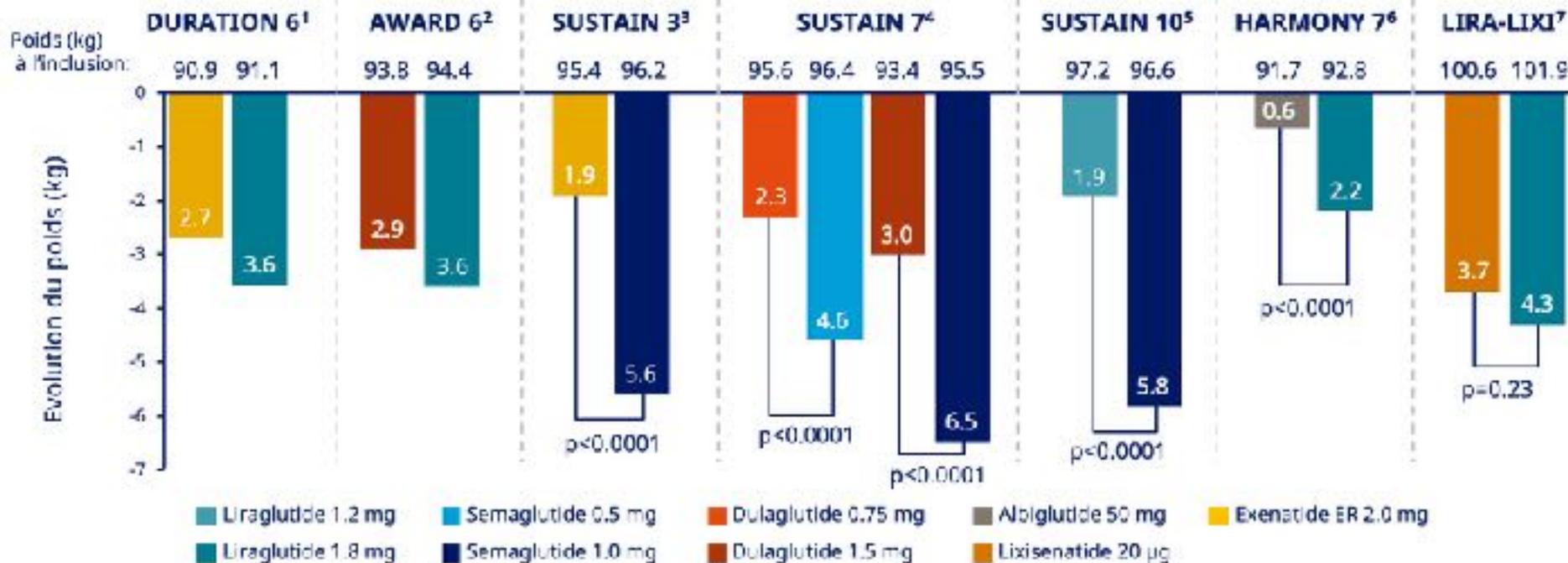


Les résultats proviennent d'études cliniques ayant des méthodologies différentes, ils ne sont donc pas directement comparables.

Exénatide ER, exenatide extended release; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

1. Alami J et al. *Lancet* 2013;382:117-24. 2. Papanicolaou DA et al. *Diabetes Care* 2014;37:1349-52. 3. Alami J et al. *Diabetes Care* 2015;38:1212-16. 4. Prady R et al. *Diabetes Care* 2015;38:2275-80. 5. Copstein M et al. *Diabetes Care* 2015;38:100-6. 6. Prady R et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289-92. 7. Mucke M et al. *Diabetes Care* 2016;39:1501-9.

Synthèse des résultats d'efficacité des GLP-1 RA sur la réduction pondérale



Ces résultats proviennent d'études cliniques ayant des méthodologies différentes, ils ne sont donc pas directement comparables

Synthèse des données de tolérance des GLP1-RA

Fréquence des nausées



Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les troubles gastro-intestinaux

Ces résultats proviennent de études cliniques ayant des méthodologies différentes et ne sont donc pas directement comparables

AE, adverse event; ER, extended release; GI, gastrointestinal; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

1. Ahren B *et al.* *Diabetes Care* 2018;41:258-66; 2. Proffler KE *et al.* *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275-86; 3. Capostemo ML *et al.* *Diabetes Metab* 2010. doi:10.1016/j.diabet.2010.10.117 [Epub ahead of print]; 4. Base JB *et al.* *Lancet* 2013;381:117-26; 5. Dunson NM *et al.* *Lancet* 2014;384:1349-57; 6. Fralix JE *et al.* *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:249-57; 7. Gaze JB *et al.* *Lancet* 2009;374:39-47; 8. Nivack W *et al.* *Diabetes Care* 2015;38:1561-9.

SURE France: raisons d'initiation du sémaglutide évoquées par les professionnels de santé

Raisons de l'initiation	Durée DT2 <5 ans (n=142)	Durée DT2 5-10 ans (n=150)	Durée DT2 ≥10 ans (n=205)	Total (N=497)
Améliorer le contrôle glycémique	107 (75.4)	117 (78.0)	172 (83.9)	396 (79.7)
Perte de poids	110 (77.5)	107 (71.3)	130 (63.4)	347 (69.8)
Problèmes d'hypoglycémie	5 (3.5)	6 (4.0)	8 (3.9)	19 (3.8)
Gérer le risque CV	37 (26.1)	29 (19.3)	54 (26.3)	120 (24.1)
Simplifier le schéma thérapeutique actuel	9 (6.3)	16 (10.7)	22 (10.7)	47 (9.5)
Commodité	4 (2.8)	4 (2.7)	6 (2.9)	14 (2.8)
Autre	2 (1.4)	2 (1.3)	8 (3.9)	12 (2.4)

Data are presented as N (%).

CV, cardiovascular; FAS, full analysis set; T2D, type 2 diabetes.

Poster RA-027 présenté à la Société Française d'Endocrinologie (SFE), 2024

Résultats de l'étude SURE France

Dose de sémaglutide, durée d'exposition, qualité de vie et sécurité d'emploi



A la fin de l'étude, la dose moyenne hebdomadaire de sémaglutide était de 0,78 mg, et la durée d'exposition moyenne était de 34,3 semaines.

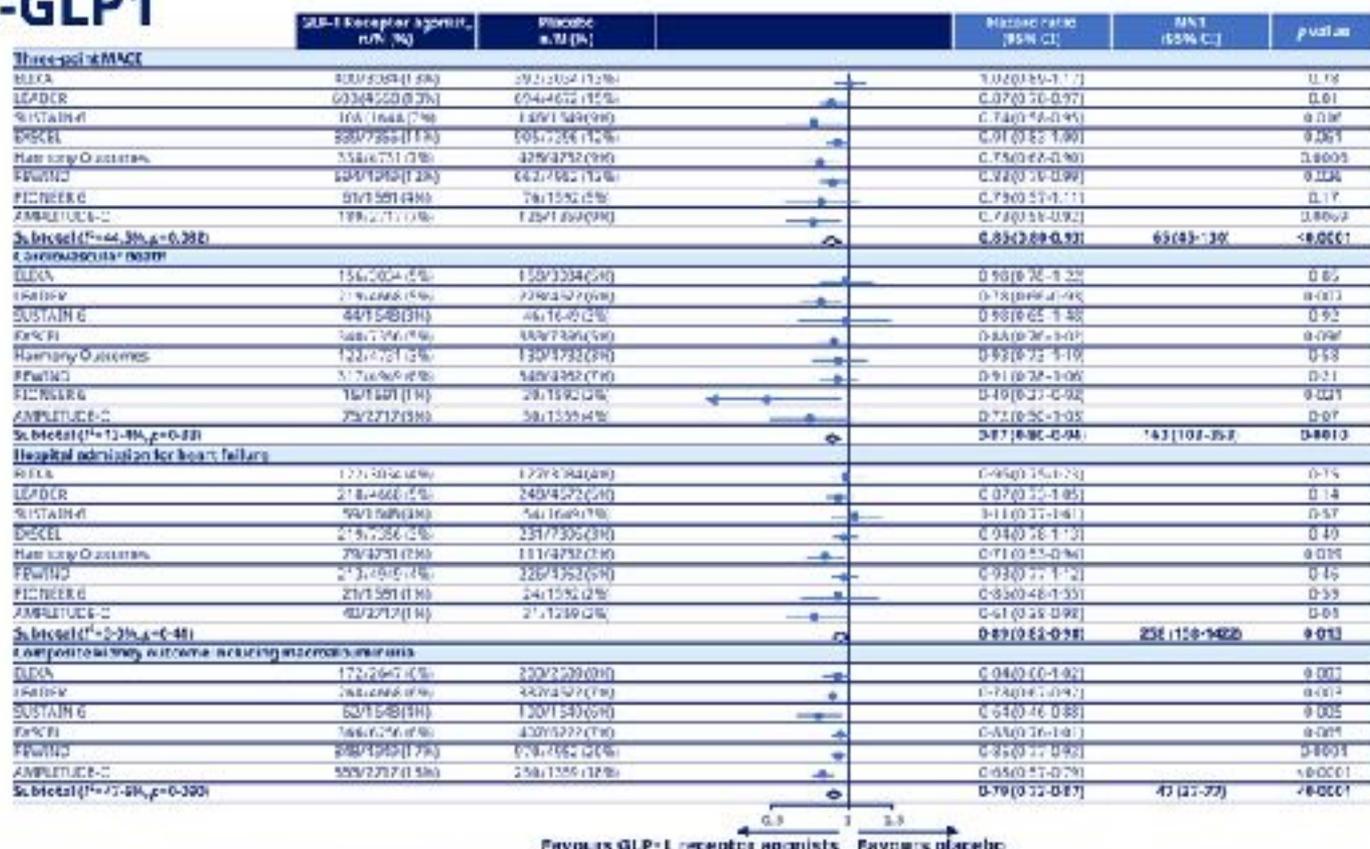


Les résultats issus des questionnaires de qualité de vie se sont améliorés entre l'inclusion et la fin de l'étude (données non présentées).



Les événements indésirables rapportés par les patients étaient cohérents avec le profil de sécurité d'emploi connu du sémaglutide. A la fin de l'étude, 17 épisodes hypoglycémiques ont été rapportés dans l'EAC, dont aucun n'était sévère.

Méta analyse des études de sécurité cardiovasculaire des AR-GLP1



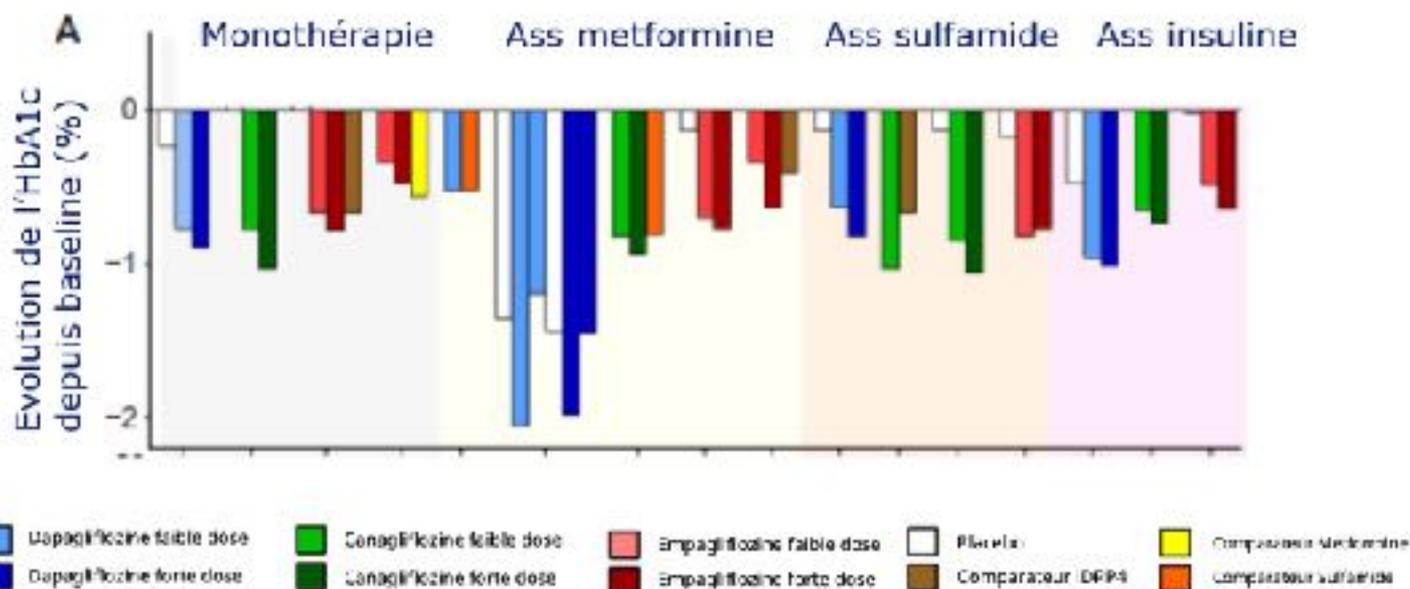
réduction de 14% du risque de MACE

réduction de 13% du risque de mortalité CV

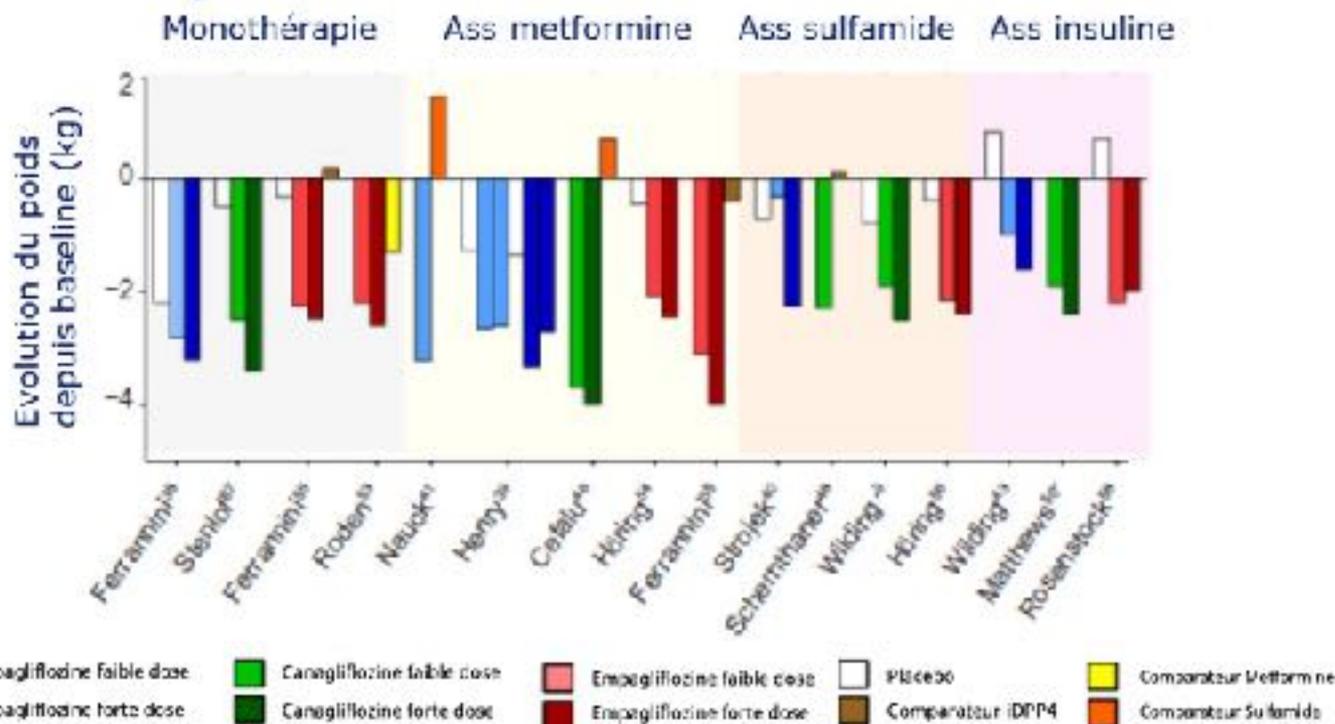
réduction de 11% du risque d'hospitalisation pour IC

réduction de 21% du critère composite rénal

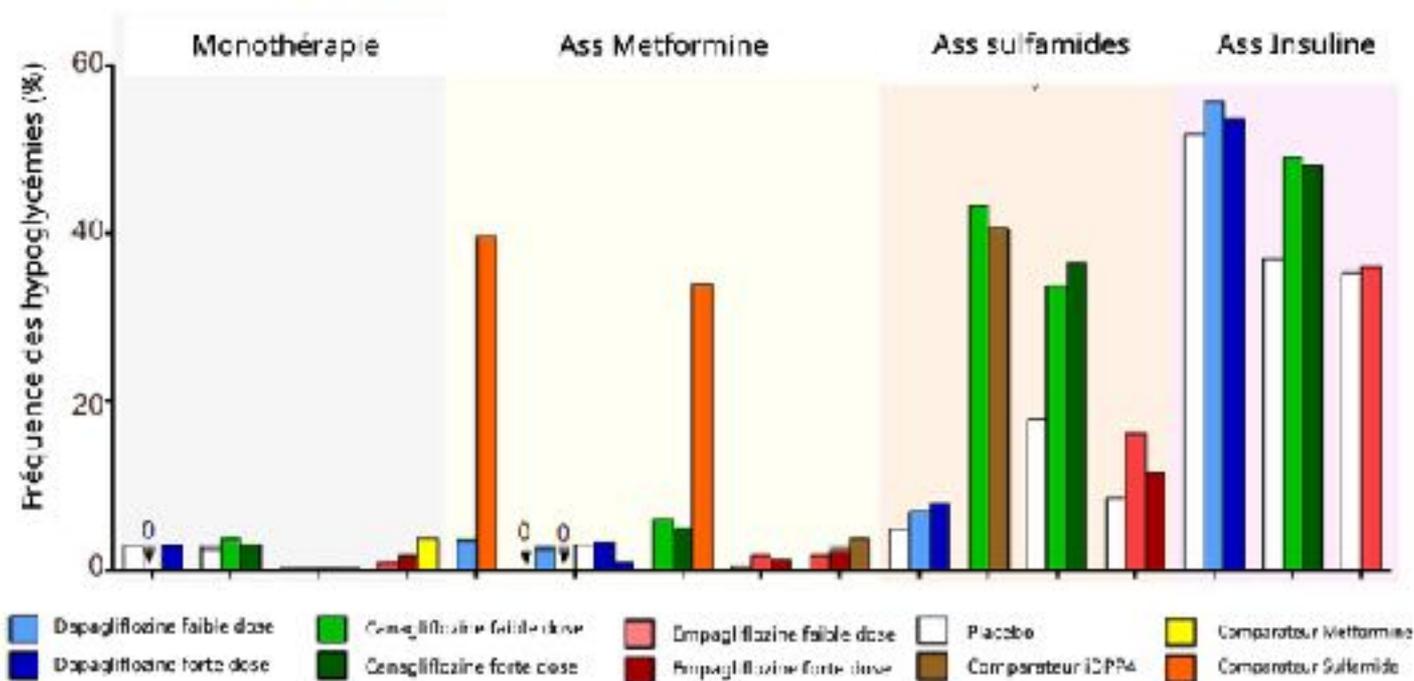
Synthèse des études d'efficacité des i-SGLT2 sur la réduction de l'HbA1c



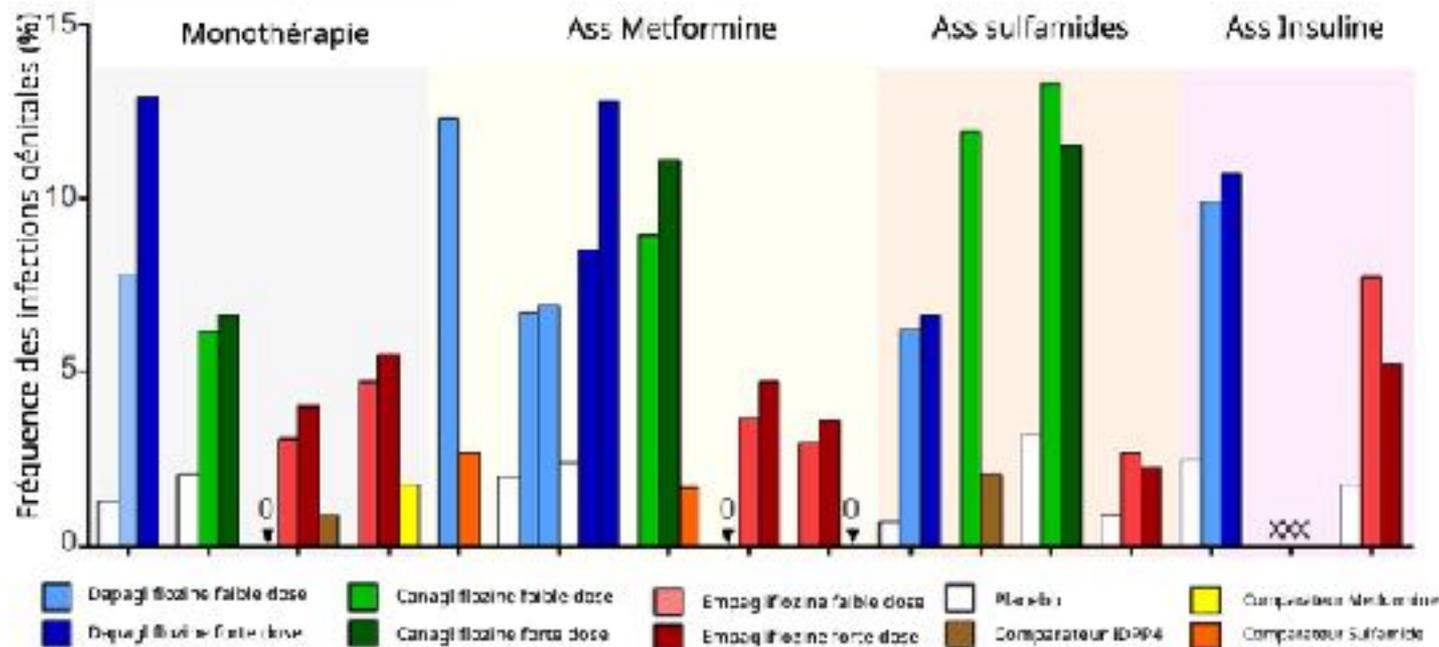
Synthèse des études d'efficacité des i-SGLT2 sur la réduction pondérale



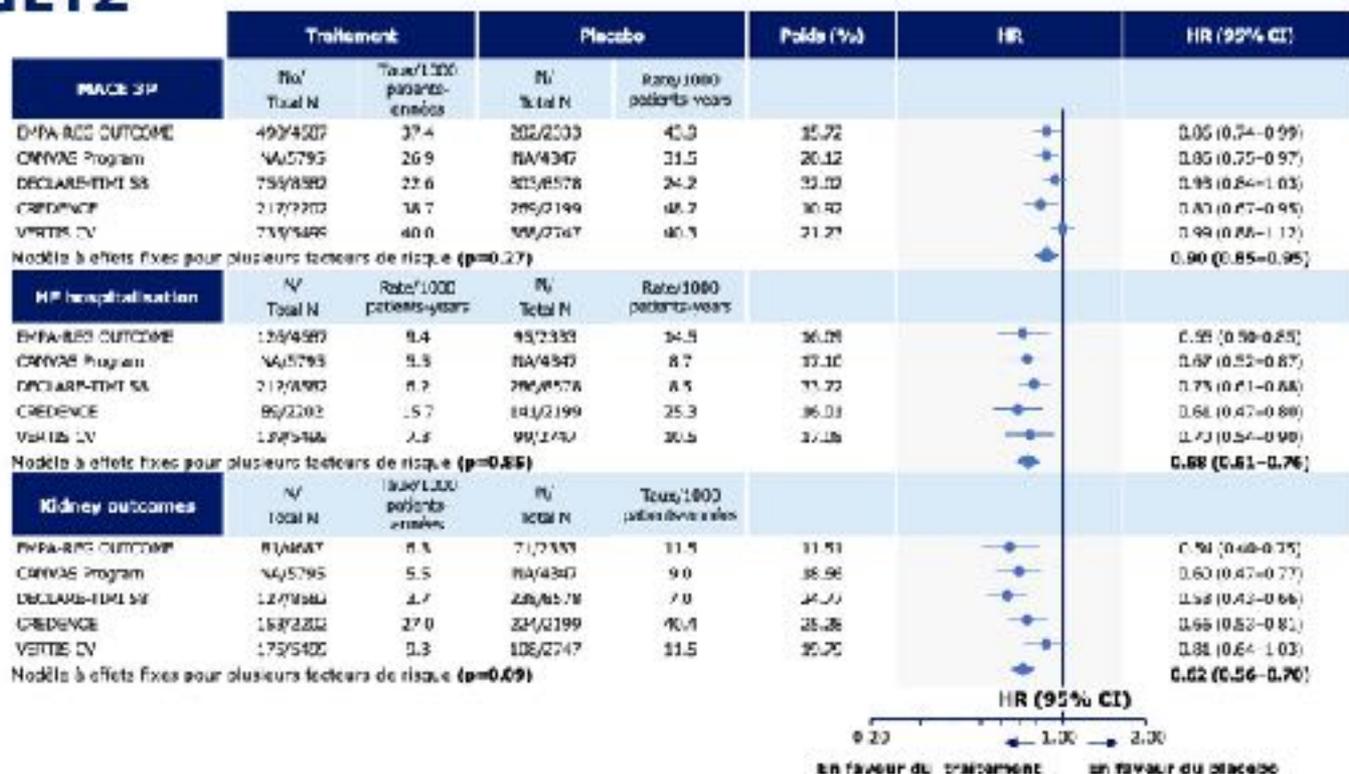
Synthèse des données de tolérance des i-SGLT2: Fréquence des hypoglycémies



Synthèse des données de tolérance des i-SGLT2: Fréquence des infections génitales



Méta analyse des études de sécurité cardiovasculaire des iSGLT2

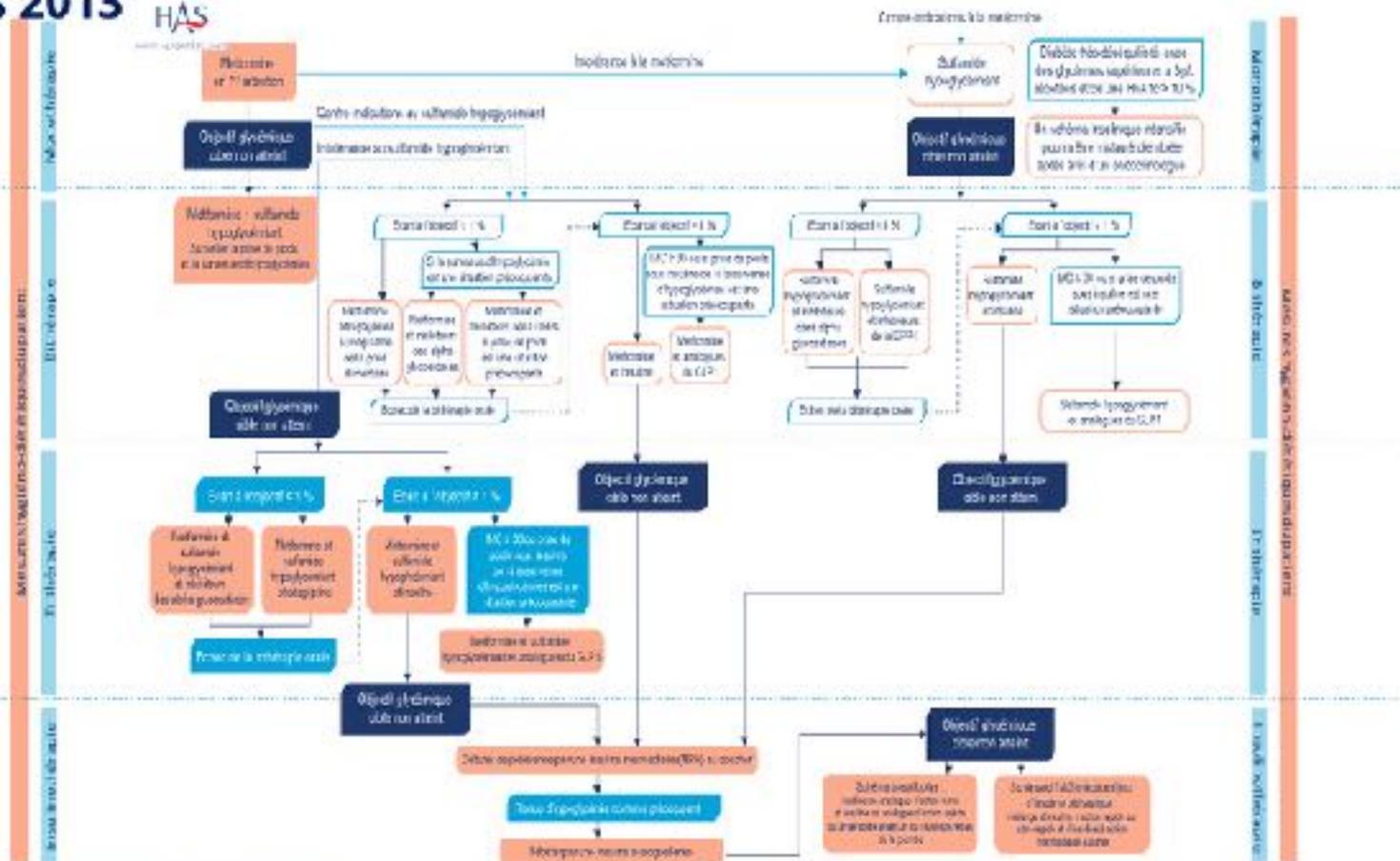




Comment personnaliser la prise en charge ?

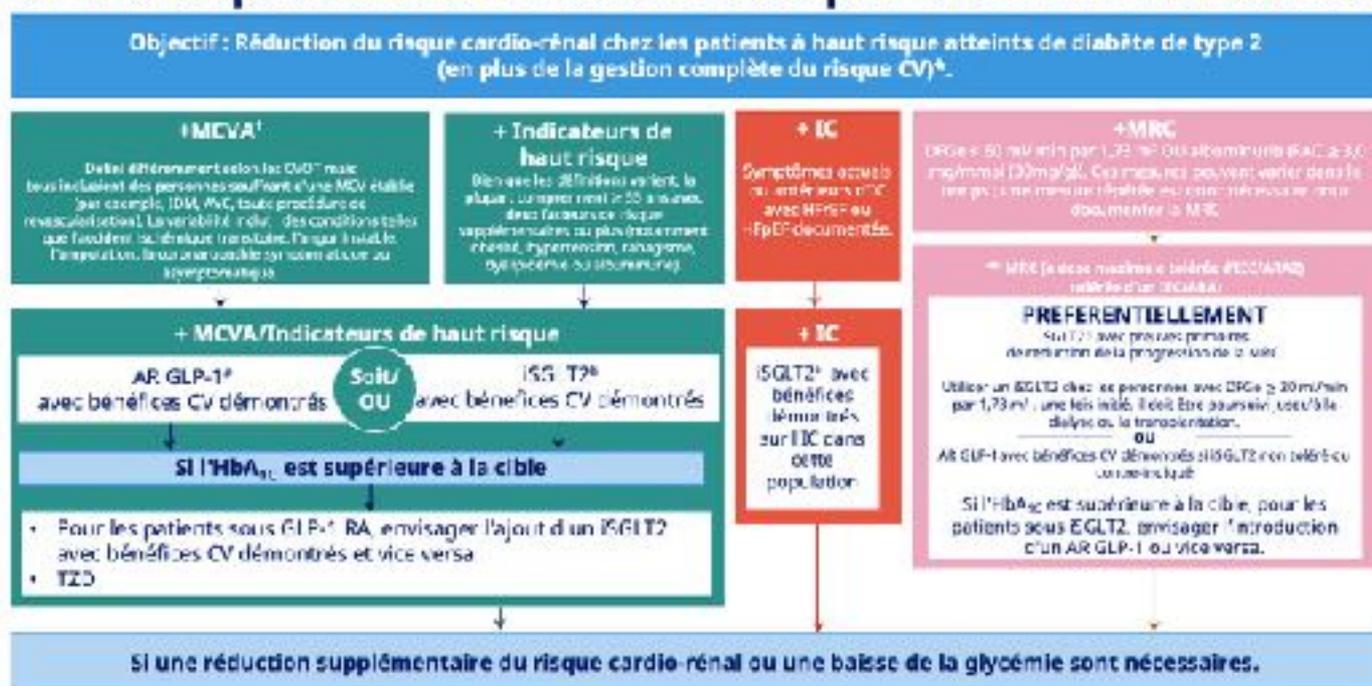
Des recommandations à la
collaboration

Les recommandations HAS n'ont pas été mises à jour depuis 2013



Consensus ADA/EASD 2022:

Réduction du risque cardio-rénal chez les patients DT2 à haut risque



Les recommandations de la HAS 2013 sont les seules opposables

* extrait de l'algorithme complet sur la diapositive n° 20, figure 3 du rapport de consensus

MCVA, Métré de débit de la veine de la DVT; CV, cardiovasculaire; MRC, maladie rénale chronique; HbA_{1c}, Hémodoglobine glycosylée; IC, Insuffisance cardiaque; AR GLP-1, agonistes des récepteurs de GLP-1; ISG/T2, sotalimol/insuline; TZD, inhibiteurs DITZ, Diabète de type 2; TZD, triazolindione

Davies MJ, et al. Diabetes Care 2022; <https://doi.org/10.2337/2022-0225> Davies MJ, et al. Diabetologia 2022; <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>

Prise de position de la SFD 2021:

Objectif non atteint sous metformine

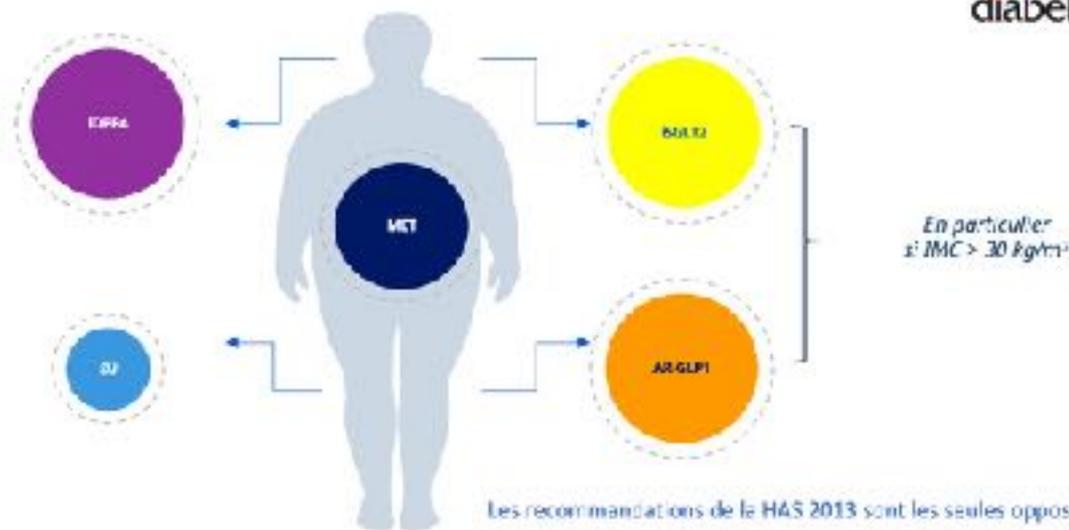
Prise de position de la SFD 2021

Avis n°9 : Objectif d'HbA1c non atteint sous metformine

Situation commune

Âge < 75 ans, IMC < 35 kg/m², absence de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie chronique

Figure 1A



Société
francophone
du
diabète

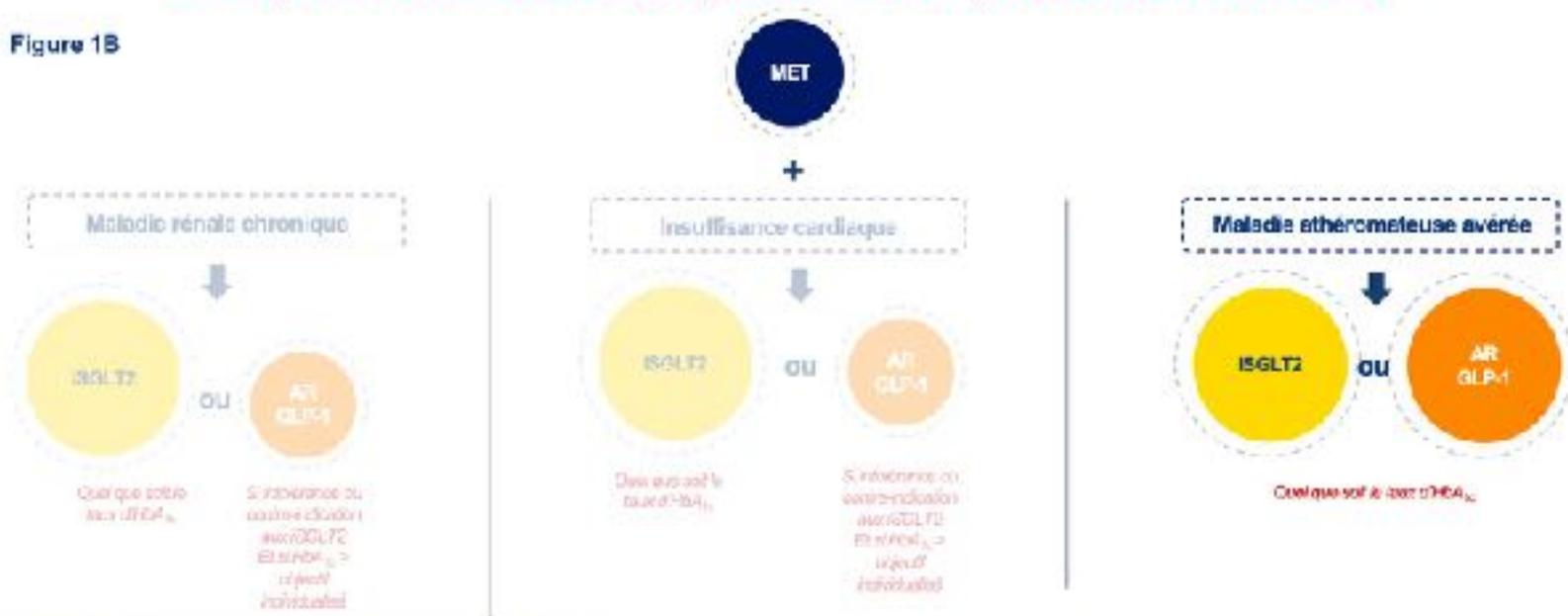
Le choix d'une stratégie incluant un SGLT2 ou un AR-GLP-1 est **particulièrement indiqué chez le patient présentant un IMC ≥ 30 kg/m²**. Il s'impose chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice. Le choix d'une stratégie thérapeutique incluant un SU doit être évité chez le patient à risque d'hypoglycémie. A ce jour, l'association ISGLT2 - AR-GLP-1 n'est pas remboursée en France.

Prise de position de la SFD 2021:

Avis n°27 : patient présentant une maladie athéromateuse avérée

Situations particulières : maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque ou maladie athéromateuse avérée

Figure 1B



Choisir une molécule ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal :

- pour les AR GLP-1: liraglutide, dulaglutide, alogliquin[®], semaglutide[®] ou saxagliptine[®] (niveau de preuve plus faible)
- pour les ISGLT2 : empagliflozine, dapagliflozine, canagliflozine[®]

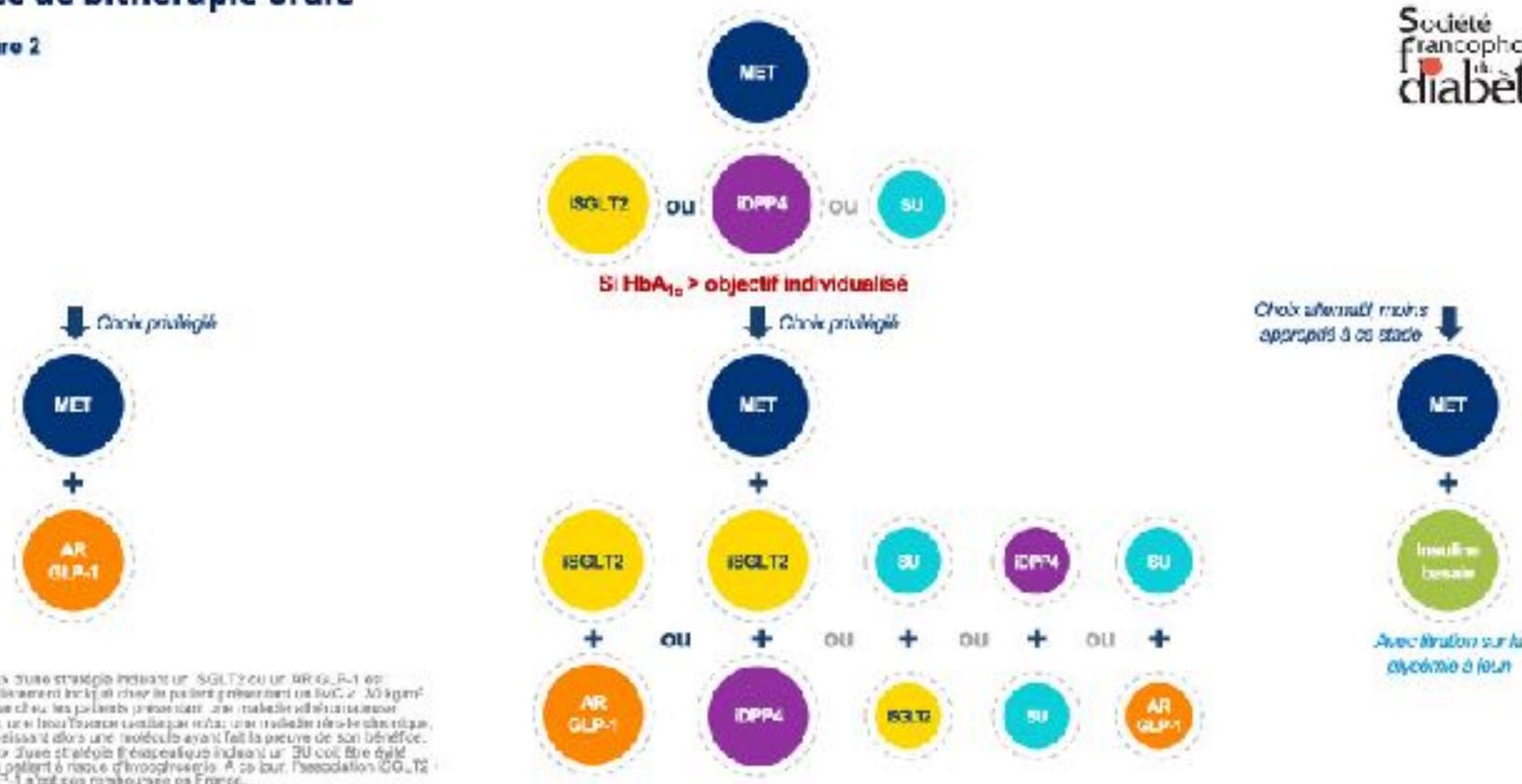
¹ Dans l'attente de nouvelles données, les AR GLP-1 doivent être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée

² Néanmoins son autorisation de mise en France a été refusée

Prise de position de la SFD 2021:

Echec de bithérapie orale

Figure 2



Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiant

Tableau 3

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

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

* Forme commercialisée en France uniquement en combinaison avec 1 g de metformine.

** Forme non commercialisée en France.

*** La dapagliflozine peut être utilisée à la dose de 10 mg jusqu'à un DFG de 25 ml/min/1,73 m².

† L'empagliflozine peut être utilisée à la dose de 10 ou de 25 mg jusqu'à un DFG de 60 ml/min/1,73 m² et à la dose de 10 mg jusqu'à un DFG de 45 ml/min/1,73 m² en l'absence de pathologie cardiovasculaire ou de 30 ml/min/1,73 m² en cas de pathologie cardiovasculaire.

** L'empagliflozine peut être utilisée à la dose de 10 mg jusqu'à un DFG de 20 ml/min/1,73 m² en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée.

5. Selon vous en 2019 , quelle est la proportion de patients DT2 traités par AR-GLP1 ou iSGLT2, qu'ils présentent ou non une maladie CV établie ?

15,1%

21,9%

32,4%

50,3%

5. Selon vous en 2019 , quelle est la proportion de patients DT2 traités par AR-GLP1 ou iSGLT2, qu'ils présentent ou non une maladie CV établie ?

15,1%

21,9%

32,4%

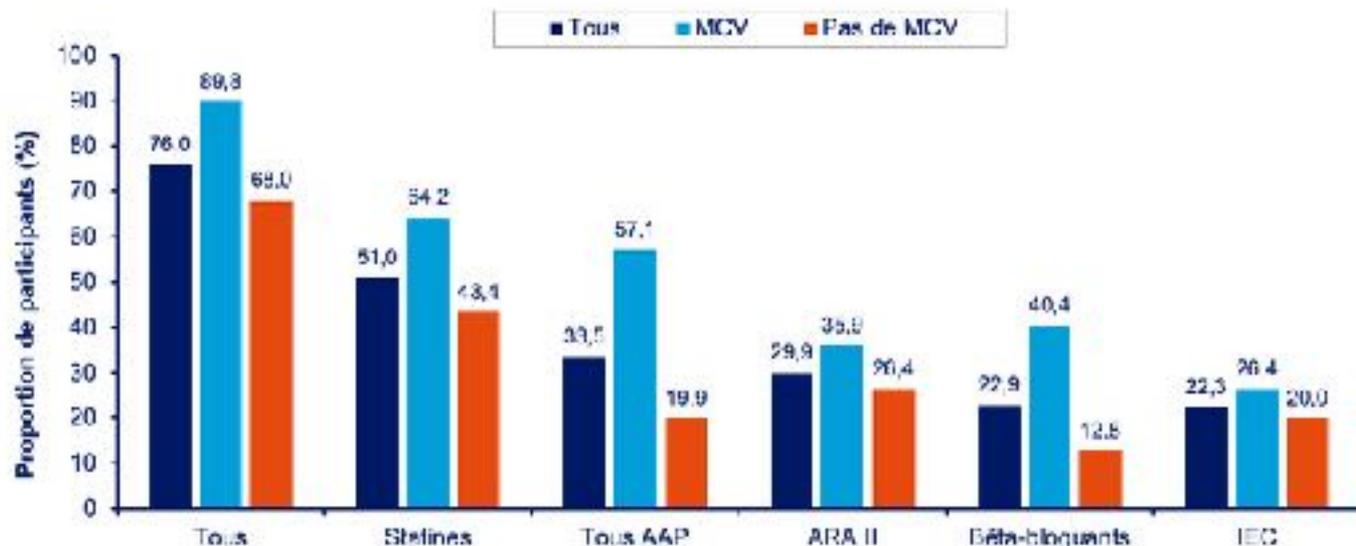
50,3%

CAPTURE : hypoglycémiant utilisés



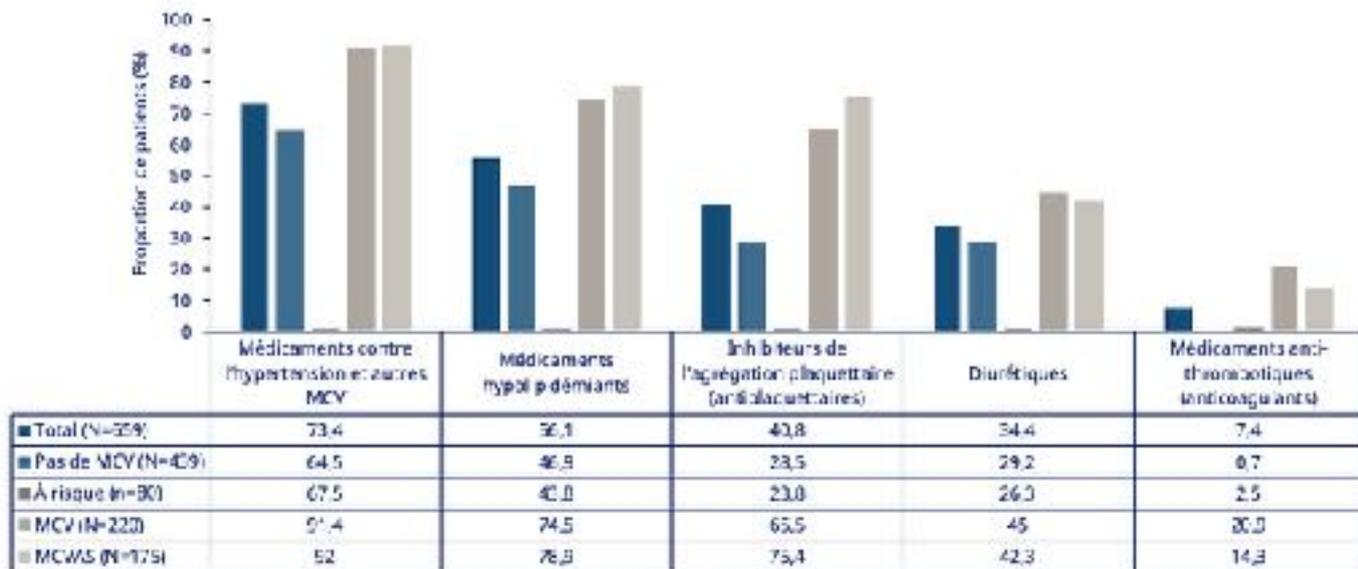
- 96.6% (n=9492) des participants de l'étude CAPTURE recevaient ≥ 1 hypoglycémiant
 - Biguanides, 75.6%
 - insuline, 37.7%
 - iDPP4, 29.2%
 - Sulfonylurée, 21.6%
 - iSGLT-2, 16.0%
 - Analogues du GLP-1, 10.1%
- La majorité des participants recevait une monothérapie ou une bithérapie pour traiter leur DT2

Utilisation de traitements à visée CV

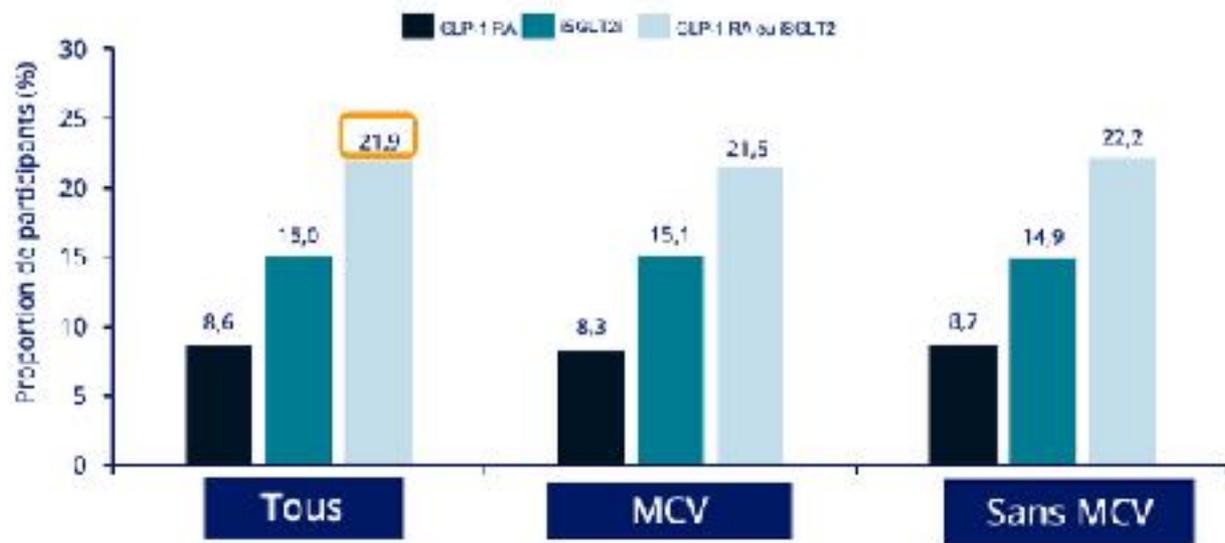


AAP = anti-plaquetaires

Utilisation de médicaments à visée CV en France: Stratification par ensemble d'analyse



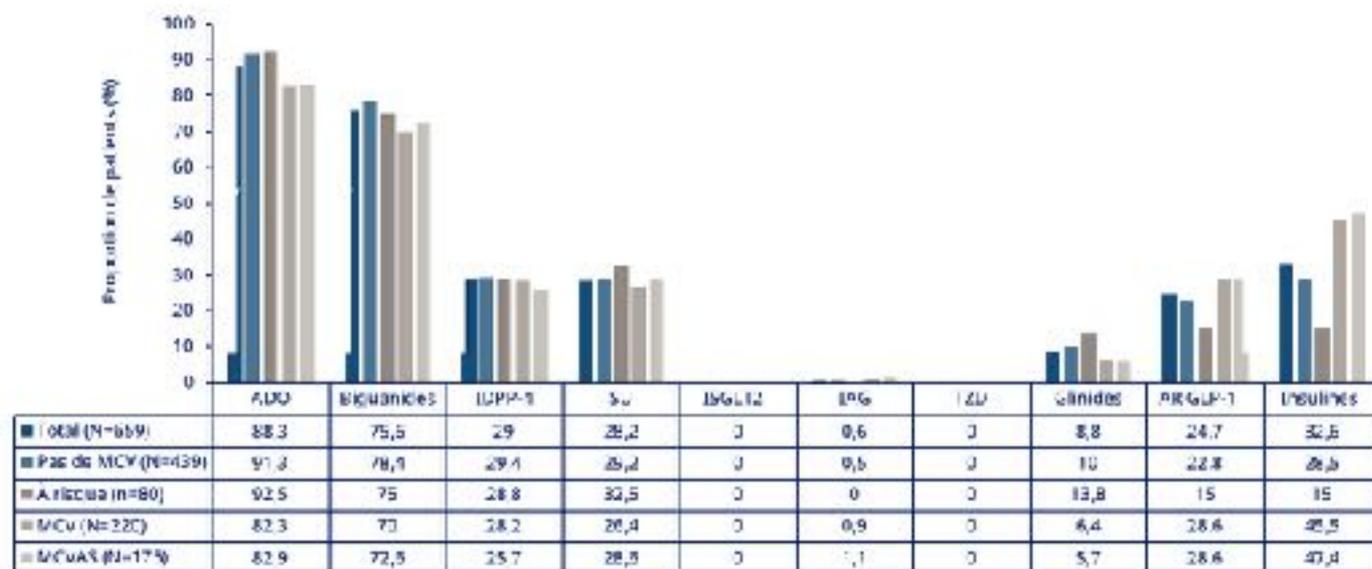
Utilisation de médicaments antidiabétiques ayant démontré des bénéfices CV dans CAPTURE





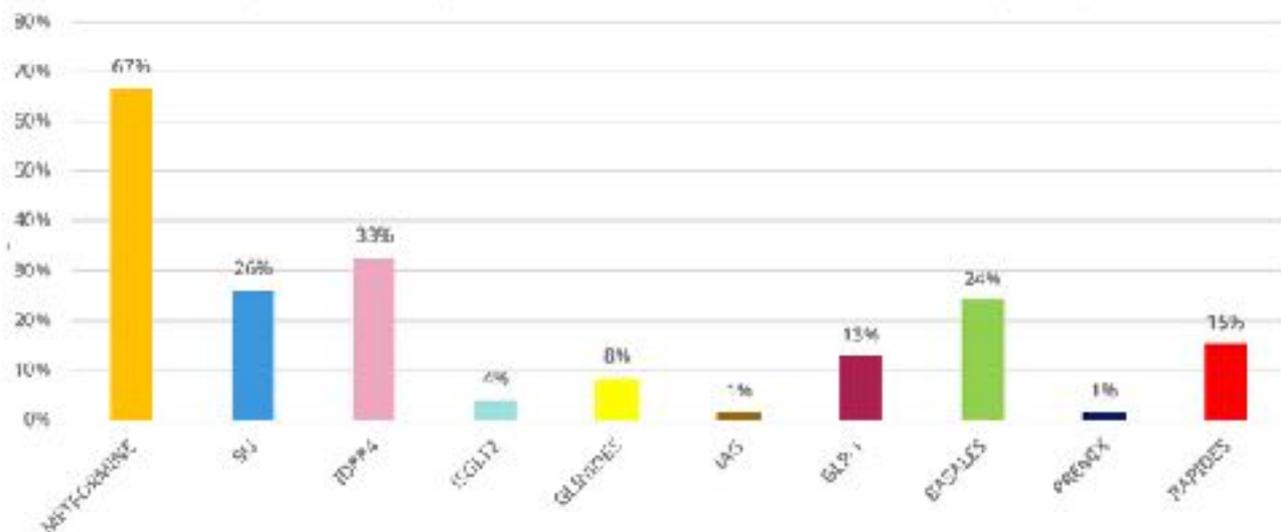
Utilisation de médicaments antidiabétiques en France

Par classe de médicament, stratification par ensemble d'analyse

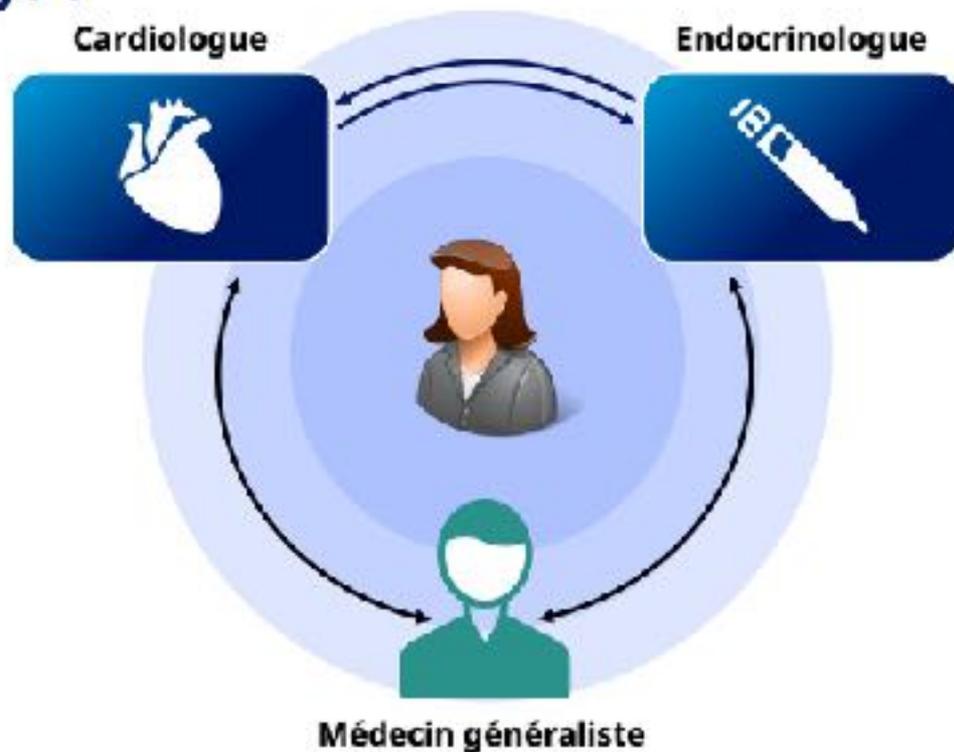


13% des patients diabétiques ont été traités par un AR-GLP1 en 2021

Répartition des patients en fonction des classes thérapeutiques (en %)



En 2021, on dénombre 4 millions de patients diabétiques traités en France : Comment s'organiser pour améliorer la prise en charge ?



En conclusion



Prise de position de la SFD :
avis 4, 6, 8, 9, 23, 24, 25, 26, 27

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

- L'efficacité thérapeutique et la tolérance de tout médicament anti-hyperglycémiant **devront être réévaluées 3 à 6 mois après son introduction - voire plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie, de survenue d'hypoglycémies ou d'une intolérance au traitement.**
- Au moment de réévaluer la réponse thérapeutique, il convient de porter une attention particulière à l'adhésion du patient au traitement et de lutter contre toute inertie médicale, que ce soit pour arrêter un médicament insuffisamment efficace ou, à l'inverse, pour intensifier la stratégie de traitement si besoin.
- **Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (iDPP4), les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) seront arrêtés si la baisse d'HbA_{1c} est de moins de 0,5 % (et que l'HbA_{1c} reste supérieure à l'objectif) 3 à 6 mois après l'initiation du traitement** à condition que la titration – possible pour certains iSGLT2 et AR GLP-1 - ait été adéquate, que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur identifié de déséquilibre glycémique. Par contre, **en situation de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque* ou de maladie rénale chronique, les iSGLT2 et les AR GLP-1 ayant démontré un bénéfice sur les événements cardiovasculaires et/ou rénaux seront poursuivis quelle que soit la baisse de l'HbA_{1c} (cf. Avis n°25, 26 et 27).**
- Les SUJ et les gins des seront arrêtés si la baisse d'HbA_{1c} est de moins de 0,5 % (et que l'HbA_{1c} reste supérieure à l'objectif) 5 à 6 mois après l'initiation du traitement, à condition que la titration ait été adéquate, que l'adhésion au traitement soit jugée satisfaisante et en l'absence de facteur identifié de déséquilibre glycémique OU en cas d'hypoglycémies répétées ou sévères).
- La réévaluation de la réponse thérapeutique et les règles d'arrêt permettent d'éviter un « empilement » thérapeutique systématique au fil des années chez le patient vivant avec un DT2.

* Dans l'attente de nouvelles données, les AR GLP-1 doivent être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40 %) (cf. Avis n° 8 et 26).

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

- Au moment du diagnostic, il est indispensable de proposer au patient, par une approche d'éducation thérapeutique, des modifications du mode de vie (changement des habitudes alimentaires, lutte contre la sédentarité, activité physique adaptée) et l'effet de ces mesures doit être évalué au bout de 3 à 6 mois avant d'envisager, si l'HbA_{1c} reste supérieure à l'objectif, un traitement par metformine à doses progressives jusqu'à la dose maximale tolérée*, fractionnée en 2 ou 3 prises au cours ou à la fin du repas - sauf contre-indication ou intolérance digestive avérée.
- Si l'on estime, d'un commun accord avec le patient, que les modifications du mode de vie ne suffiront pas pour atteindre l'objectif d'HbA_{1c}, un traitement par metformine peut être proposé d'emblée - sauf contre-indication.
- Les changements des habitudes alimentaires et d'activité physique doivent, à chaque fois que possible, donner lieu à un accord avec le patient sur des objectifs spécifiques, réalistes, mesurables, temporellement déterminés et être couplés à une éducation thérapeutique avec, si nécessaire, un accompagnement diététique, d'activité physique et psychologique.

* Idéalement 2 à 3 g par jour, en sachant que la dose de 3 g par jour n'apporte que peu de bénéfice supplémentaire que celle de 2,5 g/j pour un plus haut risque d'effets indésirables digestifs.

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

- Lorsque l'objectif d'HbA_{1c} n'est pas atteint malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie, on proposera en première intention un traitement par metformine, à doses progressives jusqu'à la dose maximale tolérée, fractionnée en deux ou trois prises au cours ou à la fin du repas.
- En cas de contre-indication à la metformine ou d'intolérance digestive avérée (persistance de troubles digestifs en dépit d'une augmentation progressive de la posologie, avec doses fractionnées en deux ou trois prises au cours ou à la fin du repas), d'autres options seront envisagées (détaillées dans l'Avis n°19).

Avis n° 9 – Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous metformine (1/2)

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

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

Avis n° 9 – Objectif d'HbA_{1c} non atteint sous metformine (2/2)

- **l'ajout d'un AR GLP-1, à ce jour disponible uniquement sous forme injectable, dont les avantages sont les suivants : efficacité anti-hyperglycémiante supérieure à celle des iDPP4 et des iSGLT2, absence de risque d'hypoglycémie, perte de poids (2 à 4 kg en moyenne, et plus chez les bons répondeurs), sécurité cardiovasculaire démontrée; toutefois, leur profil de tolérance est moins bon que celui des iDPP4 (troubles digestifs à l'initiation du traitement, lithiases vésiculaires, ...) et leur prix est nettement plus élevé que celui de tous les antihyperglycémiants oraux. Pour un gain supplémentaire en termes de baisse d'HbA_{1c} et de réduction de poids, on pourra recourir aux AR GLP-1 les plus efficaces à ce jour que sont le sémaglutide à la dose de 1 mg/semaine et le dulaglutide à la dose de 4,5 mg/semaine. Le choix d'un AR GLP-1 est particulièrement pertinent chez les patients présentant une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) et, pour les molécules les plus efficaces, chez ceux présentant une obésité de grade supérieur ou égal à 2 (IMC ≥ 35 kg/m²) (cf. Avis n°22). Plus spécifiquement, le dulaglutide à la dose de 1,5 mg par semaine a démontré un effet cardioprotecteur chez des patients vivant avec un DT2 n'ayant jamais présenté d'événement lié à une maladie athéromateuse avérée mais cependant à très haut risque cardiovasculaire dans une analyse en sous-groupes de l'étude REWIND; toutefois, le nombre de ces sujets à traiter pour éviter un événement cardiovasculaire est élevé et l'efficacité d'une telle stratégie thérapeutique n'est pas démontrée.**
- Chez un patient vivant avec un DT2 indemne de pathologie cardiovasculaire ou rénale en échec de metformine, la bithérapie metformine + SU est possible mais n'est pas le choix le plus pertinent à ce stade. Les SU exposent à un risque d'hypoglycémie et de prise de poids, à la différence des iDPP4, des iSGLT2 et des AR GLP-1. La sécurité cardiovasculaire des SU est moins bien établie que celle de ces trois autres classes. La bithérapie metformine + SU est moins onéreuse que toutes les précédentes, mais elle nécessite, au moins chez certains patients à risque d'hypoglycémie, une auto-surveillance glycémique.
- L'efficacité, la tolérance et l'adhésion au traitement par iDPP4, iSGLT2 et AR GLP-1 devront être réévaluées à intervalles réguliers, notamment en raison de l'existence possible de patients non-répondeurs et de leur prix supérieur à celui des SU.

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

- Chez les patients diabétiques vivant avec un DT2 et présentant une IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73m²), on visera une HbA_{1c} cible ≤ 7 % (53 mmol/mol), en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide ou insuline.
- Chez les patients vivant avec un DT2 et présentant une IRC sévère (DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73m²) ou terminale (DFG < 15 mL/min/1,73m²), on visera une HbA_{1c} cible ≤ 8 % (64 mmol/mol), avec une limite inférieure de 7 % (53 mmol/l) en cas de traitement par glinide ou insuline (SU contre-indiqués), pour minimiser le risque hypoglycémique.
- Une coordination entre médecin généraliste, endocrinologue diabétologue et néphrologue est recommandée, en particulier chez les patients avec un DFG < 45 mL/min/1,73 m² et/ou chez ceux qui présentent une dégradation rapide du DFG.

Avis n° 24 - Insuffisance rénale chronique (IRC) : gestion des anti-hyperglycémiant

- Au stade d'IRC modérée (DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73m²) (tableau III), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, car il existe un risque accru d'effets secondaires, notamment en ce qui concerne les hypoglycémies sous SU ou insuline. La posologie de ces traitements sera adaptée, tout comme celle d'autres agents antihyperglycémiant comme la metformine (dose maximale 2 g/j pour un DFG entre 45 et 59 mL/min/1,73m², 1 g/j pour un DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m²), la vildagliptine (dose maximale 50 mg/j si clairance de la créatinine < 50 mL/min), la sitagliptine (dose maximale 50 mg/j si DFG < 45 mL/min/1,73 m²) et la saxagliptine (dose maximale 2,5 mg* si DFG < 45 mL/min/1,73 m²). Concernant les iSGLT2, leur efficacité anti-hyperglycémiant diminue avec la baisse du DFG : lorsqu'ils sont utilisés comme anti-hyperglycémiant, il est recommandé dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de ne pas initier ces produits chez les patients présentant un DFG < 60 mL/min/1,73 m² et de les arrêter si le DFG devient < 45 mL/min/1,73 m² de façon persistante; toutefois, les études démontrant le caractère cardioprotecteur des iSGLT2 en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée ont inclus des patients avec un DFG allant jusqu'à 30 mL/min/1,73 m² voire 20 mL/min/1,73 m² tandis que celles démontrant le caractère néphro- et cardioprotecteur des iSGLT2 en cas de maladie rénale chronique ont inclus des patients avec un DFG allant jusqu'à 25 mL/min/1,73 m². Ainsi, la dapagliflozine peut désormais être utilisée jusqu'à un DFG de 25 mL/min/1,73 m² tandis que l'empagliflozine (à la dose de 10mg/jours) peut être utilisée jusqu'à un DFG de 30 mL/min/1,73 m² chez les patients avec pathologie cardiovasculaire avérée.
- Au stade d'IRC sévère (DFG 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la metformine doit être arrêtée et, parmi les molécules commercialisées en France, seuls l'insuline, le répaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements), le liraglutide, le sémaglutide, le dulaglutide et la vildagliptine (à la dose de 50 mg/jour) peuvent être utilisés. La dapagliflozine peut être utilisée si le DFG se situe entre 25 et 29 mL/min/1,73 m². L'empagliflozine peut être utilisée à la dose de 10mg/jour jusqu'à un DFG de 20 mL/min/1,73 m² chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée.
- Au stade d'IRC terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m²), parmi les molécules commercialisées en France, seuls l'insuline, le répaglinide (avec un risque d'hypoglycémies pour ces deux traitements) et la vildagliptine (à la dose de 50 mg/jour) peuvent être utilisés.

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

Avis n° 25 - Patients présentant une maladie rénale chronique : stratégie thérapeutique

- Chez les patients présentant un DT2 et une maladie rénale chronique (MRC), définie, indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, d'une baisse du DFG estimé au-dessous de 60 mL/min/1,73 m² et/ou d'une micro- ou d'une macroalbuminurie :
 - la metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications (notamment DFG < 30 mL/min/1,73 m²);
 - Il faudra associer à la metformine un iSGLT2 ayant démontré un effet néphroprotecteur (à ce jour, empagliflozine, canagliflozine*, dapagliflozine) et ce, quel que soit le taux d'HbA_{1c}. La canagliflozine* et la dapagliflozine ont montré un effet néphro- et cardioprotecteur dans des études menées spécifiquement chez des patients présentant une MRC avec macroalbuminurie (CREDENCE dans une population de patients avec un DT2 pour la canagliflozine*, DAPA-CKD dans une population de patients présentant ou non un DT2 pour la dapagliflozine). **Ces études ont inclus des patients présentant un DFG allant jusqu'à 30, voire 25 mL/min/1,73 m² et la dapagliflozine peut désormais être utilisée jusqu'à un DFG de 25 mL/min/1,73 m².**
- En cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux iSGLT2, et lorsque l'objectif individualisé d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine, on pourra proposer un AR GLP-1 ayant démontré un effet favorable sur l'excrétion urinaire d'albumine (à ce jour, liraglutide, sémaglutide, dulaglutide, épegliénétide*); dans les études de sécurité cardiovasculaire, ces molécules ont montré qu'elles réduisaient le risque d'apparition d'une macroalbuminurie mais, à la différence des iSGLT2, n'ont pas démontré de bénéfice vis-à-vis d'événements rénaux plus forts (altération significative de la fonction rénale, apparition d'une IRC terminale ou mort rénale).
- Dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un iSGLT2 ou un AR GLP-1, leur maintien est recommandé (cf. Avis n° 17).
- Chez les patients présentant à la fois une MRC et une maladie athéromateuse avérée (cf. Avis n° 27), l'association d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1 peut se discuter au cas par cas, même si l'existence d'un bénéfice supplémentaire d'une telle association n'est soutenue que par des preuves de niveau faible à modéré.
- Une coordination entre médecin généraliste, endocrinologue diabétologue et néphrologue est recommandée.

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

Avis n° 26 - Patients présentant une insuffisance cardiaque

- Chez les patients présentant un DT2 et une insuffisance cardiaque :
 - la metformine reste indiquée en première intention s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque stable sans IRC sévère associée (DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m²) mais doit être évitée en cas d'insuffisance cardiaque instable et/ou nécessitant une hospitalisation;
 - il faudra associer à la metformine un ISGLT2 ayant démontré un effet protecteur vis-à-vis des événements cliniques liés à l'insuffisance cardiaque (à ce jour, empagliflozine, canagliflozine*, dapagliflozine, ertugliflozine*) et ce, quel que soit le taux d'HbA_{1c}. La dapagliflozine et l'empagliflozine ont montré un effet cardioprotecteur dans des études menées de façon spécifique chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection du ventricule gauche réduite, inférieure à 40 % (DAPA-HF pour la dapagliflozine, et EMPEROR-REDUCED pour l'empagliflozine); ces études ont inclus des patients présentant ou non un DT2, avec un DFG allant jusqu'à 30 voire 20 ml/min/1,73 m². L'empagliflozine a démontré un effet cardioprotecteur dans une étude menée de façon spécifique chez des patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (EMPEROR-PRESERVED).
- En cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux ISGLT2, toutes les autres classes de traitements antihyperglycémiants disponibles sur le marché peuvent être utilisés si nécessaire :
 - les AR GLP 1 seront privilégiés car une méta-analyse des essais de sécurité cardiovasculaire menés avec l'ensemble des AR GLP 1 chez des patients à haut risque cardiovasculaire dont une minorité avec insuffisance cardiaque retrouve un bénéfice modeste, mais significatif, sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Cependant, dans l'attente de nouvelles données, les AR GLP 1 doivent être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (< 40 %), compte tenu de leur effet tachycardisant et du signal défavorable observé avec le liraglutide dans les études LIVE et FIGHT chez de tels patients;
 - si la stratégie thérapeutique choisie comporte un IDPP4, la sitagliptine doit être privilégiée parmi les produits commercialisés à ce jour en France compte tenu de sa sécurité démontrée vis-à-vis des événements liés à l'insuffisance cardiaque, alors que la saxagliptine doit être évitée du fait de l'augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque observée dans l'étude SAVORICUMI 53;
 - les SU et les glinides ne seront pas privilégiés, en raison du risque hypoglycémique.
- **Une coordination entre généraliste, endocrinologue, diabétologue et cardiologue est recommandée.**

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

Avis n° 27 - Patients présentant une maladie athéromateuse avérée

- Chez les patients présentant un DT2 et une maladie athéromateuse avérée, c'est-à-dire avec un antécédent d'événement vasculaire significatif (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...) ou une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50 % sur une coronaire, une carotidienne ou une artère des membres inférieurs, angor instable/ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel), ou d'audition intermittente avec Index de Pression Systolique Inférieur à 0,9):
 - la metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications (figure 1B);
 - le traitement de seconde ligne sera un AR GLP-1 ou un SGLT2 ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire, aux doses utilisées dans les études, sous réserve du respect de leurs précautions d'emploi, et ce, quel que soit le taux d'HbA1c; à ce jour, il s'agit, pour les AR GLP-1, du liraglutide, du dulaglutide, de l'albiglutide* et de l'empagliflozine** ainsi que du sémaglutide mais avec un niveau de preuve moins élevé, et pour les SGLT2, de l'empagliflozine, de la canagliflozine* et de la dapagliflozine**. Le choix se portera sur l'une ou l'autre de ces classes, en tenant compte du profil clinique global, des préférences du patient et de la tolérance respective des molécules; il se portera de façon préférentielle sur un SGLT2 en cas d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique associée (cf. Avis n° 8 25 et 25). Les SGLT2 doivent être utilisés avec précaution en cas d'artérite sévère des membres inférieurs et/ou d'amputation des membres inférieurs en lien avec une lésion ischémique.
 - Dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un AR GLP-1 ou un SGLT2, leur maintien est recommandé (cf. Avis n° 8 17).
 - S'il apparaît qu'un AR GLP-1 ou un SGLT2 n'est pas soutenable (contre-indication, mauvaise tolérance, sujet âgé...), le recours à la sitagliptine est à privilégier car il s'agit du seul autre anti-hyperglycémiant oral commercialisé en France à avoir démontré sa sécurité cardiovasculaire versus placebo chez les patients présentant un DT2 et une maladie athéromateuse avérée, sans majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.
 - Chez certains patients présentant une maladie athéromateuse avérée, l'association d'un SGLT2 et d'un AR GLP-1 peut se discuter au cas par cas. Cependant, l'existence d'un bénéfice supplémentaire d'une telle association n'est soutenue que par des preuves de niveau faible à modéré.
 - Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie, surtout d'hypoglycémie sévère, notamment lorsque le patient présente un antécédent cardiovasculaire considéré comme évalué.
 - Une coordination entre médecin généraliste, endocrinologue/diabétologue et cardiologue est recommandée.

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

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