

LA VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Options thérapeutiques pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous l'association metformine-sulfamide

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2)

RÉSUMÉ : Outre les mesures hygiéno-diététiques, le traitement du diabète de type 2 comprend la prescription d'antidiabétiques oraux dont, classiquement, une association de metformine et d'un sulfamide. Si cette bithérapie orale ne permet pas ou plus d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant, il convient d'intensifier la prise en charge. Plusieurs solutions thérapeutiques sont possibles à ce stade avec, pour chacune d'elles, des avantages et des inconvénients. Cette vignette clinique a pour objectif d'illustrer cette problématique en donnant les arguments pro-contra en ce qui concerne les différentes approches considérées et en décrivant les modalités pratiques d'une prise en charge appropriée en fonction du profil du patient considéré.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Exénatide - Incrétine - Insuline - Liraglutide - Metformine - Sulfamide - Trithérapie*

INTRODUCTION

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 (DT2) s'est considérablement complexifié au cours des dernières années avec l'arrivée de nouvelles classes pharmacologiques (1). Des recommandations internationales récentes ont tenté de proposer un algorithme décisionnel pour faciliter la tâche du praticien (2-4). Cependant, il n'existe pas de consensus à ce sujet. La stratégie classiquement proposée est une stratégie pas à pas, débutant par une monothérapie orale puis une bithérapie puis, en cas d'échec, un traitement faisant appel à des médicaments injectables : l'insuline comme seule possibilité pendant longtemps (5) ou, plus récemment, les incrétinomimétiques fondés sur les effets bénéfiques du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (1, 6). Dans ce type d'approche guidée par l'échec, il convient de tout faire pour éviter l'inertie thérapeutique (7), en particulier lorsque le mauvais équilibre exige le passage à l'insuline (8). Par ailleurs, il faut veiller à ce que le patient respecte bien les prises de médicaments (contrôle de l'observance thérapeutique) (9). Nous avons illustré dans une vignette thérapeutique anté-

THERAPEUTIC APPROACHES TO IMPROVE BLOOD GLUCOSE CONTROL IN A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES ON A METFORMIN-SULFONYLUREA COMBINATION

SUMMARY : Beyond lifestyle changes, the management of type 2 diabetes comprises the administration of oral glucose-lowering agents, especially the classical metformin-sulfonylurea combination. If such a dual oral therapy could not (any more) obtain an adequate glucose control, intensified management becomes mandatory. Several therapeutic approaches may be proposed at this stage, with some advantages and disadvantages of each of them. The present clinical case aims at illustrating such difficult therapeutic choice. We will provide the pro-contra arguments concerning each therapeutic alternative and describe the practical modalities of an appropriate management according to the patient's characteristics.

KEYWORDS : *Exenatide - Incretin - Insulin - Liraglutide - Metformin - Sulfonylurea - Triple therapy - Type 2 diabetes*

rieure la problématique du premier choix médicamenteux et décrit l'intérêt de la metformine comme traitement de base en association avec le renforcement des mesures hygiéno-diététiques (10). En cas d'échec d'une monothérapie par metformine, plusieurs choix thérapeutiques s'offrent au clinicien, avec la possibilité de recourir à l'ajout d'un sulfamide (un agent insulinosécrétagogue), d'une gliptine (un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 ou DPP-4, augmentant les taux plasmatiques du GLP-1, une hormone incrétine) ou encore de la pioglitazone (une thiazolidinedione agissant comme agent insulinosensibilisateur). Les éléments orientant le choix vers l'une ou l'autre solution ont été discutés dans une vignette récente (11).

Lorsque le patient DT2 reste imparfaitement équilibré sous une combinaison metformine-sulfamide hypoglycémiant, il convient de renforcer le traitement. Ici encore, plusieurs possibilités s'offrent au praticien. Idéalement, le choix de la solution thérapeutique devrait se faire en fonction des caractéristiques individuelles du patient (12), même s'il persiste encore de nombreuses incertitudes (13). Le but de cette vignette clinique est de familiariser l'étudiant en médecine avec les différents choix thérapeutiques possibles, en présentant pour chacun d'entre eux, les

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, (2) Professeur de Clinique, Chef de Service Associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège.

avantages et les inconvénients ainsi que quelques éléments susceptibles d'influencer le choix en fonction de certaines caractéristiques du patient DT2.

PRÉSENTATION DE LA VIGNETTE

Monsieur X, 65 ans, 88 kg pour 172 cm (indice de masse corporelle : 29,7 kg/m²), avec un périmètre abdominal de 104 cm, présente un DT2 connu depuis environ 8 années, dans un contexte familial (mère et un frère aîné). On note dans ses antécédents, à l'âge de 53 ans, un épisode de pancréatite aiguë sur cholélithiase traitée par désenclavement du calcul avec ampullectomie par voie endoscopique suivie d'une cholécystectomie. Le patient ne consomme pas d'alcool de façon excessive et a stoppé le tabac vers l'âge de 50 ans, ce qui a entraîné une prise pondérale d'une dizaine de kg. Une hypertension artérielle a été mise en évidence et un traitement à base d'amlodipine 5 mg et d'indapamide 2,5 mg a été instauré. Le DT2 a été découvert de façon fortuite lors d'une biologie réalisée dans le cadre du suivi de l'hypertension artérielle et de la prise pondérale. Des conseils hygiéno-diététiques ont été donnés au patient par le médecin généraliste, mais ils ont été imparfaitement suivis. Un traitement par metformine (Glucophage®) a été rapidement instauré à la posologie de 2 x 850 mg par jour et un sulfamide hypoglycémiant a été ajouté il y a 5 ans environ, à savoir du gliclazide à libération prolongée (UniDiamicron®). La posologie de ce dernier a été augmentée de 1 à 2 comprimés à 30 mg le matin après un an environ. Le patient a également été placé sous simvastatine 40 mg le soir compte tenu de la présence d'une dyslipidémie (LDL cholestérol à 120 mg/dl) et du DT2, bien qu'il n'y ait aucune plainte cardio-vasculaire (prévention primaire). Un contrôle urinaire réalisé il y a un an a mis en évidence une microalbuminurie positive (80 mg/l, vérifiée à 65 mg/l) et le patient a été placé sous un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ramipril 10 mg/jour). Un contrôle du fond d'œil a révélé la présence d'une rétinopathie débutante avec quelques microanévrismes rétinien bilatéraux. Les contrôles sanguins récents montrent une fonction rénale restant satisfaisante (créatininémie : 12 mg/l, clairance estimée à 75 ml/min), un taux de LDL cholestérol excellent à 75 mg/dl, une glycémie à jeun accrue à 175 mg/dl et un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) élevé à 8,5 %, non amélioré avec l'augmentation de la dose de gliclazide de 2 à 3 comprimés par jour il y a 6 mois. Le patient ne manifeste pas

de plaintes en relation avec son diabète (pas de polyuro-polydipsie, pas d'infections uro-génitales, ...). Cependant, compte tenu de l'apparition de signes de microangiopathie au niveau rénal et rétinien et de la persistance d'un taux d'HbA_{1c} élevé sous la bithérapie orale actuelle, le médecin traitant envisage d'intensifier le traitement hypoglycémiant.

QUESTIONS POSÉES

1) Décrivez trois approches fondamentalement différentes permettant d'intensifier le traitement anti-hyperglycémiant chez un patient DT2 imparfaitement équilibré sous l'association metformine + sulfamide, en indiquant les avantages et les inconvénients de chacune d'elles.

2) Si vous optez pour une insulinothérapie, indiquez les deux grands types de schéma possibles avec leurs avantages/désavantages respectifs et décrivez les modalités pratiques élémentaires de chacun d'eux.

RÉPONSES PROPOSÉES

1) Décrivez trois approches fondamentalement différentes permettant d'intensifier le traitement anti-hyperglycémiant chez un patient DT2 imparfaitement équilibré sous l'association metformine + sulfamide, en indiquant les avantages et les inconvénients de chacune d'elles.

De façon schématique, trois options thérapeutiques peuvent être envisagées à ce stade : a) l'intensification du traitement oral, en augmentant la posologie des deux médicaments au maximum ou en recourant à une triple thérapie orale (14); b) l'ajout d'un médicament incrétinomimétique comme l'exénatide (Byetta®) (15) ou d'un analogue du GLP-1 comme le liraglutide (Victoza®) (16); et c) le passage à une insulinothérapie selon un schéma à définir (17).

a) Optimisation du traitement oral

L'optimisation du traitement oral peut se faire de deux façons, soit la titration des posologies des deux médicaments jusqu'au maximum toléré (si ce n'est déjà fait), soit l'ajout d'un troisième médicament oral susceptible de compléter l'action de la bithérapie de base.

Lorsque la metformine et le sulfamide sont utilisés à au moins la moitié de la dose maximale admise (ce qui est le cas ici), il a été démontré que l'augmentation de la posologie jusqu'au maximum n'apportait qu'un avantage relativement modeste. Souvent, l'augmentation de la posologie jusqu'au maximum de la metfor-

mine ou du sulfamide a pour effet d'accroître l'incidence des manifestations indésirables sans apporter de réelle plus-value en termes d'efficacité anti-hyperglycémiant (18). Ainsi, chez des sujets DT2 âgés, il a été montré que l'ajout d'une insuline basale s'avérait au moins aussi efficace qu'une titration maximale des antidiabétiques oraux, avec finalement un meilleur profil de tolérance (19).

La trithérapie orale est une autre alternative possible (14). La combinaison de départ metformine-sulfamide peut être complétée par l'ajout d'une glitazone, un insulinosensibilisateur. Ainsi, une analyse post-hoc de la grande étude PROactive («Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events») a démontré que l'ajout de pioglitazone 45 mg par jour à une bithérapie metformine-sulfamide permet de diminuer le taux d'HbA_{1c} de 0,6 % par rapport à la prescription d'un placebo et de réduire de près de moitié la nécessité d'un passage à l'insuline au cours des quelque 3 années de suivi (20). Cette triple thérapie n'est cependant pas actuellement remboursée en Belgique pour des raisons budgétaires, mais la situation pourrait éventuellement changer prochainement lorsque la pioglitazone sera disponible sous la forme d'un générique. L'ajout d'un glinide (Novonorm®) n'est pas recommandé car ce médicament agit par un mécanisme d'action proche du sulfamide de telle sorte qu'une complémentarité d'effets ne peut être attendue; cette association n'a d'ailleurs pas été validée dans des essais cliniques contrôlés. Depuis la commercialisation des inhibiteurs de la DPP-4, on pourrait également envisager d'ajouter une gliptine (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine) à la combinaison metformine-sulfamide. Ici encore, cette triple thérapie n'est pas remboursée en Belgique. Au vu des résultats d'une étude démontrant l'efficacité et la sécurité de la triple association metformine-sulfamide-sitagliptine (21), cette approche peut être considérée comme validée et devrait bientôt être remboursée. En tout état de cause, le recours à une triple thérapie est rendue quasi impossible actuellement si l'on veut respecter les critères administratifs de remboursement restrictifs de la pioglitazone ou d'une gliptine en vigueur dans notre pays.

b) Ajout d'un médicament injectable à effet incrétine

Le développement des incrétinomimétiques a ouvert une nouvelle voie dans l'approche du patient DT2 insuffisamment contrôlé sous bithérapie orale et représente une alternative valable à l'insulinothérapie (22). Des résultats favora-

bles ont été rapportés avec l'exénatide (Byetta®) (15) et avec le liraglutide (Victoza®) (16). Une étude ouverte multicentrique belge a montré que l'ajout d'exénatide (2 x 10 µg/jour) à une bithérapie orale metformine-sulfamide permet d'obtenir une diminution du taux d'HbA_{1c} de 9,0 % à 7,6 % après un suivi de 6 mois (23). Les études comparatives directes ont démontré que l'ajout d'un incrétinomimétique (exénatide ou liraglutide) à une bithérapie orale s'avère aussi efficace, en termes de diminution du taux d'HbA_{1c}, que l'initiation d'une insulinothérapie. Par contre, cette alternative privilégiant l'action incrétine offre plusieurs avantages potentiels (22): 1) l'obtention d'une perte de poids contrastant avec la prise de poids habituellement observée sous insuline; 2) la quasi-absence d'hypoglycémies, si on prend la précaution de réduire la dose de sulfamide (en tout cas, si le taux d'HbA_{1c} n'est pas trop élevé, par exemple < 8 %); et 3) la simplicité d'administration avec l'utilisation d'un stylo à injection, l'absence d'ajustement posologique compliqué et la non-nécessité de pratiquer une autosurveillance glycémique. Ces divers avantages font en sorte que le recours à un médicament injectable à effet incrétine devrait permettre de limiter le risque d'inertie thérapeutique (24). Par contre, ces médicaments peuvent occasionner des nausées, surtout en début de traitement. Par ailleurs, on ne dispose pas encore de recul important en termes de durabilité de l'effet hypoglycémiant obtenu, de l'impact sur les complications de microangiopathie et de la sécurité/efficacité cardio-vasculaire. C'est pour cette raison que le recours à un incrétinomimétique n'a été placé qu'en second choix, parmi les stratégies moins bien validées, dans le document dit de consensus de l'ADA-EASD (American Diabetes Association – European Association for the Study of Diabetes) début 2009, alors que l'insuline basale était considérée comme un premier choix bien validé (4). L'expérience croissante avec l'exénatide et le liraglutide, les espoirs d'un effet favorable sur le plan cardio-vasculaire (hypothèse actuellement testée dans le grand essai clinique LEADER avec le liraglutide) et l'arrivée prochaine de nouvelles préparations de GLP-1 à plus longue durée d'action (autorisant une seule injection par semaine) devraient modifier la donne à l'avenir.

c) Passage à une insulinothérapie

Jusqu'il y a peu, l'échec d'une bithérapie orale imposait le passage à l'insuline. Bien que cette solution ait (trop) longtemps représenté un obstacle à l'intensification du traitement, surtout en médecine générale (8), les cliniciens ont une

longue expérience de cette approche. Il existe plusieurs arguments en faveur de cette option thérapeutique (25). D'abord, c'est celle qui se révèle la plus efficace pour atteindre les objectifs de qualité du contrôle glycémique, à savoir un taux d'HbA_{1c} < 7 % selon les recommandations internationales, à condition que la titration posologique soit correctement effectuée. Ensuite, l'insulinothérapie dans le DT2 a déjà été évaluée dans des essais cliniques au long cours, en particulier dans l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS); elle a prouvé son efficacité pour réduire l'incidence de complications de microangiopathie liées au diabète, notamment la rétinopathie et la néphropathie (26). C'est la raison pour laquelle, l'insulinothérapie après l'échec des antidiabétiques oraux est considérée comme la stratégie la mieux validée dans les recommandations ADA-EASD de 2009 (4).

Par contre, l'insulinothérapie présente, en première analyse, divers désavantages. Le premier, souvent mis en avant, est la crainte des injections. Force est de reconnaître, cependant, qu'il s'agit là d'une contrainte largement surestimée à la fois par le patient et par le médecin (7). En effet, les techniques modernes faisant appel à des stylo-injecteurs avec aiguilles fines siliconées ont grandement facilité la procédure de telle sorte que l'injection sous-cutanée en tant que telle ne devrait plus constituer un frein au passage à l'insuline. La deuxième crainte est celle des hypoglycémies. Les patients en ont déjà entendu parler et font souvent référence aux comas hypoglycémiques rapportés chez les patients diabétiques de type 1. Certes, les hypoglycémies peuvent exister chez le patient DT2, *a fortiori* si on se fixe des objectifs glycémiques stricts (27, 28). Néanmoins, les hypoglycémies sévères sont, à vrai dire, assez exceptionnelles en raison de la persistance d'une insulinosécrétion endogène résiduelle (qui diminue l'instabilité glycémique) et de la présence d'une insulino-résistance (qui limite l'effet hypoglycémiant de l'hormone), contrairement à ce qui est observé dans le diabète de type 1 (27). Le risque hypoglycémique du patient DT2 sous insuline peut être considérablement réduit par une stratégie de titration adaptée de façon progressive et par une bonne éducation avec l'aide d'infirmier(ère)s spécialisé(e)s. La troisième crainte est la prise de poids sous insuline. Elle est, en effet, réelle et résulte de plusieurs mécanismes : la limitation de la perte énergétique par la réduction de la glucosurie grâce au meilleur équilibre (raison principale), l'effet anabolique de l'insuline (qui stimule l'adipogenèse, d'autant plus que l'hormone est injectée en périphérie et

non dans le système porte), et les hypoglycémies qui engendrent soit une prise alimentaire excessive préventive, soit des apports glucidiques correcteurs en cas de malaise (29). C'est la raison pour laquelle le passage à l'insuline d'un patient DT2 doit toujours s'accompagner de conseils hygiéno-diététiques de façon à minimiser cette prise pondérale. Enfin, un argument qui est aussi parfois mis en avant pour retarder ou éviter le passage à l'insuline est le fait que l'insulinothérapie chez le patient DT2 n'a pas encore prouvé son efficacité pour réduire l'incidence des complications cardio-vasculaires (notamment dans l'étude UKPDS) (26), voire qu'elle pourrait même accroître le risque en cas d'hypoglycémie comme suspecté dans l'étude ACCORD («Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes») (28). A cette crainte, il faut encore ajouter le doute, soulevé récemment, en ce qui concerne la possibilité d'une augmentation du risque de cancer chez les patients traités par de fortes doses d'insuline exogène (30). Quoiqu'il en soit, si un passage à l'insuline est décidé, on maintient généralement tout ou partie des antidiabétiques oraux (et en tout cas la metformine). Ceci permet de limiter les besoins insuliniques, d'améliorer le contrôle glycémique, de freiner la prise pondérale, voire d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire et même de réduire le risque de cancer (31).

2) *Si vous optez pour une insulinothérapie, indiquez les deux grands types de schéma possibles avec leurs avantages/désavantages respectifs et décrivez les modalités pratiques élémentaires de chacun d'eux.*

Dans le cas particulier du patient décrit dans la vignette, il a été décidé d'entamer une insulinothérapie plutôt que de recourir à un incrétinomimétique. Les arguments en faveur de l'insuline ont été une notion d'antécédent de pancréatite (contre-indication relative à la prescription de liraglutide ou d'exénatide), l'absence d'une obésité sévère et la notion d'une microangiopathie débutante. En pratique, plusieurs schémas insuliniques peuvent être proposés avec succès sans que l'un d'eux l'emporte de façon incontestable (32). Les deux les plus utilisés sont le schéma basal (basal simple, basal-plus ou basal-bolus) et celui faisant appel à des préparations insuliniques prémixées (33-35). Idéalement, l'initiation et la surveillance d'une insulinothérapie devrait bénéficier de l'apport d'une équipe pluridisciplinaire comprenant le médecin (généraliste et/ou spécialiste), l'infirmier (ère) d'éducation et le (la) diététicien(ne).

a) Schéma basal (plus)

Le schéma recommandé dans le document de consensus ADA-EASD est l'ajout d'une insuline basale, généralement au coucher (4). En Belgique, il est imposé de commencer par de l'insuline NPH (Insulatard[®], Humuline[®] NPH, Insuman[®] NPH). Si une titration progressive ne permet pas d'abaisser le taux d'HbA_{1c} < 7,5 % ou si surviennent des hypoglycémies sévères (définies classiquement comme des malaises nécessitant l'intervention d'une tierce personne), un transfert de l'insuline NPH à l'insuline glargine (Lantus[®]) est autorisé (l'insuline détémir ou Levemir[®] n'est pas actuellement remboursée chez le patient DT2 en Belgique). Dans les deux cas de figure, il est recommandé de poursuivre les antidiabétiques oraux tels quels, notamment pour mieux contrôler la glycémie après les repas grâce à l'effet insulinosécrétagogue du sulfamide. Si l'on observe un échappement du contrôle glycémique en phase post-prandiale, il est proposé d'ajouter un bolus d'insuline rapide (ou d'un analogue ultrarapide), avant le repas le plus hyperglycémiant pour commencer (schéma basal-plus). En cas d'échappement plus systématique en période post-prandiale, on passera alors à un schéma basal-bolus classique avec une injection d'insuline rapide (ou d'un analogue ultra-rapide) avant les trois repas principaux et une injection d'insuline basale au coucher (dans le cas de l'insuline glargine, compte tenu du profil d'action de cet analogue couvrant les 24 heures, l'injection d'insuline ne doit pas se faire nécessairement au coucher).

L'avantage de cette approche est sa simplicité, en tout cas pour débiter, notamment en médecine générale. Cette simplicité doit lever certaines inhibitions bien connues au passage à l'insuline, qu'elles proviennent du patient ou du médecin (7, 8). Son désavantage est qu'une seule injection d'insuline basale, même avec le maintien des antidiabétiques oraux, peut s'avérer assez rapidement insuffisante pour contrôler la glycémie sur l'ensemble du nyctémère et ce, dans nombre de cas de patients DT2. Ceci imposera, plus ou moins rapidement, d'ajouter des compléments sous forme de bolus pré-prandiaux, ce qui va complexifier la situation et faire perdre l'avantage de la simplicité initiale. Par ailleurs, si l'on veut que cette approche se révèle efficace, il est important de bien contrôler la glycémie à jeun puisque, dans tous les essais cliniques publiés, la dose d'insuline basale a été titrée progressivement pour «normaliser» la glycémie à jeun selon l'approche dite «treat-to-target» (36). Ceci ne peut être obtenu que par la réalisation d'une autosurveillance glycémique à

jeun couplée à une titration de la dose d'insuline basale de façon à obtenir l'objectif fixé. Le remboursement de la surveillance glycémique, à concurrence de 150 bandelettes réactives pour 6 mois, peut être obtenu dans le cadre d'un contrat de trajet de soins cosigné par le médecin généraliste, le médecin endocrino-diabétologue et le patient diabétique.

D'un point de vue pratique, le traitement pourra débiter en ajoutant à la bithérapie orale de l'insuline NPH. La dose initiale pourra être de 0,2 U/kg, à augmenter progressivement en titrant pour obtenir une glycémie à jeun dans les limites normales. Plusieurs schémas de titration ont été proposés. Il a été montré qu'une titration simple effectuée régulièrement par le patient lui-même, en fonction de conseils appropriés (par exemple, augmenter progressivement, mais régulièrement, de 2 en 2 U tant que la glycémie à jeun reste supérieure à la valeur cible), permet d'atteindre l'objectif plus rapidement qu'une titration plus complexe mais réalisée de façon relativement espacée par le médecin (37). Si la titration ne permet pas d'obtenir un taux d'HbA_{1c} < 7,5 % ou si elle conduit à la survenue d'hypoglycémie grave, l'insuline NPH pourra être remplacée par l'insuline glargine (Lantus[®]) et, si nécessaire, le schéma basal simple par un schéma basal plus, voire basal-bolus, comme déjà dit.

b) Schéma avec insulines prémixées

Un autre schéma alternatif est de proposer l'injection d'une insuline prémixée, généralement en deux injections par jour, avant le repas du matin et du soir (32). Ces insulines pré-mixées contiennent une proportion variable d'insuline rapide (ou de plus en plus d'un analogue ultrarapide) et d'insuline NPH : Mixtard[®] 30, Novomix[®] 30, Novomix[®] 50, Novomix[®] 70, Humalog Mix[®] 25, Humalog Mix[®] 50. Cette approche n'est pas celle recommandée dans le document de «consensus» qui a privilégié le recours à une insuline basale (4). Cette position a cependant été sujet à controverse dans une analyse critique de ce consensus (38). Diverses études ont, en effet, montré que les deux approches pouvaient donner des résultats sensiblement comparables (32-35). Une méta-analyse récente des études comparatives suggère qu'une insuline prémixée devrait être préférée à l'insuline basale chez les sujets âgés et chez ceux avec une hyperglycémie au coucher; par contre, la prescription d'une insuline basale pourrait être plus appropriée chez les patients sans obésité importante et chez ceux avec une hyperglycémie après le petit déjeuner. Ces indications sont cependant données à titre indicatif, en sachant que de nombreuses incer-

titudes persistent en ce qui concerne l'individualisation de l'approche thérapeutique, et en particulier du schéma insulinaire, en fonction des caractéristiques du patient (12, 13).

D'un point de vue pratique, il est conseillé, en cas de passage à une injection matin et soir d'une insuline prémixée, d'arrêter le sulfamide hypoglycémiant, tout en poursuivant la metformine. Dans certains cas, en cas d'obésité importante par exemple, le sulfamide peut être maintenu car il permettra une stimulation de la sécrétion insulinaire résiduelle par voie portale, ce qui permettra une meilleure imprégnation hépatique et limitera les doses d'insuline exogène. Il est proposé de débiter par une posologie de l'ordre de 0,33 à 0,50 U/kg/jour, en administrant 2/3 de la dose avant le repas du matin et 1/3 de la dose avant le repas du soir. Plus il existe une hyperglycémie post-prandiale, plus il conviendra de choisir un mélange contenant une proportion plus importante d'insuline rapide (ou mieux d'un analogue ultra-rapide). Si l'équilibration reste imparfaite, avec notamment une hyperglycémie après le repas de midi, une troisième injection d'insuline prémixée avant le repas de midi peut être proposée. Des insulines avec des proportions différentes d'insuline rapide et d'insuline lente peuvent être utilisées aux différents moments de la journée; habituellement, la dose du soir comprend davantage d'insuline intermédiaire (lente) de façon à mieux couvrir la fin de nuit et d'éviter une hyperglycémie au lever. Les patients peuvent bénéficier de la Convention auto-gestion du diabète (catégorie 3), permettant une autosurveillance glycémique à raison de l'équivalent d'une analyse par jour (30 bandelettes par mois). Le désavantage des insulines prémixées réside dans le fait qu'une augmentation de la dose entraîne inévitablement une augmentation des deux types d'insuline (rapide et intermédiaire NPH) simultanément, ce qui n'est pas nécessairement souhaitable. De ce point de vue, le schéma basal-bolus offre un avantage évident, mais avec la contrainte relative de 4 injections d'insuline par jour. Le choix du schéma insulinaire se fera donc après discussion avec le patient en présentant les avantages et les inconvénients des deux approches.

CONCLUSION

Le patient avec un DT2 mal équilibré sous une bithérapie orale, comprenant de la metformine et un sulfamide, peut bénéficier de plusieurs approches d'intensification thérapeutique : 1) éventuellement, l'augmentation de la posologie des deux antidiabétiques oraux jusqu'au maximum

ou le passage à une trithérapie orale, si possible en combinant des molécules avec effets complémentaires et, si possible, synergiques; 2) l'ajout d'un médicament incrétinomimétique injectable (exénatide, liraglutide); et 3) le passage à l'insuline, selon un schéma à décider avec le patient. Chaque stratégie a ses avantages et ses inconvénients et la meilleure approche doit être choisie en fonction des caractéristiques cliniques, biologiques et socio-familiales du patient DT2 à traiter. Cette vignette clinique thérapeutique analyse le problème en donnant les arguments pro-contra susceptibles d'aider le clinicien dans une décision qui est parfois délicate et qui représente souvent pour le patient un cap difficile à franchir, en particulier lorsqu'il est fait appel à un médicament injectable (insuline ou incrétinomimétique). Le bon choix, dûment justifié et expliqué au patient, associé à une bonne éducation pratique, facilite la mise en œuvre avec succès de cette intensification thérapeutique, en ce compris lorsqu'il s'agit de débiter une insulinothérapie. Il est possible que, dans l'avenir, le recours à une chirurgie dite métabolique pourra être également proposé chez le patient DT2, même en l'absence d'obésité majeure, ainsi que nous l'avons discuté dans un autre article paru dans ce même numéro (39).

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— New therapeutic approaches in type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2008, **63**, 402-407.
2. Home P, Mant J, Diaz J, Turner C; Guideline Development Group.— Management of type 2 diabetes : summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2008, **336**, 1306-1308.
3. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al.— Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus : an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*, 2009, **15**, 540-559.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2009, **52**, 17-30.
5. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Oral antidiabetic drugs : a guide to selection. *Drugs*, 1998, **55**, 225-236.
6. Scheen AJ.— Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 216-219.
7. Philips JC, Scheen AJ.— Inertie clinique dans la prise en charge du patient diabétique de type 2: quelles solutions proposer ? *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 318-325.
8. Scheen AJ, Bruwier G, Schmitt H, au nom des membres de l'étude clinique DREAM.— Optimisation de la prise en charge du patient diabétique de type 2 : résultats de l'étude «DREAM» en médecine générale. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 139-146.

9. Paquot N.— Effets néfastes du défaut d'observance hygiéno-diététique et médicamenteuse chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 326-331.
10. De Flines J, Radermecker RP, Jandrain B, Scheen AJ.— La vignette thérapeutique de l'étudiant. Optimisation du traitement pharmacologique chez un patient avec diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 103-109.
11. Scheen AJ, Paquot N.— Quelle combinaison d'antidiabétiques oraux pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient de type 2 insuffisamment équilibré sous metformine ? *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 3, 170-175.
12. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al.— The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes : a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, **26**, 239-244.
13. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al.— Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics : what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, **95**, 1566-1574.
14. Scheen AJ.— Vers une trithérapie orale dans le traitement pharmacologique du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 414-418.
15. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Exenatide (Byetta®), incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 158-165.
16. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Liraglutide (Victoza®) : analogue du glucagon-like peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 464-470.
17. Philips JC, Scheen AJ.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 419-423.
18. Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
19. Papa G, Fedele V, Chiavetta A, et al.— Therapeutic options for elderly diabetic subjects : open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. *Acta Diabetol*, 2008, **45**, 53-59.
20. Scheen AJ, Tan MH, Betteridge DJ, et al.— Long-term glycaemic control with metformin-sulphonylurea-pioglitazone triple therapy in PROactive (PROactive 17). *Diabet Med*, 2009, **26**, 1033-1039.
21. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al.— Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*, 2007, **9**, 733-745.
22. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA.— Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol*, 2008, **158**, 773-784.
23. De Block C, Paquot N, Daoudi N, et al.— Amélioration du contrôle glycémique et perte de poids sous exénatide chez des patients diabétiques de type 2 : résultats d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique belge. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 488-495.
24. Nicolucci A, Rossi MC.— Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed*, 2008, **79**, 184-191.
25. van Avendonk MJ, Rutten GE.— Insulin therapy in type 2 diabetes : what is the evidence ? *Diabetes Obes Metab*, 2009, **11**, 415-432.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
27. Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique chez le patient diabétique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
28. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-518.
29. Blevins T.— Therapeutic options to provide glycemic control and weight loss for patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med*, 2010, **122**, 172-183.
30. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Insuline glargine et cancer: une tempête dans un verre d'eau ? *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 440-445.
31. Beck E, Scheen AJ.— Activité anticancéreuse de la metformine : nouvelles perspectives pour une vieille molécule. *Rev Med Suisse*, 2010, **6**, 1601-1607.
32. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al.— Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 1736-1747.
33. Halbron M, Jacqueminet S, Sachon C, et al.— Insulin therapy for type 2 diabetes : premixed or basal-prandial? *Diabetes Metab*, 2007, **33**, 316-320.
34. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH.— Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes : an evidence-based comparison. *Clin Ther*, 2007, **29**, 1254-1270.
35. Fonseca V, Davidson J, Home P, et al.— Starting insulin therapy with basal insulin analog or premix insulin analog in T2DM : a pooled analysis of treat-to-target trials. *Curr Med Res Opin*, 2010, **26**, 1621-1628.
36. White RD.— The treat-to-target A1C approach to control type 2 diabetes and prevent complications. *Adv Ther*, 2007, **24**, 545-559.
37. Davies M, Storms F, Shutler S, et al.— Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 1282-1288.
38. Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, et al.— Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia*, 2010, **53**, 1258-1269.
39. Scheen AJ, De Flines J, Rorive M, et al.— La chirurgie métabolique, vers une (r)évolution de la chirurgie bariatrique ? *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 183-190.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : andre.scheen@chu.ulg.ac.be