

RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE

Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient

A.J. SCHEEN (1), CH. MATHIEU (2)

RÉSUMÉ : Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 s'est considérablement complexifié au cours des dernières années et les objectifs se sont diversifiés et, globalement, sont devenus plus stricts. La cible glycémique (hémoglobine glyquée ou HbA_{1c}) et les médicaments à utiliser pour l'atteindre doivent être choisis en fonction des caractéristiques individuelles du patient et, si possible, en concertation avec lui. Les principaux critères à prendre en compte sont l'efficacité anti-hyperglycémique, le risque hypoglycémique, l'effet sur le poids corporel, les manifestations indésirables et les coûts. Nous résumons ici la stratégie proposée dans le «position statement» publié en 2012, conjointement par l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), en insistant plus particulièrement sur les aspects pratiques à l'intention du clinicien.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Hyperglycémie - Médecine personnalisée - Recommandations - Traitement*

MANAGEMENT OF HYPERGLYCAEMIA IN TYPE 2 DIABETES : A PATIENT-CENTERED APPROACH

SUMMARY : The pharmacological therapy of type 2 diabetes has become increasingly complex and the goals are now more diverse and, in general, more stringent. The glycaemic target (glycated haemoglobin or HbA_{1c}) and the medications to be prescribed to reach it should be selected according to the individual characteristics of the patient and, if possible, in agreement with him/her. The most relevant criteria to be taken into account are the glucose-lowering efficacy, the risk of hypoglycaemia, the effect on body weight, the side effects and the costs. We summarize here the strategy proposed in the joint «position statement» published in 2012 by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). We will more particularly focus our attention on the practical aspects useful for the clinician.

KEYWORDS : *Guidelines - Hyperglycaemia - Personalized medicine - Therapy - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Le traitement du diabète de type 2 (DT2) s'est considérablement complexifié ces dernières années et a soulevé de nombreuses controverses en termes de rapport efficacité/sécurité. Pendant plusieurs décennies, le traitement oral du DT2 a compris uniquement deux options pharmacologiques, les sulfonylurées (sulfamides hypoglycémisants) et les biguanides (metformine). Ces deux approches complémentaires ciblent deux des principales anomalies inhérentes à la physiopathologie du DT2, le déficit insulinosécrétoire, d'une part, l'insulinorésistance, d'autre part, (1). Puis sont venus s'ajouter les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose), les glinides (répaglinide) et les thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone). Même si ces médicaments n'ont jamais supplanté la metformine et les sulfamides, leur mise à disposition du clinicien a entraîné un premier palier supplémentaire de complexité dans le traitement du DT2 (2). Plus récemment, on a vu émerger les médicaments à effet incrétine. Cette famille comprend les inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) qui dégrade le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (gliptines, en

administration orale) et les analogues du GLP-1, administrés en injection sous-cutanée (3). Avec l'arrivée de ces nouvelles molécules, le traitement du DT2 est devenu de plus en plus complexe, ce qui peut rendre perplexe le clinicien face aux nombreux choix thérapeutiques et combinaisons qui lui sont proposés, d'autant plus que certaines controverses sont apparues au cours des dernières années. Pour aider le clinicien dans sa réflexion, l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) ont publié, conjointement, des recommandations pour le traitement de l'hyperglycémie du patient DT2 en 2006 (4), avec une première mise à jour faite en 2009 (5). Ces recommandations ont été critiquées car elles semblaient être davantage fondées sur des opinions d'experts que sur de réelles données probantes en accord avec la médecine factuelle (6). Elles ont été actualisées récemment dans un «position statement» qui a été publié au printemps 2012, conjointement dans les deux grandes revues américaine - Diabetes Care (7) - et européenne - Diabetologia (8) -. Cet article de référence, moins dirigiste, privilégie l'approche centrée sur le patient et analyse, de façon plus précise, les avantages et inconvénients des différentes options thérapeutiques. Au vu de son importance pour le clinicien, il a été traduit *in extenso* en langue française par la Société Francophone du Diabète qui partage cette prise de position (9).

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

(2) Professeur extra-ordinaire, Katholieke Universiteit Leuven, Chef de Service d'Endocrinologie, UZ Gasthuisberg, Leuven.

Le but de cet article n'est pas de dupliquer ce document exhaustif auquel nous référons le lecteur intéressé (9), mais bien de présenter, de façon résumée, les principales nouveautés dans la prise en charge de l'hyperglycémie du patient DT2, telles que développées dans ce «position statement» de l'ADA et de l'EASD (7, 8). Nous insisterons plus particulièrement sur les implications pour la pratique clinique, tant pour la première ligne que pour la seconde ligne de soins, tout en se référant à la situation propre à la Belgique.

UNE APPROCHE CENTRÉE SUR LE PATIENT

Une des avancées principales de ce «position statement» réside dans le fait que la décision thérapeutique, en ce compris les objectifs à atteindre et les choix médicamenteux, doit être centrée sur le patient DT2 et, dans toute la mesure du possible, prise en concertation entre soignants et soignés (7, 8).

LE RÔLE DU PATIENT

L'approche thérapeutique centrée sur le patient est définie comme «une démarche destinée à apporter un soin qui soit respectueux du patient, adapté aux préférences individuelles de celui-ci, à ses besoins et ses valeurs, et qui fasse en sorte que les valeurs du patient guident l'ensemble des décisions cliniques» (7, 8). Ce

principe est particulièrement important dans une maladie chronique comme le DT2. Dans une démarche de prise de décision partagée, clinicien et patient agissent comme partenaires, en échangeant mutuellement des informations et discutant les choix pour aboutir à un consensus sur les modalités d'action thérapeutique. Impliquer les patients dans les décisions concernant leur santé peut certainement contribuer à accroître leur adhésion aux différentes thérapies proposées (10).

INDIVIDUALISATION DES CIBLES GLYCÉMIQUES

Un meilleur contrôle glycémique permet de réduire la survenue des complications diabétiques. Il convient donc de mettre en œuvre des stratégies pour abaisser le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et ce, tôt dans le décours de la maladie, de façon sûre (en évitant les hypoglycémies) et aussi rigoureusement que possible (11). D'une façon générale, la valeur cible d'HbA_{1c} est < 7%, comme déjà proposé antérieurement (4, 5). La nouveauté est qu'il est maintenant affirmé, de façon tout à fait explicite, que cet objectif est sujet à ajustement en fonction des caractéristiques du patient (7, 8) (fig. 1). Chez le patient avec une faible durée connue de diabète, une longue espérance de vie, une absence de complications cardio-vasculaires, un objectif plus strict (par exemple HbA_{1c} 6-6,5%) peut être fixé, à condition qu'il

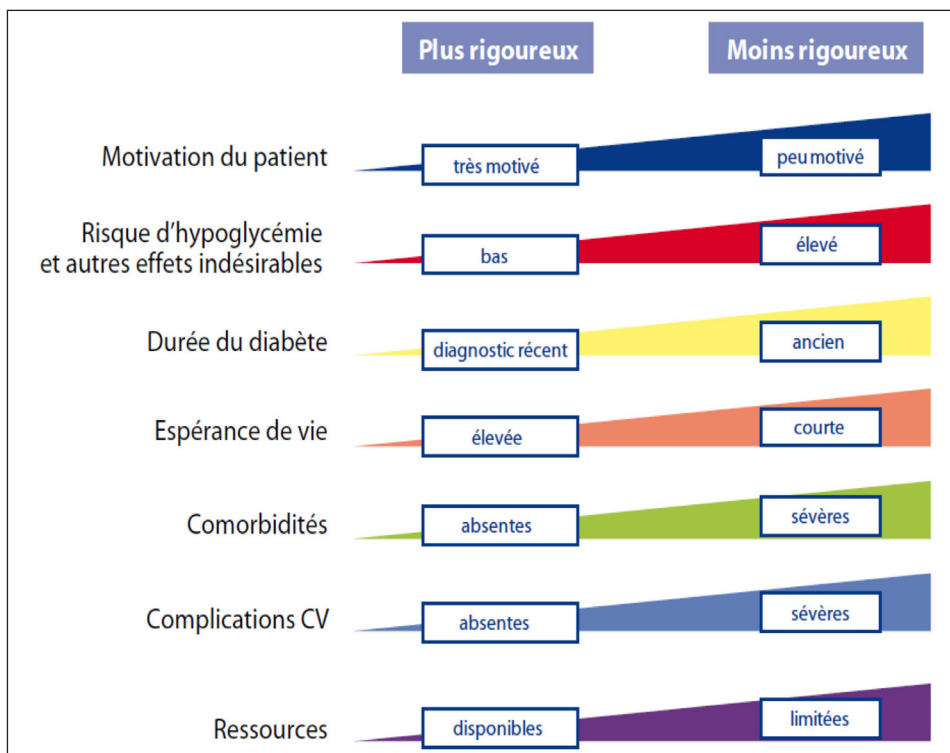


Figure 1. Illustration des éléments de décision amenant à viser une qualité d'équilibration glycémique (niveau d'HbA_{1c} cible) en fonction de quelques caractéristiques clé du patient diabétique de type 2 (adaptation en langue française reprise de la référence 9).
CV : cardio-vasculaire.

puisse être atteint sans hypoglycémie. *A contrario*, chez le patient avec antécédents d'hypoglycémie sévère, une espérance de vie limitée, des complications avancées, la présence de comorbidités importantes ou encore chez qui il est difficile d'atteindre l'objectif malgré une intensification thérapeutique, une cible d'HbA_{1c} plus élevée (par exemple, 7,5-8,0%, ou même légèrement supérieure) semble plus appropriée. L'individualisation des cibles apparaît donc de plus en plus essentielle et doit être discutée avec le patient de façon à pouvoir compter sur son implication active, ce qui devrait favoriser l'observance thérapeutique (10).

IMPORTANCE DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Il ne fait aucun doute que le régime alimentaire et la pratique régulière d'une activité physique adaptée occupent une place centrale dans la prise en charge du DT2. L'implication du patient est évidemment essentielle et son adhésion capitale. Chaque patient doit bénéficier d'une éducation standardisée dans ce sens, mais aussi recevoir des conseils personnalisés. Dans les recommandations de 2006 (4) et 2009 (5), il était proposé d'associer d'emblée la metformine aux mesures hygiéno-diététiques chez tout patient DT2 nouvellement diagnostiqué. Dans le «position statement» de 2012 (7, 8), l'option de débiter d'abord par les mesures hygiéno-diététiques pendant 3 à 6 mois avant d'éventuellement associer la metformine est offerte au couple soignant-soigné, en particulier si le taux d'HbA_{1c} n'est pas trop éloigné de la cible individuelle retenue pour le patient. Cette stratégie devrait permettre de démontrer au patient toute l'importance de ces mesures non pharmacologiques sur le contrôle de l'hyperglycémie (et de certains autres facteurs de risque) et donc de le motiver à adhérer aux mesures hygiéno-diététiques au long cours (10). En cas de non-atteinte des cibles, l'adjonction de médicaments est nécessaire, en évitant l'inertie thérapeutique (12).

LES MÉDICAMENTS ANTI-HYPERGLYCÉMIANTS

La physiopathologie du DT2 est particulièrement complexe et aucun médicament anti-hyperglycémiant n'est capable, à lui seul, de cibler toutes les anomalies présentes, ce qui oblige souvent à recourir à des associations thérapeutiques (1).

LES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

Les médicaments anti-hyperglycémiant oraux ont pour but de stimuler la sécrétion d'insuline (sulfamides, glinides), de diminuer la production hépatique de glucose (metformine), de ralentir l'absorption intestinale des glucides (acarbose) ou encore d'améliorer la sensibilité à l'insuline (glitazones) (1, 2). Les avantages et inconvénients de ces différents antidiabétiques oraux sont bien connus et sont rappelés, de façon résumée, dans le «position statement» (7, 8). Les nouveaux médicaments «incrétinopotentiateurs» (gliptines), par leur inhibition sélective de la DPP-4 et en augmentant les taux de GLP-1, agissent conjointement en stimulant la sécrétion d'insuline et en inhibant la sécrétion de glucagon, de façon glucodépendante (3). Contrairement aux sulfamides, ils ne provoquent pas d'hypoglycémies ni de prise de poids et ne nécessitent pas de titration posologique; par contre, les gliptines sont plus onéreuses.

LES MÉDICAMENTS INJECTABLES

L'insuline a été longtemps le seul médicament antidiabétique utilisé en injection, généralement par voie sous-cutanée. Actuellement le clinicien dispose soit d'insuline humaine (dont la durée d'action a été modifiée, notamment par l'adjonction de protamine), soit d'analogues de l'insuline de durée d'action variable, ultra-rapide (insuline prandiale) ou lente (insuline basale). Les analogues de l'insuline ultra-rapide maîtrisent mieux l'hyperglycémie post-prandiale et occasionnent moins d'hypoglycémies à distance du repas. Les analogues d'insuline à action basale sont associés à un moindre risque d'hypoglycémie, en particulier nocturne, et leur emploi facilite la titration posologique pour contrôler la glycémie à jeun (13). L'insuline est également commercialisée sous forme de préparations prémélangées (prémixées) contenant des proportions variables d'insuline à action rapide et lente. Dès lors, l'insulinothérapie peut faire appel à divers schémas d'administration (insuline basale, schéma basal-plus, schéma basal-bolus, insulines prémixées en 2 ou 3 injections quotidiennes). Le traitement par insuline requiert un ajustement posologique qui doit se baser sur la réalisation d'une autosurveillance glycémique rigoureuse, de façon à atteindre les objectifs d'HbA_{1c} sans exposer le patient à un risque excessif d'hypoglycémie (13).

Une alternative existe depuis peu avec l'administration sous-cutanée d'agonistes des récepteurs du GLP-1 de durée d'action variable

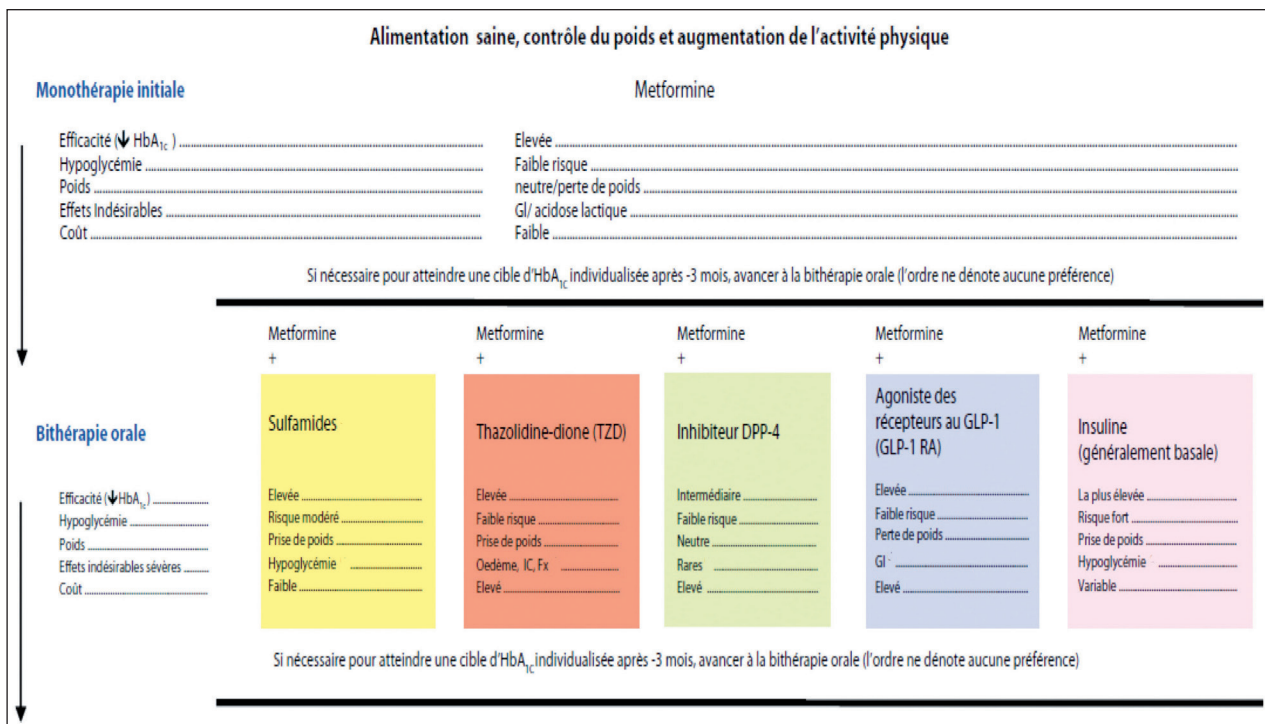


Figure 2. Recommandations générales de prise en charge de l'hyperglycémie du patient DT2 après échec d'une monothérapie par metformine (adaptation en langue française reprise de la référence 9).
GI : gastro-intestinaux. DPP4 : dipeptidyl peptidase-4

(exénatide, liraglutide). Ces agents «incrétinomimétiques» augmentent la sécrétion d'insuline, inhibent la sécrétion de glucagon et exercent un effet anorexigène par une action centrale (hypothalamus) et périphérique (ralentissement de la vidange gastrique). Grâce à ces différentes actions, ils améliorent le contrôle glycémique sans provoquer d'hypoglycémies et tout en induisant une certaine perte pondérale (3). Ils pourraient également exercer une certaine protection de la cellule B et des effets favorables cardio-vasculaires. Ils ont le désavantage d'être plus coûteux.

LES CHOIX THÉRAPEUTIQUES EN FONCTION DES BÉNÉFICES/RISQUES

Le choix du traitement anti-hyperglycémiant doit se faire, en concertation avec le patient, en prenant en compte différents paramètres, comme l'efficacité (évaluée par la capacité à diminuer le taux d'HbA_{1c}), la sécurité (notamment en termes de risque hypoglycémique), l'effet sur le poids corporel, la tolérance (risque de manifestations indésirables), la facilité d'administration et le coût (7, 8) (fig. 2).

LA METFORMINE COMME PREMIER CHOIX PHARMACOLOGIQUE

Sauf s'il existe une contre-indication ou si le biguanide ne peut être toléré sur le plan digestif (dyspepsie, diarrhée), la metformine est considérée comme le premier choix pharmacologique, en combinaison avec les mesures hygiéno-diététiques. Ce médicament est connu et utilisé depuis plus d'un demi-siècle, il réduit la glycémie sans entraîner d'hypoglycémie et sans faire prendre du poids, il a démontré sa capacité à réduire le risque cardio-vasculaire du patient DT2 (notamment dans l'étude «United Kingdom Prospective Study») et il est peu onéreux. Pour améliorer la tolérance digestive, une titration posologique progressive est recommandée. L'insuffisance rénale représente une contre-indication classique et la metformine doit, selon la notice officielle, être évitée si la filtration glomérulaire est inférieure à 60 ml/min. Le «position statement» 2012 admet, cependant, qu'une utilisation prudente de la metformine, en réduisant la posologie journalière et en surveillant régulièrement la fonction rénale, est acceptable jusqu'à une filtration glomérulaire de 30 ml/min (7, 8). La position privilégiée de la metformine chez des patients

DT2 nouvellement diagnostiqués a déjà été discutée dans une vignette clinique (14).

En cas de contre-indication ou de non-tolérance à la metformine, un autre traitement hypoglycémiant doit être proposé. Enfin, si le taux initial d'HbA_{1c} est > 9%, il est peu probable que la metformine seule puisse baisser la valeur sous la cible prédéfinie pour le patient et une bithérapie peut être utilisée d'emblée.

QUEL TRAITEMENT EN COMBINAISON À LA METFORMINE ?

En cas d'échec d'une monothérapie par metformine, il est recommandé d'associer à ce médicament un autre traitement anti-hyperglycémiant complémentaire. Le «position statement» de l'ADA-EASD propose cinq choix possibles : un sulfamide (sulfonylurée), une thiazolidinedione (en l'occurrence la pioglitazone, la seule glitazone encore disponible depuis le retrait de la rosiglitazone), un inhibiteur de la DPP-4 (gliptine), un agoniste des récepteurs du GLP-1 (exénatide, liraglutide) ou une insulinothérapie (généralement en commençant par une insuline basale) (7, 8). Le choix doit se faire en concertation avec le patient en prenant en compte les divers paramètres sus-mentionnés. Tous les traitements ont démontré une remarquable efficacité en combinaison avec la metformine. Selon le «position statement», l'efficacité la plus importante concerne l'insuline (dont la posologie peut être titrée pour obtenir la cible désirée) et une efficacité qualifiée d'intermédiaire est attribuée aux gliptines (par comparaison à une efficacité qualifiée de haute pour le sulfamide, la glitazone et l'agoniste des récepteurs du GLP-1). La différence d'efficacité entre sulfamide et gliptine mentionnée dans le «position statement» 2012 a cependant fait l'objet d'une controverse (15).

Des éléments susceptibles d'orienter le choix du clinicien ont été proposés (7, 8). Si l'objectif principal est d'éviter l'hypoglycémie, le choix doit se porter sur la pioglitazone, une gliptine 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 soit une gliptine (neutre sur le plan pondéral), soit un agoniste des récepteurs du GLP-1 (la seule approche capable de favoriser un certain amaigrissement); les trois autres traitements pharmacologiques contribuent, en effet, à faire prendre du poids. 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). Le choix thérapeutique après échec d'une monothérapie par metformine a déjà été discuté dans une vignette clinique de la revue (16).

QUEL TRAITEMENT APRÈS ÉCHEC D'UNE BITHÉRAPIE ?

En cas d'échec d'une bithérapie, l'intensification du traitement doit s'envisager et ses modalités dépendent, bien évidemment, de la bithérapie qui avait été initiée au préalable. Une trithérapie orale peut s'envisager avec, en théorie, diverses combinaisons possibles (7, 8) (fig. 3). Aucune d'entre elles n'a véritablement démontré sa supériorité par rapport à une autre, que ce soit en termes de réduction d'HbA_{1c} et, encore moins, en termes d'événements cliniques. L'autre possibilité est de passer à une thérapie injectable, soit un agoniste des récepteurs au GLP-1, soit une insulinothérapie. Le choix entre un incrétinomimétique et une insuline a été évalué dans divers essais cliniques comparatifs directs (17). Les avantages et inconvénients doivent être soupesés par le clinicien prescripteur avant de proposer le meilleur traitement possible, personnalisé en fonction des principaux objectifs à atteindre mais aussi des préférences du patient. Les diverses options possibles après échec d'une bithérapie orale ont été discutées précédemment en s'inspirant d'un cas clinique (18).

COMMENT PASSER À L'INSULINE ?

Le «position statement» propose de privilégier l'administration d'une insuline basale, tout en poursuivant un (la metformine) ou deux (généralement metformine + sulfamides, compte tenu des études disponibles en ce moment) antidiabétiques oraux (7, 8). La dose d'insuline basale doit être titrée progressivement pour contrôler la glycémie à jeun de telle sorte que l'insulinothérapie doit être couplée à une autosurveillance glycémique. En cas d'échec d'un traitement par une injection d'insuline basale, le choix peut se porter soit sur un schéma dit basal-plus (comportant une injection d'une insuline à action rapide avant le repas le plus hyperglycémiant), soit sur un schéma recourant à deux injections par jour (généralement avant le repas du matin et du soir) d'une insuline prémélangée (contenant une proportion variable d'insuline rapide) (fig. 4). Les études manquent pour décider le schéma le plus efficace et le plus sûr de telle sorte que le choix doit se faire en concertation avec le

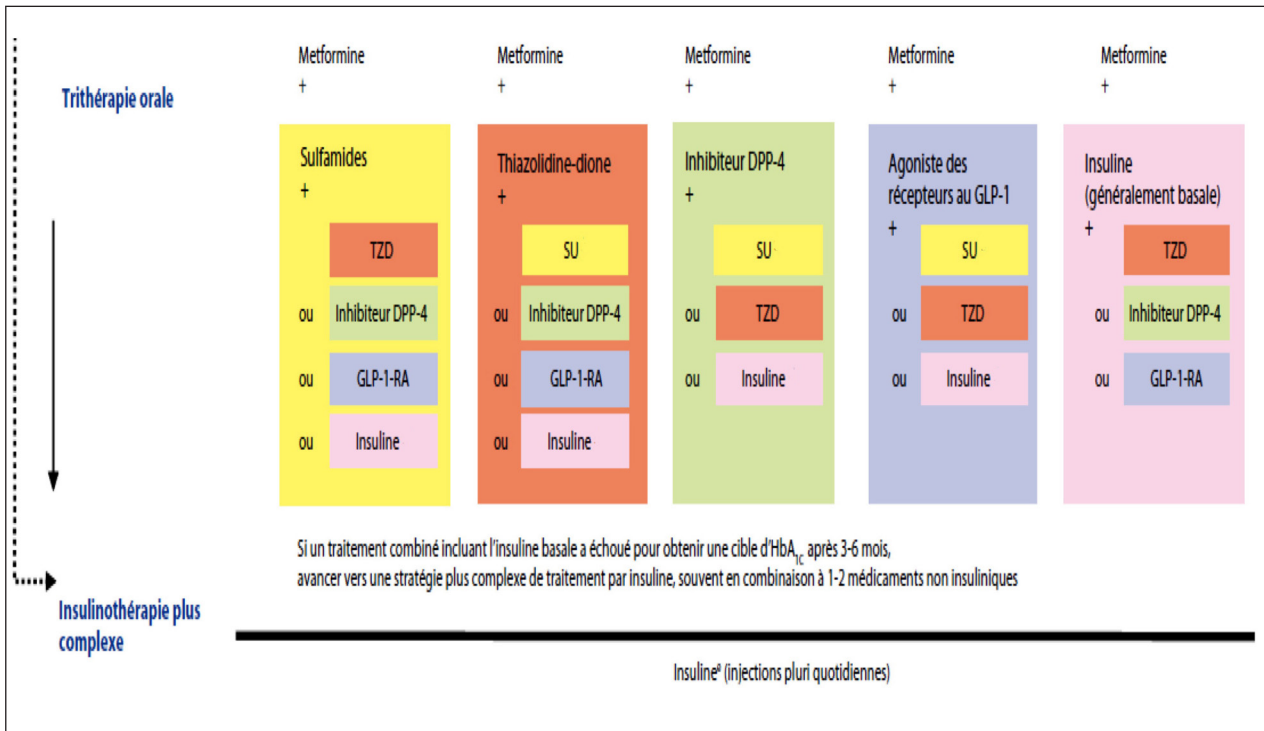


Figure 3. Recommandations générales de prise en charge de l'hyperglycémie du patient DT2 après échec d'une bithérapie (adaptation en langue française reprise de la référence 9).
 SU : sulfamide. TZD : thiazolidinedione. DPP4 : dipeptidyl peptidase-4. GLP-1 : glucagon-like peptide-1. GLP-1 RA : agoniste des récepteurs du GLP-1.

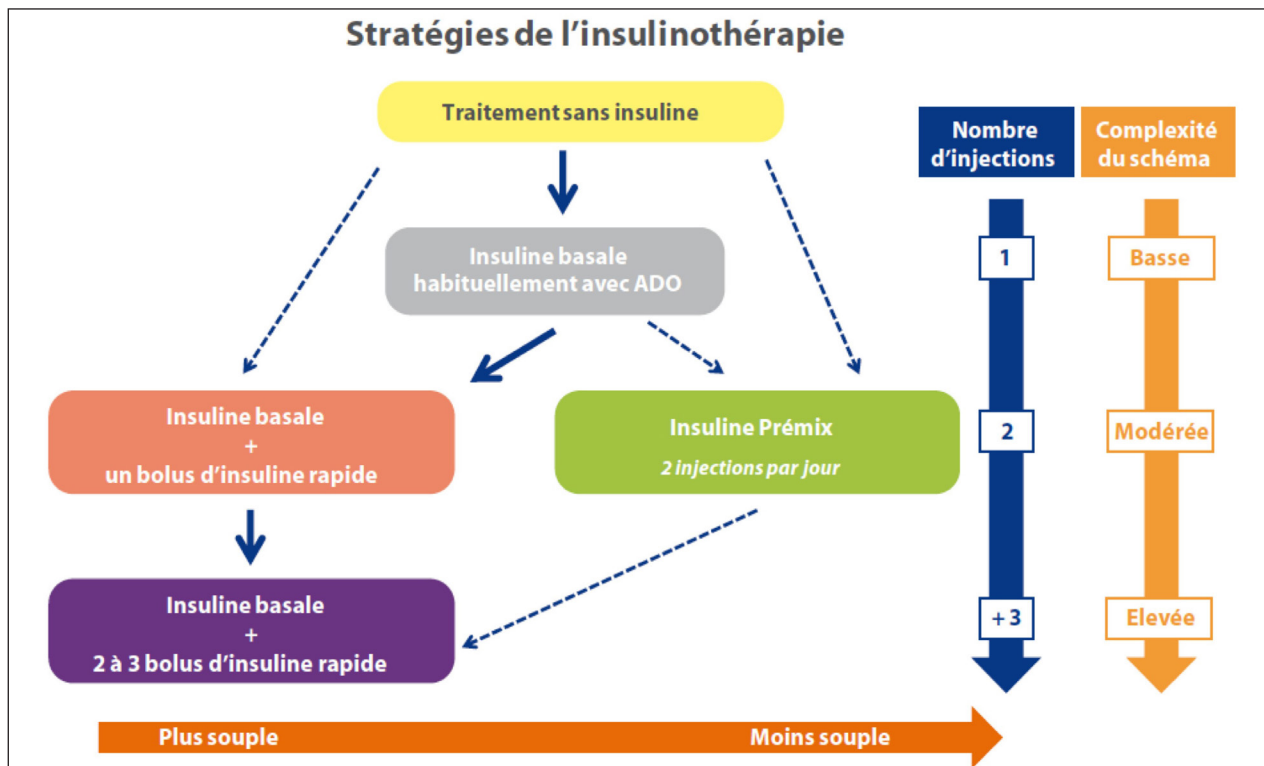


Figure 4. Stratégies de passage à l'insuline chez le patient diabétique de type 2 (adaptation en langue française reprise de la référence 9).
 ADO : Antidiabétiques oraux.

patient. Le schéma basal-plus peut évoluer vers le schéma basal-bolus (une injection d'insuline rapide avant chaque repas), comme pratiqué dans le traitement du diabète de type 1, au cas où cette intensification devient nécessaire. Le schéma avec deux injections d'insuline prémélangée peut progresser jusqu'à 3 injections par jour, une avant chaque repas.

LES SITUATIONS PARTICULIÈRES

Le «position statement» de l'ADA-EASD termine son analyse en considérant quelques situations particulières susceptibles d'influencer à la fois les objectifs thérapeutiques et le choix des approches pharmacologiques (7, 8).

PARTICULARITÉS DÉMOGRAPHIQUES

Age

Le patient âgé est caractérisé par une espérance de vie plus limitée et, en général, par une certaine fragilité, en particulier s'il existe des comorbidités ou des comédications. Chez ces patients, la cible d'HbA_{1c} doit être revue à la hausse et le choix des traitements doit privilégier la sécurité (par exemple, éviter les hypoglycémies) davantage encore que l'efficacité.

Poids corporel

La plupart (environ 80%) des patients DT2 sont en surpoids ou obèses. Cette adiposité est associée à une insulino-résistance accrue qui peut bénéficier d'une approche pharmacologique spécifique. En cas d'obésité sévère (indice de masse corporelle > 35 kg/m²), la chirurgie bariatrique peut être envisagée, après une évaluation multidisciplinaire soignée (19). En l'absence d'excès de poids, le diagnostic de DT2 doit être remis en question, avec comme alternative un diabète de type LADA («Latent Autoimmune Diabetes in Adults») qui évoluera plus rapidement vers une insulino-résistance.

Ethnie/génétique

Il peut exister des différences ethniques en ce qui concerne la prévalence du DT2. Par ailleurs, ces différences reflètent une physiopathologie partiellement différente, par exemple impliquant une contribution plus importante du déficit insulinosécrétoire de la cellule B. Ces caractéristiques peuvent influencer les choix thérapeutiques avec, dans ce cas, un recours plus précoce à l'insuline.

COMORBIDITÉS

Insuffisance coronaire

Chez les patients diabétiques avec insuffisance coronaire, il convient d'éviter les hypoglycémies, dans toute la mesure du possible. Les sulfamides doivent donc être utilisés avec prudence, d'autant plus qu'il persiste un doute quant à un possible effet délétère de cette classe de médicament en cas d'ischémie myocardique. La metformine pourrait exercer des effets cardioprotecteurs et peut être utilisée chez le patient coronarien stable s'il n'y a pas d'autres contre-indications. La pioglitazone a montré, dans une étude, une propension à réduire les événements cardio-vasculaires majeurs, notamment coronariens, et peut être administrée chez les patients DT2 avec insuffisance coronaire sauf s'il existe une insuffisance cardiaque. Des études préliminaires suggèrent que les médicaments à effet incrétine pourraient exercer une protection cardio-vasculaire; ces effets sont actuellement en cours d'évaluation dans de grands essais cliniques prospectifs (20).

Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est une complication fréquemment observée dans la population diabétique, qu'il existe ou non une ischémie myocardique sous-jacente. La metformine, jadis contre-indiquée, peut être utilisée si la dysfonction ventriculaire gauche n'est pas trop sévère, si la situation est stable et s'il n'existe pas d'insuffisance rénale associée. Par contre, les glitazones sont contre-indiquées en présence d'une insuffisance cardiaque.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est fréquemment observée, avec environ 20-30% des patients DT2 ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) < 60 ml/min. Les patients avec insuffisance rénale sont plus à risque d'hypoglycémies et la posologie de la plupart des médicaments anti-hyperglycémifiants doit être réduite en fonction de la diminution de la filtration glomérulaire (21). C'est le cas de la metformine, des sulfamides, des inhibiteurs de la DPP-4 (sauf la linagliptine) et de l'insuline. La pioglitazone n'est pas éliminée par voie rénale, mais voit son utilisation limitée par un risque accru de rétention hydro-sodée. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont actuellement contre-indiqués si la GFR est < 30 ml/min.

Comme déjà mentionné, la metformine est classiquement contre-indiquée en cas d'insuffi-

sance rénale, théoriquement si la eGFR est < 60 ml/min. Diverses études ont cependant montré une utilisation sûre de la metformine chez les patients avec une eGFR entre 30 et 60 ml/min, avec mise en évidence de certains bénéfices cliniques (21). Selon le «position statement», la metformine peut être raisonnablement utilisée jusqu'à une eGFR de 30 ml/min, mais en réduisant la dose de moitié si la eGFR est < 45 ml/min et en contrôlant régulièrement la fonction rénale (7, 8).

Insuffisance hépatique

Les médicaments anti-hyperglycémiant peuvent être utilisés avec prudence en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée et sont contre-indiqués en cas d'atteinte sévère. Les agents ciblant le GLP-1 sont contre-indiqués si l'insuffisance hépatique est associée à une atteinte pancréatique. La pioglitazone est le seul antidiabétique oral à avoir prouvé sa capacité de réduire la stéatose hépatique. Il n'y a pas de restriction à l'utilisation de l'insuline chez les patients avec insuffisance hépatique, quelle que soit la sévérité.

RISQUE HYPOGLYCÉMIQUE

Le risque hypoglycémique chez le patient DT2 est nettement moins élevé que chez le patient diabétique de type 1. Néanmoins, plusieurs études récentes ont montré que les traitements anti-hyperglycémiant pouvaient entraîner des hypoglycémies sévères et que ces dernières étaient associées à une augmentation de la mortalité, en particulier de la mortalité cardio-vasculaire. Chez les patients à haut risque d'hypoglycémie, les cibles glycémiques doivent être moins strictes et les médicaments dépourvus de risque hypoglycémique doivent être préférés alors que ceux exposant au risque le plus élevé (sulfamides, en particulier de longue durée d'action; schémas d'insulinothérapie mal adaptés) doivent être évités.

APPLICATION À LA SITUATION BELGE

Les propositions faites dans le «position statement» ADA-EASD (7, 8) ne peuvent être transposées telles quelles en Belgique actuellement, en raison de critères de remboursement spécifiques pour certaines classes de médicaments anti-hyperglycémiant. Ainsi, le schéma le plus fréquemment utilisé, ne nécessitant aucun critère de remboursement particulier, consiste à débiter le traitement par la metformine puis ajouter un sulfamide (meilleur marché) ou un inhibiteur de la DPP-4 (gliptine). En

cas de taux d'HbA_{1c} très élevé, il peut être envisagé d'initier d'emblée une insulinothérapie. Si tel est le cas, un patient DT2 peut actuellement accéder à l'éducation et au matériel d'auto-surveillance glycémique, soit via le système des «Trajets de Soins», soit via le système de la «Convention Autogestion du Diabète», selon le schéma d'insulinothérapie choisi. En Belgique, le choix de l'insuline basale doit d'abord passer par une insuline humaine NPH (moins coûteuse) et ce n'est qu'en cas de contrôle insuffisant (HbA_{1c} > 7,5%) ou de survenue d'une hypoglycémie sévère (généralement nocturne) qu'il est permis de recourir à l'insuline glargine (l'insuline détémir n'est pas remboursée chez le patient DT2 en Belgique). En cas de contre-indication à la metformine, on peut recourir, depuis peu, à un inhibiteur de la DPP-4, malgré un coût plus élevé, avec des critères de remboursement spécifiques. Il est également possible de combiner un sulfamide et une gliptine ou une triple thérapie associant la metformine, un sulfamide et un inhibiteur de la DPP-4 (dans notre pays, la pioglitazone ne peut être remboursée en triple thérapie ni en combinaison avec une gliptine). L'introduction d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 ne peut être considérée en Belgique que si le patient DT2 n'atteint pas un contrôle glycémique suffisant (HbA_{1c} restant > 7,5%) sous une combinaison metformine plus sulfamide. Cette contrainte, imposant le maintien d'un sulfamide (avec un plus haut risque d'hypoglycémie), est contraire à ce qui est proposé dans la littérature internationale (dont le «position statement» ADA-EASD) (7, 8). Enfin, certaines combinaisons proposées dans l'arbre décisionnel ne sont pas encore remboursées en Belgique, comme la combinaison d'une insulinothérapie avec un inhibiteur de la DPP-4 ou encore avec un agoniste des récepteurs du GLP-1. Comme les conditions de remboursement évoluent constamment, nous conseillons au lecteur intéressé de consulter le site web de l'Institut National de l'Assurance Maladie Invalidité (INAMI) (www.inami.fgov.be).

CONCLUSION

Le traitement du DT2 devient de plus en plus complexe. Il s'agit d'une pathologie très hétérogène touchant des patients présentant des profils individuels diversifiés. Dès lors, les objectifs glycémiques et les solutions thérapeutiques doivent être choisis en fonction des caractéristiques de chaque patient DT2 et, dans toute la mesure du possible, en concertation avec lui pour obtenir un maximum d'adhésion.

Une approche multifactorielle visant à réduire tous les facteurs de risque cardio-vasculaire est un objectif majeur chez tout patient DT2. Force est de reconnaître que si les choix médicamenteux se multiplient pour contrôler l'hyperglycémie, les preuves démontrant la supériorité d'un traitement par rapport à un autre font encore très souvent défaut. Il est également important de mieux étudier la durabilité de l'effet anti-hyperglycémiant observé initialement. Dès lors, des essais cliniques contrôlés sont nécessaires pour renforcer la médecine factuelle dans le domaine du DT2 et un certain nombre sont actuellement en cours, avec comme critère d'évaluation principalement la survenue d'événements cardio-vasculaires (20). Cependant, il sera impossible d'étudier, dans des essais de comparaison directe, toutes les combinaisons ou permutations thérapeutiques possibles si bien que le jugement informé du clinicien et l'expertise d'un praticien expérimenté s'avèreront toujours indispensables.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la Société Francophone du Diabète (SFD) (www.sfdiabete.org) de les avoir autorisés à reproduire les figures traduites en langue française du «position statement» ADA-EASD 2012.

BIBLIOGRAPHIE

- DeFronzo RA.— Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009, **58**, 773-795.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2: entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62** (N° spécial), 40-46.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Les incrétonimimétiques et incrétinopotentiators dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1884, 1886-1888.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— 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*, 2006, **49**, 1711-1721.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: 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.
- 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.
- 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**, 1364-1379.
- 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**, 1577-1596.
- Société Francophone du Diabète.— Prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. Prise de position de l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD). Une prise de position partagée par la Société Francophone du Diabète (SFD). «www.sfdiabete.org», 2012.
- Paquot N.— Effets néfastes du défaut d'observance hygiéno-diététique et médicamenteuse chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 326-331.
- Benhalima K, Standl E, Mathieu C.— The importance of glycemic control: how low should we go with HbA_{1c}? Start early, go safe, go low. *J Diabetes Complications*, 2011, **25**, 202-207.
- 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.
- Mathieu C, Robbrecht S.— Reaching glycaemic targets while minimizing hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **10** (Suppl 2), 14-23.
- De Flines J, Radermecker RP, Jandrain BJ, et al.— Optimisation du traitement pharmacologique chez un patient avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 109-114.
- Scheen AJ.— Controversy about the relative efficacy of dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Diabetologia*, 2012, **55**, 2848-2849.
- Scheen AJ, Paquot N.— Quelle combinaison d'antidiabétiques oraux pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous metformine?. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 170-175.
- 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.
- Scheen AJ, Paquot N.— Options thérapeutiques pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous l'association metformine-sulfamide. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 215-221.
- 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.
- Scheen AJ.— Cardiovascular effects of gliptins. *Nature Rev Cardiol*, 2013, in press.
- Scheen AJ.— Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale. *Rev Med Suisse*, 2012, **8**, 1614-1620.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique.