



Actualisation 2015 du traitement de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2

Rev Med Suisse 2015; 11: 1518-25

A. J. Scheen
N. Paquot

Pr André J. Scheen
Dr Nicolas Paquot
Service de diabétologie, nutrition
et maladies métaboliques
CHU Sart Tilman
4000 Liège, Belgique
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

2015 updated position statement of the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes

The strategy for the management of type 2 diabetes, summarized by a group of European and American experts, has been updated early 2015. A patient-centered approach is recommended and the first drug choice is metformin combined with lifestyle improvement. After failure of metformin monotherapy, the selection of a second drug should be based on the efficacy, safety and cost of each pharmacological class. When compared to the position statement of 2012, the most important changes are the possible addition of a gliptin to a dual oral therapy or even to insulin, the commercialization of sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors (gliflozins, to be used in dual or triple therapy, even in combination with insulin) and the possible combination of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist together with a basal insulin.

Les propositions de traitement du diabète de type 2, synthétisées par un groupe d'experts européens et américains, ont été actualisées début 2015. L'approche doit être centrée sur le patient et la metformine reste le premier choix pharmacologique incontesté. En cas d'échec de cette monothérapie, la sélection doit s'orienter en fonction des profils d'efficacité, de sécurité et de coût des différents médicaments antidiabétiques. Par rapport à 2012, les principaux changements consistent en l'addition possible d'une gliptine à une bithérapie orale ou à l'insuline, en la commercialisation des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (gliflozines, en bi ou trithérapie, y compris en association avec l'insuline) et en la combinaison possible d'une insuline basale avec un agoniste des récepteurs du *glucagon-like peptide-1*.

INTRODUCTION

En 2012, un groupe d'experts diabétologues avait publié un *position statement*, au nom de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), à propos du traitement de l'hyperglycémie du diabète de type 2 (DT2).^{1,2} L'approche était essentiellement centrée sur le patient, tant en ce qui concerne la cible glycémique à atteindre (niveau d'hémoglobine glyquée ou HbA1c) que le choix des médications antihyperglycémiantes, en particulier après l'échec d'une monothérapie par metformine. Début 2015, le même groupe d'experts, toujours au nom de l'ADA et de l'EASD, a publié une version actualisée de ces recommandations.^{3,4} En effet, depuis 2012, une nouvelle classe d'agents antihyperglycémiantes a été commercialisée dans de nombreux pays, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2),⁵ et de nouvelles options de combinaisons thérapeutiques sont désormais possibles.^{3,4} Par ailleurs, les données concernant les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), appelés aussi gliptines,^{6,7} et les agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), avec notamment le développement des formulations en injection hebdomadaire,⁸ se sont considérablement renforcées. Néanmoins, les grandes lignes directrices du traitement du DT2 de 2012^{1,2} demeurent, globalement, d'actualité en 2015.^{3,4} Quelques ajustements sont cependant proposés dans les choix pharmacologiques. Comme ils sont susceptibles d'avoir des implications en pratique clinique,⁹ ils seront développés, brièvement, plus avant dans cet article.

PREMIER CHOIX PHARMACOLOGIQUE: LA METFORMINE

Sauf s'il existe une contre-indication ou si le biguanide ne peut être toléré sur le plan digestif, la metformine est considérée, en 2015 comme en 2012, comme le premier choix pharmacologique dans le traitement du DT2. L'insuffisance rénale représente une contre-indication classique et la metformine doit, selon la notice officielle, être évitée si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 60 ml/min. Le *position statement* 2012 admettait, déjà, qu'une utilisation prudente de la met-



formine était acceptable jusqu'à un débit de filtration glomérulaire de 30 ml/min, à condition de réduire la posologie journalière et de surveiller régulièrement la fonction rénale.^{1,2} Cette position est confortée dans la version actualisée de 2015.^{3,4} Il apparaît, de plus en plus, que la metformine a trop longtemps été évitée dans des groupes de patients considérés comme à risque alors qu'elle peut s'avérer bénéfique si elle est utilisée à bon escient,¹⁰ et ce y compris chez le patient DT2 coronarien ou insuffisant cardiaque.¹¹

Cependant, ce premier choix de la metformine est remis en question par certains.¹² En effet, le niveau de preuves, en termes de médecine factuelle, est relativement faible et repose essentiellement sur les résultats d'un sous-groupe limité de patients obèses DT2 recrutés dans la célèbre «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS).¹³

AUTRES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX DE PREMIÈRE ET DEUXIÈME GÉNÉRATIONS

Sulfamides

Les sulfamides hypoglycémisants restent une alternative, en première intention, en cas de contre-indication ou de non-tolérance à la metformine. Ils peuvent être également utilisés en association avec la metformine, ce qui a représenté la combinaison classique (et à vrai dire unique) pendant plusieurs décennies. Diverses études, parues depuis 2012, ont également validé l'utilisation d'un sulfamide en combinaison avec une gliptine. Les sulfamides ont, comme avantages, une bonne efficacité (au moins dans les premiers mois), un faible coût et une longue expérience d'utilisation.^{3,4} Par contre, ils nécessitent une titration progressive, augmentent le risque d'hypoglycémie, font prendre du poids et ont une sécurité cardiovasculaire qui reste controversée.^{14,15} Ils sont de plus en plus remis en question comme second choix après la metformine, en particulier chez les personnes fragilisées (patients âgés, vivant seuls et/ou avec insuffisance rénale) au profit des inhibiteurs de la DPP-4.¹⁶ Du point de vue de la sécurité d'emploi, des différences doivent être faites parmi les sulfamides, avec un meilleur pronostic des patients traités par gliclazide ou glimépiride par rapport à ceux traités par glibenclamide (plus enclin à provoquer des hypoglycémies sévères), comme démontré dans une méta-analyse récente.¹⁷

Il convient de noter que les glinides (répaglinide, natéglinide), dont le mécanisme d'action se rapproche de celui des sulfamides, mais avec une pharmacocinétique plus favorable, ne sont pas explicitement repris, en 2015 comme en 2012, dans le *position statement* de l'ADA-EASD.^{3,4}

Glitazones

La classe des glitazones (thiazolidinediones) a été impactée très négativement par le retrait de la rosiglitazone après la controverse concernant sa sécurité cardiovasculaire,¹⁸ ce qui a amené à son retrait du marché en Europe. Par ailleurs, la pioglitazone a également été retirée du marché en France et limitée en Allemagne en raison d'un risque présumé accru de cancers de la vessie. Selon les dernières données résumées dans les recommandations de 2015, il semble cependant que ce risque soit loin d'être étayé,^{3,4}

et des données rassurantes ont encore été rapportées tout récemment.¹⁹ Néanmoins, les glitazones exposent à d'autres risques dont une prise de poids, une rétention hydrosodée, un risque d'insuffisance cardiaque et une augmentation de l'incidence des fractures osseuses périphériques.^{3,4} Dès lors, malgré les résultats plutôt positifs de l'étude PROactive, en termes de réduction de l'incidence des complications athérombotiques, coronariennes ou cérébrales, chez des patients à haut risque,²⁰ l'utilisation de la pioglitazone reste assez limitée dans la plupart des pays où elle est encore disponible. Le récent *position statement* de l'ADA-EASD place, cependant, toujours la pioglitazone en deuxième ligne après la metformine, sur le même niveau que d'autres options thérapeutiques, anciennes ou nouvelles.^{3,4} Le fait que la pioglitazone soit désormais disponible sous forme de générique en réduit le coût, ce qui pourrait contribuer à promouvoir son utilisation à l'avenir.

Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases, dont le plus connu est l'acarbose, ne sont pas repris dans les prises de position successives de l'ADA et de l'EASD, y compris en 2015.^{3,4} Cette classe de médicaments est relativement peu utilisée en Europe et aux Etats-Unis et le niveau de preuves est, à ce jour, relativement faible, notamment en termes de réduction des complications micro et macrovasculaires. Pourtant, l'acarbose est très utilisé, avec un bon profil de sécurité et de tolérance digestive, dans les pays asiatiques. Une méta-analyse récente comparant la metformine et l'acarbose a rapporté une efficacité assez comparable des deux médications sur le plan du contrôle glycémique dans les essais avec comparaison directe, mais une efficacité un peu moindre de l'acarbose dans les études de comparaison indirecte.²¹

NOUVEAUTÉS À PROPOS DES INHIBITEURS DE LA DPP-4 (GLIPTINES)

Depuis 2012, la classe des inhibiteurs de la DPP-4 s'est considérablement développée. Cinq gliptines sont, à présent, disponibles dans divers pays européens (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine, linagliptine et alogliptine) et d'autres sont commercialisées au Japon. Par rapport au *position statement* précédent,^{1,2} trois faits nouveaux sont mis en avant à propos de cette classe dans la version actualisée de 2015.^{3,4}

Tout d'abord, les données disponibles concernant l'utilisation des gliptines sont devenues beaucoup plus solides en 2015⁶ par rapport à ce qui était disponible en 2012,²² notamment lorsqu'elles sont utilisées en bithérapie avec un sulfamide, en trithérapie (en combinaison avec la metformine et un sulfamide, le plus souvent) ou en association avec une insulinothérapie (avec ou sans metformine). Les indications des gliptines se sont donc progressivement diversifiées.

En 2012, la polémique à propos des inhibiteurs de la DPP-4 concernait surtout un éventuel risque pancréatique, avec une suspicion d'augmentation de l'incidence des pancréatites aiguës et même des cancers du pancréas.²² Depuis lors, un nombre important de données épidémiolo-



giques et de résultats obtenus lors de vastes essais cliniques contrôlés ont permis d'être rassurés à ce sujet.⁷ Même si le débat n'est pas tout à fait clos en 2015, il n'a certainement plus la même acuité qu'en 2012, surtout depuis la prise de position rassurante publiée, de façon conjointe, par l'ADA et l'EASD dans le *New England Journal of Medicine* au printemps 2014.²³

Enfin, les résultats des premiers grands essais de sécurité cardiovasculaire avec les inhibiteurs de la DPP-4 ont été publiés en 2013. Il s'agissait d'études de non-infériorité versus placebo, à la demande de la Food and Drug Administration des Etats-Unis: SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine chez des sujets à haut risque cardiovasculaire²⁴ et EXAMINE avec l'alogliptine chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu récent.²⁵ Les deux études n'ont pas montré de différences significatives entre la gliptine et le placebo en ce qui concerne le critère cardiovasculaire composite primaire et les différents critères secondaires. Il faut cependant noter une augmentation inattendue, mais statistiquement significative, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients traités par saxagliptine dans SAVOR-TIMI 53,²⁴ et ce point de controverse a été mis en avant dans le *position statement* de l'ADA-EASD, publié début 2015.^{3,4} Depuis lors, l'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a été publiée récemment.²⁶ Elle démontre la bonne

sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine par rapport au placebo et ne montre pas d'augmentation significative du risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, comme nous le discutons, de façon détaillée, dans un autre article de ce numéro.²⁷

COMMERCIALISATION DES INHIBITEURS DES SGLT2

En 2012, les inhibiteurs des SGLT2 n'étaient pas encore disponibles.²⁸ Depuis lors, trois médicaments de cette nouvelle classe ont été commercialisés aux Etats-Unis et en Europe: la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine.⁵ D'autres sont également commercialisés au Japon et plusieurs sont en cours de développement.²⁹ Ces médicaments abaissent le seuil rénal du glucose et en augmentent l'excrétion urinaire. Ils améliorent le contrôle glycémique, sans provoquer d'hypoglycémie, entraînent une perte de poids et abaissent la pression artérielle.⁵ Par contre, ils sont associés, surtout chez la femme, à un accroissement modéré des infections génitales mycotiques et à une faible augmentation des infections urinaires basses (cystites). Vu leur mode d'action, leur efficacité s'atténue avec la diminution du débit de filtration glomérulaire et leur utilisation n'est pas recommandée lorsque celui-ci tombe en dessous de 45 ou 60 ml/min selon la molécule considérée.⁵

Alimentation saine, contrôle du poids, activité physique et éducation au diabète						
Monothérapie	Metformine					
Efficacité	Haute					
Risque hypo	Faible					
Poids corporel	Neutralité/perte					
Effets indésirables	Gastro-intestinaux/acidose lactique					
Coût	Faible					

Bithérapie	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +
	Sulfamide	Glitazone	Gliptine	Gliflozine	GPL-1 RA	Insuline (basale)
Efficacité	Haute	Haute	Intermédiaire	Intermédiaire	Haute	La meilleure
Risque hypo	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Élevé
Poids corporel	Gain	Gain	Neutralité	Perte	Perte	Gain
Effets indésirables	Hypos	Cédèmes, insuffisance cardiaque, fractures	Rares	Infections génitales, déshydratation	Gastro-intestinaux	Hypos
Coût	Faible	Elevé	Elevé	Elevé	Elevé	Variable

Trithérapie *

Figure 1. Propositions générales de prise en charge de l'hyperglycémie du patient DT2 après échec d'une monothérapie par metformine

GLP-1 RA: agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1; Hypo: hypoglycémie. * Si la cible d'HbA1c n'est pas atteinte après 3 mois du traitement précédent. Le choix thérapeutique dépend de divers facteurs liés au patient, à la maladie et/ou au médicament. (Reproduite de la réf. 9 après autorisation).



Les effets sur le rein, responsables de leur action pharmacodynamique, sont indépendants de l'insuline. Cependant, il existe des effets indirects, liés à la réduction de la gluco-toxicité, qui peuvent améliorer, secondairement, l'insulino-sécrétion et réduire l'insulinorésistance.³⁰

La version actualisée 2015 des recommandations américaines et européennes^{3,4} place les inhibiteurs des SGLT2 en second choix après la metformine, au même niveau que les cinq autres classes d'antidiabétiques retenus dans la version de 2012 (figure 1).^{1,2} Compte tenu de leur méca-nisme d'action original, les gliflozines peuvent être utili-sées à tous les stades du DT2 et en combinaison avec n'im-porte quel autre médicament hypoglycémiant, y compris l'insuline.^{5,29}

NOUVELLE PLACE DES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 occupent une place grandissante dans le traitement du DT2. Ils sont ad-ministrés en injection quotidienne (exénatide, liraglutide, lixisé-natide) ou en injection hebdomadaire (exénatide à longue durée d'action, dulaglutide, albiglutide).

Dans la version actualisée des recommandations 2015,^{3,4} ces médicaments injectables sont placés après échec de la metformine (comme alternative aux autres antidiabétiques oraux) et en triple thérapie (le plus souvent en association avec la metformine et un sulfamide). Ils représentent, à ce titre, une alternative tout à fait envisageable par rapport à l'instauration d'une insulinothérapie.³¹ Ils peuvent égale-ment être associés à une insuline basale.^{3,4} Nous avons déjà discuté précédemment le rationnel d'une combinai-son insuline-incrétine dans le traitement du DT2.³²

Comme pour les inhibiteurs de la DPP-4, il semble que le risque de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas, un moment suspecté, ait été largement surestimé et les der-nières données disponibles avec les agonistes des récep-teurs du GLP-1 sont rassurantes à cet égard.²³ La sécurité cardiovasculaire apparaît a priori bonne et est en train d'être vérifiée dans plusieurs grands essais de prévention cardio-vasculaire actuellement en cours.³³

AFFINEMENT DES MODALITÉS DE L'INSULINOTHÉRAPIE

Le *position statement* de 2012 proposait de privilégier l'ad-ministration d'une insuline basale, tout en poursuivant la metformine en l'absence de contre-indication.^{1,2} Cette op-tion est maintenue dans la version actualisée de 2015.^{3,4} Néanmoins, à côté de la metformine, d'autres solutions peu-vent être désormais envisagées. En effet, les inhibiteurs de la DPP-4,⁶ les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs des SGLT2⁵ peuvent être désormais combinés à une insuline basale (figure 2). Il en résulte une réduction des besoins insuliniques, une amélioration significative du contrôle glycémique, une réduction des épisodes d'hypo-glycémie et une moindre prise de poids. Ces effets ont d'abord été démontrés avec les médicaments à effet incrétine,^{32,34} et, dans ce cas, l'amélioration du contrôle glycémi-que est sans doute en partie expliquée par l'inhibition de la sécrétion de glucagon. Des effets métaboliques assez comparables ont également été démontrés avec les inhi-biteurs des SGLT2^{5,29} et résultent alors de l'augmentation de la glucosurie et, comme déjà mentionné, des effets in-directs positifs sur l'insulinosécrétion résiduelle et l'insuli-nosensibilité liés à la réduction de la gluco-toxicité.³⁰

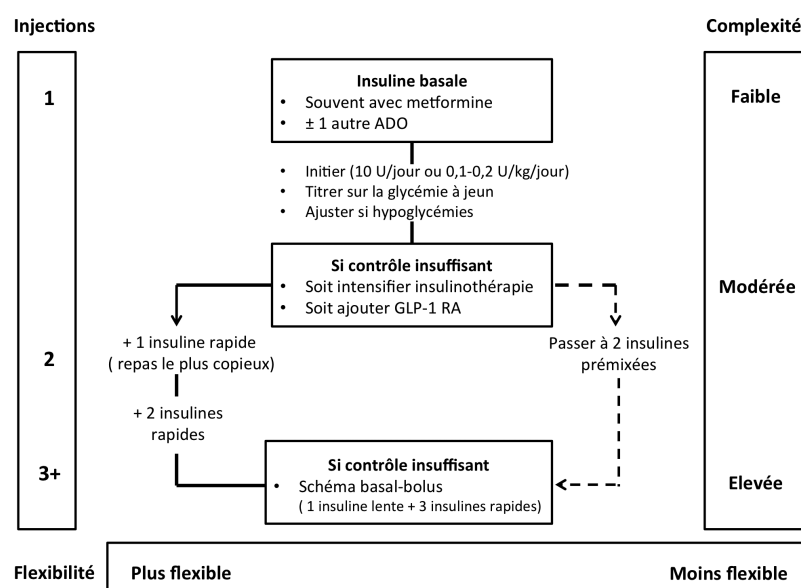


Figure 2. Stratégies de passage à l'insuline chez le patient diabétique de type 2 avec, comme alternative, d'autres combinaisons possibles dont l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1

ADO: antidiabétique oral; GLP-1 RA: agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1; Hypos: hypoglycémies. (Reproduite de la réf. 9 après autorisation).



Si une insuline basale ne suffit pas, il est proposé, comme en 2012,^{1,2} de passer à un schéma basal-plus (ajout d'une insuline à effet rapide pour contrôler l'hyperglycémie du repas le plus hyperglycémiant, en général celui du matin) puis à un schéma basal-bolus (comme dans le diabète de type 1) ou éventuellement de recourir à des insulines pré-mixées, injectées en deux (matin et soir), ou trois (matin, midi et soir) administrations par jour.^{3,4} Plusieurs études ont montré l'intérêt d'ajouter un agoniste des récepteurs du GLP-1 (exénatide, lixisénatide, dulaglutide) plutôt que d'intensifier l'insulinothérapie vers un schéma basal-plus ou basal-bolus, en termes de qualité de contrôle glycémique, d'évolution pondérale et de risque hypoglycémique.³⁵⁻³⁷ Cette option thérapeutique, reprise dans le *position statement* ADA-EASD 2015,^{3,4} mérite donc certainement d'être considérée en fonction du profil du patient.^{32,34,35}

CRITÈRES DE CHOIX DES MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES

Après échec d'une monothérapie par metformine, les possibilités d'ajustement thérapeutique sont multiples³⁸ et des systèmes d'aide à la décision ont été proposés récemment.³⁹ Le choix doit se faire en concertation avec le patient dans l'optique d'une médecine personnalisée et non uniquement factuelle.⁴⁰ Il convient de prendre en compte les principaux paramètres, déjà détaillés en 2012^{1,2} et confirmés en 2015:^{3,4} l'efficacité, le risque d'hypoglycémie, les effets sur le poids corporel, le profil de sécurité et le coût (tableau 1). Tous les traitements ont démontré une bonne efficacité en combinaison avec la metformine.⁴¹ Selon le *position statement* de 2015,^{3,4} l'efficacité la plus importante

concerne l'insuline (dont la posologie peut être titrée pour obtenir la cible désirée); une efficacité qualifiée d'intermédiaire est attribuée aux gliptines et aux gliflozines, par comparaison à une efficacité qualifiée de haute pour les sulfamides (mais avec un risque important d'échappement avec le temps), la glitazone et l'agoniste des récepteurs du GLP-1. Déjà en 2012, il avait été attribué une efficacité inférieure aux gliptines par rapport aux sulfamides,^{1,2} mais cela avait été contesté au vu d'une efficacité comparable des deux classes dans plusieurs études comparatives directes.⁴² Cette distinction a, cependant, été maintenue dans la version 2015.^{3,4} Il est certain que les agonistes des récepteurs du GLP-1 (injectables) ont une efficacité supérieure, en termes de réduction du taux d'HbA1c, par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4 (prise orale).⁴³ Quant aux inhibiteurs des SGLT2, leur efficacité varie en fonction du niveau de l'hyperglycémie et de la qualité de la fonction rénale, de telle sorte que l'efficacité peut être variable selon les patients DT2 (variabilité interindividuelle) et aussi, selon les circonstances, chez un même sujet (variabilité intra-individuelle).⁵ Outre l'efficacité, c'est donc le profil de sécurité de chaque classe médicamenteuse qui peut influencer le praticien dans ses choix thérapeutiques.⁴⁴

Des éléments susceptibles d'orienter le choix du clinicien ont été proposés dès la version de 2012^{1,2} et confortés en 2015.^{3,4} Si l'objectif principal est d'éviter l'hypoglycémie, le choix doit se porter sur la pioglitazone, une gliptine, une gliflozine ou un agoniste des récepteurs du GLP-1, en évitant un sulfamide ou l'insuline. Si le but est d'éviter une prise de poids, il est recommandé de choisir une gliptine (neutre sur le plan pondéral), une gliflozine (le seul médicament oral faisant perdre du poids) ou un agoniste des ré-

Tableau 1. Comparaison des différents antidiabétiques oraux repris dans le «position statement» ADA-EASD 2015^{3,4}

Classe	Molécules	Cible moléculaire (organe)	Effets princeps	Avantages	Inconvénients
Biguanides	• Metformine	• AMPK (foie)	• Diminution de la production hépatique de glucose	• Longue expérience • Pas d'hypos • Pas de prise de poids • Etude UKPDS • Faible coût	• Intolérance digestive • Risque d'acidose lactique
Sulfamides	• Glibenclamide • Gliclazide • Glimépiride • Glipizide	• Canaux potassiques (pancréas)	• Augmentation de l'insulinosécrétion	• Longue expérience • Faible coût	• Risque d'hypos • Prise de poids • Sécurité CV?
Glitazones	• Pioglitazone (retirée en France)	• PPAR-gamma (tissu adipeux)	• Augmentation de la sensibilité à l'insuline	• Pas d'hypos • Meilleure durabilité • Protection CV?	• Prise de poids • Risque d'insuffisance cardiaque • Fractures osseuses • Cancer de vessie?
Gliptines	• Sitagliptine • Saxagliptine • Vildagliptine • Linagliptine • Alogliptine	• Enzyme DPP-4 (ubiquitaire)	• Potentialisation de l'insulinosécrétion • Inhibition de la sécrétion de glucagon	• Pas d'hypos • Pas de prise de poids • Maniabilité • Bonne tolérance	• Coût plus élevé • Sécurité pancréatique? • Risque d'insuffisance cardiaque?
Gliflozines	• Canagliflozine • Dapagliflozine • Empagliflozine	• Cotransporteurs SGLT2 (rein)	• Inhibition de la réabsorption du glucose (glucosurie)	• Pas d'hypos • Perte de poids	• Infections uro-génitales • Déplétion volémique • Risque d'acidocétose?

AMPK: AMP kinase; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; Hypos: hypoglycémies; CV: cardiovasculaire; PPAR: Peroxisome Proliferative Activated Receptor; SGLT2: sodium-glucose cotransporteurs de type 2; UKPDS: United Kingdom Prospective Study; ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes.



cepteurs du GLP-1 (sans doute l'option la plus intéressante pour obtenir un amaigrissement); les trois autres traitements pharmacologiques contribuent, en effet, à faire prendre du poids.^{45,46} Enfin, si le coût du traitement est déterminant, la proposition est de privilégier un sulfamide (traitement le moins onéreux) ou une insuline basale (en attendant éventuellement que la pioglitazone soit disponible en générique à un coût inférieur). Les inhibiteurs de la DPP-4, les inhibiteurs des SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 ont un coût plus élevé.

Avec la commercialisation des inhibiteurs de la DPP-4, le clinicien était souvent confronté à un choix difficile, après l'échec d'une monothérapie par metformine, entre l'ajout d'une gliptine ou l'ajout d'un sulfamide.^{16,42} L'arrivée des inhibiteurs des SGLT2 va poser le problème supplémentaire de choisir entre une gliflozine ou une gliptine. La préférence pourra être donnée à un inhibiteur des SGLT2 chez les patients obèses, avec une hyperglycémie relativement importante, avec une bonne fonction rénale et/ou avec un risque d'insuffisance cardiaque.⁵ Par contre, le choix d'un inhibiteur de la DPP-4 sera préféré chez les patients avec une hyperglycémie moins élevée, une fonction rénale altérée (quitte à réduire la posologie en fonction de la diminution du débit de filtration glomérulaire) et chez les sujets âgés fragilisés.⁶

Enfin, récemment, des études ont été publiées démontrant les bonnes efficacité et sécurité d'emploi de la combinaison d'un inhibiteur de la DPP-4 et d'un inhibiteur des SGLT-2, deux classes pharmacologiques aux modes d'action différents et complémentaires.^{47,48} Comme il s'agit de deux classes de médicaments relativement coûteuses, il conviendra, sans doute, de réserver cette combinaison orale plus onéreuse aux patients qui en tireront le plus grand bénéfice.⁴⁹ Il existe également un rationnel pour combiner un agoniste des récepteurs du GLP-1 et un inhibiteur des SGLT2, notamment dans l'optique de favoriser une perte de poids supplémentaire.^{45,46} Cependant, cette association doit être mieux validée dans des essais cliniques avant de pouvoir être recommandée en pratique clinique.

CONCLUSION

Les nouvelles propositions 2015 de l'ADA-EASD pour la prise en charge d'un DT2 offrent de nouvelles options pharmacologiques. Si la multiplicité des choix permet une meilleure personnalisation de l'approche thérapeutique, cette grande diversité peut perturber le praticien. Ceci est d'autant plus vrai que les recommandations sont relativement

libérales compte tenu du fait qu'il manque encore des données probantes analysant certaines options thérapeutiques dans des essais comparatifs directs et que, pour les nouvelles molécules, les effets sur les complications diabétiques ne sont pas connus. Par ailleurs, il n'est pas toujours facile de passer des recommandations fondées sur les résultats de grands essais cliniques à une prescription individuelle.⁴⁰ Comme il est impossible d'étudier toutes les combinaisons ou permutations thérapeutiques possibles, le jugement du clinicien, dûment informé, et l'expertise d'un praticien expérimenté s'avèreront toujours indispensables pour optimiser le traitement d'un patient avec DT2. Idéalement, le patient devra être impliqué dans la décision thérapeutique de façon à augmenter sa motivation et à améliorer son adhésion au traitement, à savoir l'observance thérapeutique. ■

Conflit d'intérêts

Le Pr A. Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes Astra, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi, et Takeda. N. Paquot a reçu des honoraires comme orateur de la part des firmes Merck Sharp & Dohme et NovoNordisk.

Implications pratiques

- > Le taux d'HbA1c < 7%, généralement considéré comme cible, doit être ajusté en fonction du profil individuel du patient DT2 avec des valeurs aux environs de 8% acceptées chez le patient plus fragile
- > La metformine, premier choix pharmacologique, peut être utilisée chez des patients avec un débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 ml/min à condition de réduire la dose et de surveiller régulièrement la fonction rénale
- > Les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) offrent une nouvelle possibilité de traitement chez le patient DT2, en ajout à la metformine, à une bithérapie orale ou à une insuline
- > Les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) ont des indications de plus en plus larges et ont une bonne sécurité cardiovasculaire, mais aussi vraisemblablement pancréatique
- > L'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à une insuline basale représente une alternative à l'option d'associer des bolus d'insuline rapide pour contrôler l'hyperglycémie postprandiale

Bibliographie

- 1 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, 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;35:1364-79.
- 2 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
- 3 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, 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;38:140-9.
- 4 *** Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015:

A patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-42.

5 Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;75:33-59.

6 Scheen AJ. A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother* 2015;16:43-62.



- 7 Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:505-24.
- 8 Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: A review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6:19-28.
- 9 Scheen AJ, Paquot N. Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2015;70:122-8.
- 10 Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2013;39:179-90.
- 11 Scheen AJ, Paquot N. Utilisation de la metformine chez le patient diabétique cardiaque: balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse* 2013;9:1527-33.
- 12 Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
- 13 Group UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:854-65.
- 14 Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metabol* 2013;15:938-53.
- 15 Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2013;30:1160-71.
- 16 Scheen AJ. Comment je traite... Le choix entre un sulfamide hypoglycémiant et une gliptine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2014;69:476-84.
- 17 Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:43-51.
- 18 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008;51:8-11.
- 19 Levin D, Bell S, Sund R, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: A multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015;58:493-504.
- 20 Scheen AJ. Outcomes and lessons from the PRO-active study. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:175-86.
- 21 Gu S, Shi J, Tang Z, et al. Comparison of glucose lowering effect of metformin and acarbose in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126704.
- 22 Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:81-99.
- 23 * Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794-7.
- 24 * Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
- 25 * White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- 26 ** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
- 27 ** Scheen AJ. Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque: le point après l'étude TECOS. *Rev Med Suisse* 2015;11:1526-31.
- 28 Scheen AJ, Radermecker RP, Ernest P, et al. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2011;7:1621-9.
- 29 Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1335-80.
- 30 Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects SGLT2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of clinical evidence. *Diabetes Metab* 2014;40:S4-S11.
- 31 Buse JB, Peters A, Russell-Jones D, et al. Is insulin the most effective injectable antihyperglycaemic therapy? *Diabetes Obesity Metab* 2015;17:145-51.
- 32 Scheen AJ, Paquot N. Intérêt d'une combinaison agoniste des récepteurs du GLP-1 et insuline basale dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2014;10:1549-54.
- 33 Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:2008-17.
- 34 Scheen AJ, Paquot N. Rationnel en faveur d'une combinaison insuline basale-incrétine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2013;68:562-8.
- 35 Hirsch IB, Buse JB, Leahy J, et al. Options for prandial glucose management in type 2 diabetes patients using basal insulin: Addition of a short-acting GLP-1 analogue versus progression to basal-bolus therapy. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:206-14.
- 36 Raccach D, Lin J, Wang E, et al. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: Analysis of data from five randomized, controlled trials. *J Diabetes Complications* 2014;28:40-4.
- 37 Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet* 2015;385:2057-66.
- 38 Bailey T. Options for combination therapy in type 2 diabetes: Comparison of the ADA/EASD position statement and AACE/ACE algorithm. *Am J Med* 2013;126:S10-20.
- 39 Ampudia-Blasco FJ, Benhamou PY, Charpentier G, et al. A decision support tool for appropriate glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:194-202.
- 40 Paquot N. De la médecine factuelle à la médecine personnalisée: l'exemple du diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2015;70:299-305.
- 41 Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, 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:e0125879.
- 42 Scheen AJ. Controversy about the relative efficacy of dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Diabetologia* 2012;55:2848-9.
- 43 Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: How to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)* 2013;74:515-22.
- 44 ** Cefalu WT, Buse JB, Del Prato S, et al. Beyond metformin: Safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management: Reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2014;37:2647-59.
- 45 Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden: Therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:911-22.
- 46 Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: Current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care* 2015;38:1161-72.
- 47 Sharma MD. Potential for combination of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:616-21.
- 48 Guthrie RM. Clinical use of dipeptidyl peptidase-4 and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2015;127:463-79.
- 49 Abdul-Ghani M. Where does combination therapy with an SGLT2 inhibitor plus a DPP-4 inhibitor fit in the management of type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2015;38:373-5.

* à lire

** à lire absolument