

# COMMENT JE TRAITE...

## UN PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 MAL CONTRÔLÉ SOUS UNE COMBINAISON METFORMINE PLUS GLIPTINE

SCHEEN AJ (1)

**RÉSUMÉ :** Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie progressive qui nécessite des ajustements thérapeutiques pour maintenir un bon contrôle glycémique au long cours. Un nombre croissant de patients DT2 traités par une bithérapie metformine plus gliptine (inhibiteur de la DPP-4) sont rencontrés dans la pratique clinique. Chez ces patients, un sulfamide avait été évité de peur d'un risque hypoglycémique. Si cette combinaison metformine plus gliptine devient insuffisante, trois options thérapeutiques peuvent être envisagées : l'ajout d'une gliflozine (inhibiteur des SGLT2), le remplacement de la gliptine par un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 ou l'ajout d'une insuline basale avec une posologie titrée progressivement sur la glycémie à jeun. Cet article décrit les avantages et inconvénients des trois modalités thérapeutiques. Il apparaît, au vu des données de la littérature, que la triple thérapie orale metformine-gliptine-gliflozine offre une alternative favorable, en termes d'efficacité, tolérance, facilité d'usage, adhésion du patient et coût.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète de type 2 - GLP-1 - Inhibiteur de la DPP-4 - Inhibiteur des SGLT2 - Insuline basale - Metformine*

### HOW I MANAGE A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES NOT WELL CONTROLLED WITH A METFORMIN PLUS GLIPTIN COMBINATION

**SUMMARY :** Type 2 diabetes (T2D) is an evolving disease that requires therapeutic adjustments to maintain adequate glucose control in the long run. An increasing number of patients with T2D are treated with a metformin plus gliptin (DPP-4 Inhibitor) combination, especially those for whom a sulfonylurea is avoided because of a risk of hypoglycaemia. When this dual metformin-gliptin therapy becomes insufficient to reach or maintain adequate glucose control, three solutions may be considered : the addition of a gliflozin (SGLT2 inhibitor), the replacement of the gliptin by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist or the addition of a basal insulin whose posology should be progressively up-titrated according to fasting glycaemia. This article describes the pro and contra arguments of these three therapeutic regimens. According to the recent data of the literature, the triple oral therapy combining metformin, a gliptin and a gliflozin appears to offer a favourable alternative in terms of efficacy, tolerance, ease of use, patient adherence and cost.

**KEYWORDS :** *Basal insulin - DPP-4 inhibitor - GLP-1 - Metformin - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes*

## INTRODUCTION

Le traitement du diabète de type 2 (DT2) a connu de nombreuses avancées au cours des 10 dernières années. Néanmoins, la metformine reste le premier choix pharmacologique, en combinaison avec les mesures hygiéno-diététiques (1, 2). En cas d'échec d'une monothérapie par metformine, plusieurs solutions peuvent être envisagées. Le choix s'est longtemps porté sur l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant (sulfonylurée). Cependant, depuis l'arrivée des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (gliptines), un nombre croissant de patients avec DT2 bénéficie de l'ajout de cet antidiabétique oral. Par comparaison aux sulfamides, les gliptines offrent l'avantage d'un risque quasi nul d'hypoglycémie et de l'absence de gain de poids (3). De plus, elles ont démontré leur bonne sécurité cardiovasculaire dans de grands essais cliniques prospectifs alors que le doute persiste pour les sulfamides (4). Ainsi, il est conseillé de préférer

une gliptine à un sulfamide chez les patients à risque accru d'hypoglycémie, comme les sujets âgés, vivant seuls ou encore avec antécédents cardiovasculaires (3).

Le patient DT2 peut rester insuffisamment contrôlé sous la combinaison metformine plus gliptine. Parfois il est bien équilibré dans un premier temps, mais évolue vers un échec secondaire dû à la progression bien connue de la maladie en relation avec la défaillance de la cellule B. Compte tenu de la large utilisation de la metformine en première intention et de l'utilisation croissante des gliptines, l'échec de cette bithérapie n'est pas rare parmi les patients DT2 suivis en pratique clinique. Plusieurs options thérapeutiques peuvent alors être envisagées : soit évoluer vers une triple thérapie orale, avec, depuis peu, la possibilité d'ajouter un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), appelé aussi gliflozine (5), soit passer à une thérapie injectable, un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1) ou une insuline basale. Cet article vise à discuter les différentes modalités thérapeutiques, en comparant les avantages et inconvénients de chaque approche, et en se référant aux données disponibles dans la littérature.

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

## AJOUT D'UN ANCIEN ANTIDIABÉTIQUE ORAL

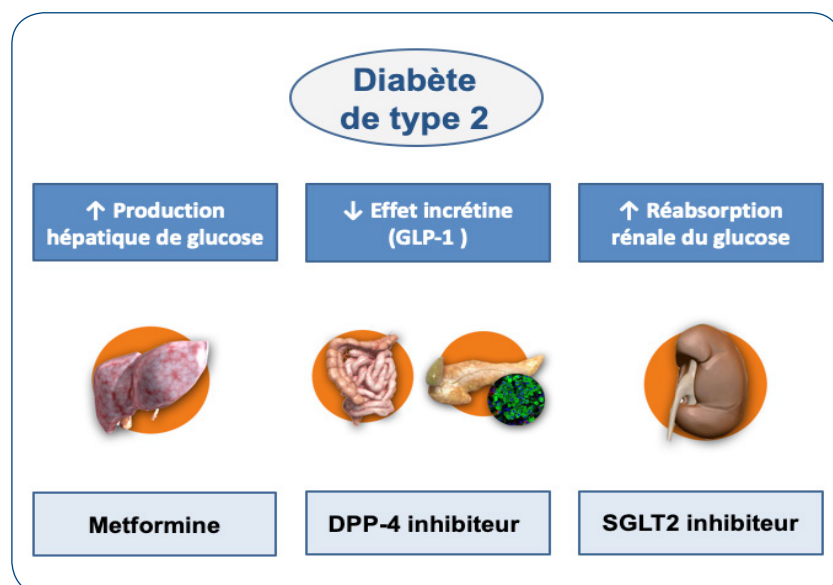
Parmi les anciens médicaments anti-hyperglycémiques, plusieurs pourraient, en théorie, être ajoutés à la combinaison metformine plus gliptine. C'est le cas d'une thiazolidinedione (pioglitazone) ou d'un inhibiteur des alpha-glucosidases (acarbose). Force est cependant de constater que les études testant l'ajout d'un de ces médicaments chez des patients DT2 déjà traités par metformine plus gliptine sont inexistantes. De plus, en ce qui concerne la pioglitazone, son profil de sécurité est imparfait, avec un risque accru d'insuffisance cardiaque et de fractures osseuses. Quant à l'acarbose, son efficacité est généralement considérée comme faible; par ailleurs, sa mauvaise tolérance digestive réduit l'adhésion au traitement. Il n'y a donc pas d'argument pour considérer l'ajout de ces médicaments comme solution thérapeutique chez les patients avec un DT2 insuffisamment contrôlé sous une combinaison metformine plus gliptine.

On pourrait également envisager d'ajouter un sulfamide. Cependant, une recherche dans la littérature n'a pas permis de trouver une seule étude testant l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'un sulfamide à une combinaison metformine plus gliptine. Par contre, il existe une série d'études ayant testé l'ajout d'un inhibiteur de la DPP-4 à une combinaison metformine plus sulfamide. Elles démontrent, toutes, une amélioration du contrôle glycémique, mais avec un risque significativement accru d'épisodes hypoglycémiques (6).

Au vu des données disponibles, on peut spéculer que l'ajout d'un sulfamide à une combinaison metformine plus gliptine sera également associé à un risque accru d'hypoglycémies. Chez les patients exposés à un tel risque, comme ceux mentionnés dans l'introduction, il ne paraît donc pas opportun d'ajouter un sulfamide à une combinaison metformine plus gliptine. C'est d'autant plus vrai si le choix initial entre un sulfamide et une gliptine avait privilégié l'inhibiteur de la DPP-4 précisément pour éviter les manifestations indésirables des sulfamides, en particulier les hypoglycémies (3).

## AJOUT D'UN INHIBITEUR DES SGLT2 (GLIFLOZINE)

La commercialisation récente des inhibiteurs des SGLT2 offre une nouvelle opportunité pour une triple thérapie orale (5). Ces nouveaux anti-diabétiques oraux agissent via un mécanisme d'action différent, et potentiellement complémentaire, de la metformine et des gliptines, ce qui donne un rationnel pour semblable combinaison (Figure 1) (7). Par ailleurs, des études pharmacocinétiques ont montré que les gliflozines et les gliptines peuvent être associées sans problème particulier (8). Enfin, les inhibiteurs des SGLT2 ont prouvé leur capacité à réduire les événements cardiovasculaires majeurs, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la progression de la maladie rénale chez des patients DT2 à haut risque (9). Ce constat les place dans une position privilégiée dans le dernier consensus américain et européen pour la prise en charge de l'hyperglycémie du DT2 (2).



**Figure 1.** Illustration des déficits intervenant dans la physiopathologie du diabète de type 2 améliorés, de façon complémentaire, par une triple thérapie orale metformine-gliptine-gliflozine.

**Tableau I. Inhibiteur des SGLT2 versus placebo en ajout à une combinaison metformine ( $\geq 1.500$  mg/jour) + sitagliptine (100 mg/jour).**

RÉFÉRENCES	GLIFLOZINE	DURÉE (SEMAINES)	PATIENTS (N)	HbA <sub>1c</sub> BASALE (%)	DELTA HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> < 7% (%)	DELTA GAJ (MMOL/L)	DELTA POIDS (KG)	DELTA PAS (MMHG)	MYCOSES GÉNITALES (% PATIENTS)
Jabbour et al 2014 (10)	Placebo	24	113	7,9	0	17,9	0,2	-0,5	-0,3	0,4
	Dapa 10 mg		113	7,8	-0,4	27,8	-1,5	-2,4	-2,1	8,4
Rodbard et al 2016 (11)	Placebo	26	106	8,4	-0,01	12,2	-0,1	-1,6	0,1	0,9
	Cana 300 mg		107	8,5	-0,91	32,3	-1,7	-3,1	-5,8	5,6
Softeland et al 2017 (12)	Placebo	24	108	7,97	0,14	17	0,4	-0,3	-1,7	1,8
	Empa 10 mg		109	7,97	-0,65	37	-1,4	-3,0	-3,0	1,8
	Empa 25 mg		110	7,97	-0,56	32,7	-1,7	-2,5	-4,3	4,5
Han et al 2018 (13)	Placebo	24	73	7,92	0,03	12,1	0,42	-0,23	-1,14	0
	Ipra 50 mg		66	7,90	-0,79	44,4	-1,20	-1,96	-2,35	0
Dagogo-Jack et al 2018 (14)	Placebo	26	153	8,0	-0,1	26	-0,1	-1,3	-0,9	0,7
	Ertu 5 mg		156	8,1	-0,8	50	-1,5	-3,4	-3,8	6,4
	Ertu 15 mg		153	8,0	-0,9	61	-1,8	-3,0	-4,8	7,8
	Placebo	52	153	8,0	0	21	0,2	-1,0	0,8	0,7
	Ertu 5 mg		156	8,1	-0,7	52	-1,4	-3,5	-4,2	8,3
	Ertu 15 mg		153	8,0	-0,8	50	-1,5	-2,8	-4,1	8,5

HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée. GAJ : glycémie à jeun. PAS : pression artérielle systolique.

Plusieurs études ont testé l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'un inhibiteur des SGLT2 chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par une combinaison metformine plus sitagliptine, l'inhibiteur de la DPP-4 de référence le plus utilisé (10-14) (**Tableau I**). Les résultats sont très concordants avec une amélioration du contrôle glycémique, attestée par la baisse du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>), la plus grande proportion de patients atteignant la cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % et la réduction de la glycémie à jeun. La trithérapie n'a pas été accompagnée d'une augmentation significative de l'incidence des hypoglycémies. Ces résultats ont été confirmés avec d'autres inhibiteurs de la DPP-4 (saxagliptine, linagliptine) (8, 15).

La remarquable consistance dans les effets observés entre les différents SGLT2 inhibiteurs en ajout à la bithérapie metformine + sitagliptine plaide pour un effet de classe. Elle démontre aussi l'intérêt clinique de cette triple association. En plus de l'effet d'amélioration du contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub> et glycémie à jeun), des effets favorables sur la perte de poids et la réduction de la pression artérielle systolique ont également été notifiés. Ceux-ci sont aussi très reproductibles d'une étude à l'autre, et cet effet s'explique par le mécanisme d'action unique des inhibiteurs des SGLT2. Ces médicaments entraînent à la fois une glucosurie (d'où fuite calorique et perte de poids) et une diurèse osmotique (avec natriurèse, contribuant à la baisse de la pression artérielle) (5).

**Tableau II. Etudes ayant testé le remplacement d'un inhibiteur de la DPP-4 (en l'occurrence la sitagliptine) par un AR GLP-1 en ajout à la metformine chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés sous metformine plus sitagliptine.**

RÉFÉRENCES	AR GLP-1	DURÉE (SEMAINES)	PATIENTS (N)	HbA <sub>1c</sub> BASALE (%)	DELTA HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> < 7% <sub>c</sub> (DELTA %)	DELTA GAJ (MMOL/L)	DELTA POIDS (KG)	DELTA PAS (MMHg)	NAUSÉE (% PATIENTS)
Wysham et al 2011 (21)	Exénatide 2 mg 1x/sem	26	116	8,5	- 0,31	+ 17	- 0,7	- 1,1	- 2,7	16,2
Violante et al 2012 (19)	Exénatide 10 µg 2x/jour	20	127	7,84	- 0,38	+ 26,6	0,06	- 2,58	- 2,3	15,7
Pratley et al 2012 (22)	Liraglutide 1.2 mg 1x/jour	26	67	7,23	- 0,2	+ 19,7	- 0,8	- 1,6	NS	≈ 21
Pratley et al 2012 (22)	Liraglutide 1.8 mg 1x/jour	26	68	7,6	- 0,5	+ 20,5	- 1,4	- 2,5	NS	≈ 21
Bailey et al 2016 (23)	Liraglutide 1.8 mg 1x/jour	26	202	8,2	- 0,61	+ 23,7	- 1,10	- 1,67	- 1,87	21,8

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1. HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée. GAJ: glycémie à jeun. NS : non significatif. PAS : pression artérielle systolique.

Toutes ces études ont montré la bonne sécurité d'emploi de cette triple association, notamment sans augmentation significative des hypoglycémies symptomatiques ou sévères. La manifestation indésirable la plus communément rapportée est, sans surprise, une incidence accrue d'infections mycotiques génitales (Tableau I). Il faut noter, à cet égard, qu'une étude a montré que la combinaison d'une gliflozine à une gliptine était associée à un moindre risque d'infections génitales que lorsque la gliflozine était utilisée seule, pour une raison qui reste à déterminer, peut-être en relation avec un meilleur contrôle glycémique (16).

## REMPACEMENT DE LA GLIPTINE PAR UN AR GLP-1

Chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par metformine plus un inhibiteur de la DPP-4, le passage à un AR GLP-1 peut être envisagé. En effet, la comparaison des effets d'une gliptine et d'un AR GLP-1 montre un effet supérieur du traitement injectable par rapport au traitement oral en termes d'amélioration du contrôle glycémique et de perte pondérale,

mais au prix d'une incidence accrue de troubles digestifs (17, 18). La question qui se pose est de savoir s'il y a intérêt à maintenir la gliptine si l'on passe à un AR GLP-1. Une étude a montré une meilleure efficacité en termes de réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> (- 0,68 *versus* - 0,38 %,  $p = 0,012$ ) et du plus grand pourcentage de patients atteignant la cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % (41,7 *versus* 26,6 %,  $p = 0,027$ ) chez les patients DT2 chez lesquels l'AR GLP-1 a été ajouté à la gliptine par comparaison à ceux chez lesquels l'AR GLP-1 a remplacé la gliptine (19). Cependant, une autre étude a testé la séquence inverse où la sitagliptine était ou non ajoutée au liraglutide, et n'a pas montré de plus-value significative en termes de contrôle glycémique de la combinaison des deux médicaments à effet incrétine par rapport au liraglutide seul (20). Mise à part une seule étude (19), les essais cliniques disponibles ont arrêté la gliptine au moment du passage à un AR GLP-1 (21-23) (Tableau II). Le remplacement de l'inhibiteur de la DPP4 par un AR GLP-1 entraîne, comme attendu, une réduction significative du taux d'HbA<sub>1c</sub>, quoique généralement assez modeste, avec une augmentation de la proportion de patients atteignant la cible d'HbA<sub>1c</sub>

**Tableau III. Effets de l'ajout d'une insuline basale chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés sous metformine + sitagliptine.**

RÉFÉRENCES	INSULINE BASALE	DURÉE (SEMAINES)	PATIENTS (N)	HbA <sub>1c</sub> BASALE (%)	DELTA HbA <sub>1c</sub> (%)	HbA <sub>1c</sub> < 7% (%)	DELTA GAJ (MMOL/L)	DELTA POIDS (KG)	DOSE D'INSULINE (UI/JOUR)
Hollander et al 2011 (24)	Détémir	26	107	8,5	- 1,44	45	-3,7	-0,8	55 (**)
Chan et al 2015 (25)	Glargine	12	74	8.1	- 1,0	59,2	- 2,7	+1,3	39 (**)
Roussel et al 2018 (26)	Glargine	30	373	8.8	- 1,88	54,2	-4,71	+1,5	61,3 (*)

(\*) Hypoglycémie : patients avec au moins 1 épisode d'hypoglycémie : n = 247 (66,2 %); symptomatique : n = 135 (36,2 %); sévère : n = 11 (2,9 %)

(\*\*) Hypoglycémie : n = 31 (29 %); symptomatique n = 20 (19 %); sévère : n = 0.

(\*\*\*) Hypoglycémie : symptomatique : 3.2 événements/patient.année; sévère : n = 0

**Tableau IV. Comparaison des trois options thérapeutiques évaluées dans la littérature après échec d'une combinaison metformine plus gliptine.**

	AJOUT D'UNE GLIFLOZINE CONSOLIDANT UNE TRITHÉRAPIE ORALE	REMPLACEMENT DE LA GLIPTINE PAR UN AR GLP-1	AJOUT D'UNE INSULINE BASALE AVEC TITRATION SUR LA GAJ
Efficacité hypoglycémiante	Bonne	Modérée	Excellente
Tolérance/effets indésirables	Mycoses génitales	Troubles digestifs	Hypoglycémies symptomatiques
Effets additionnels	Perte de poids, baisse de PAS	Perte de poids, baisse de PAS	Prise de poids, pas d'effet sur PAS
Facilité pour le patient	Très aisé (1 prise orale)	Acceptable (1 injection sous-cutanée)	Plus difficile (automesure glycémique, titration)
Coût	Modéré	Elevé	Variable (*)
Protection cardiovasculaire	Démontrée (**)	Démontrée	Non démontrée
Risque d'insuffisance cardiaque	Réduit	Inchangé	Possiblement accru
Utilisation si insuffisance rénale	Limitation (DFG > 45 ou 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Possible	Sans problème

(\*) Dépend du type d'insuline basale (NPH *versus* analogue), de la dose quotidienne requise, du coût additionnel de l'autosurveillance glycémique, de l'autonomie du patient pour l'injection.

(\*\*) Chez les patients avec maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire).

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1. GAJ : glycémie à jeun. PAS : pression artérielle systolique. DFG : débit de filtration glomérulaire.



< 7 %, et une diminution modérée de la glycémie à jeun. On note également une réduction du poids corporel et de la pression artérielle systolique. Outre le recours à une injection sous-cutanée, le prix à payer pour les patients est la survenue de nausées dans 15 à 20 % des cas, surtout en début de traitement.

## PASSAGE À UNE INSULINE BASALE

Une dernière solution thérapeutique est de proposer le passage à l'insuline, généralement une insuline basale. Il convient cependant de remarquer que le dernier document de consensus américain et européen privilégie plutôt le recours à un AR GLP-1 qu'à une insuline basale (2). En effet, l'insulinothérapie est plus difficile à implémenter correctement en pratique clinique, avec un risque accru d'hypoglycémies et de prise de poids. Trois études ont testé l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'une insuline basale chez des patients DT2 imparfaitement contrôlés sous une combinaison metformine plus gliptine, par ailleurs maintenue en parallèle à l'insulinothérapie (24-26) (Tableau III). Cette solution thérapeutique s'avère la plus puissante pour réduire le taux d'HbA<sub>1c</sub>, avec des baisses de plus 1 % et des proportions de patients atteignant la cible < 7 % approchant ou dépassant les 50 % pour une valeur de départ > 8 %. La baisse de la glycémie à jeun est également la plus importante. Ce résultat n'est guère étonnant puisque les protocoles d'étude prévoyaient une titration progressive de la dose d'insuline selon un schéma «treat-to-target»; cette stratégie impose des mesures régulières de la glycémie à jeun et une augmentation de la dose d'insuline tant que la cible préfixée pour la glycémie à jeun n'est pas atteinte. Pour obtenir de tels résultats, les doses d'insuline basale ont dû être augmentées jusqu'à environ 40 à 60 unités/jour selon les études. Il s'en est suivi une légère prise de poids dans deux études sur trois et la survenue d'hypoglycémies symptomatiques chez 20 à 35 % des patients (Tableau III).

Force est de reconnaître que pareille titration intensive de la dose d'insuline basale est rarement effectuée correctement dans la vraie vie. Par ailleurs, une étude récente, chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés sous triple thérapie orale, a montré que l'ajout d'une insuline basale n'a pas été plus efficace que l'ajout de dapagliflozine 10 mg en termes de contrôle glycémique malgré un schéma de titration intensif; de plus, l'insulinothérapie a été associée à une prise de poids (au lieu d'une perte de poids avec la dapagliflozine) et à un risque accru d'hypoglycémie (15,1 % *versus* 1,6 %,  $p < 0,05$ ) (27).

## COMPARAISON DES TROIS MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Le Tableau IV résume les avantages et inconvénients des trois modalités thérapeutiques testées dans la littérature pour optimiser le contrôle glycémique chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés sous une combinaison metformine plus gliptine.

La comparaison des résultats du Tableau I et du Tableau II montre que l'ajout d'un inhibiteur des SGLT2 s'avère au moins aussi efficace que le remplacement de la gliptine par un AR GLP-1 en termes d'amélioration du contrôle glycémique, avec des effets également sensiblement comparables sur le plan de la réduction du poids corporel et de la baisse de la pression artérielle systolique. Chaque alternative peut s'accompagner d'un effet secondaire qui, habituellement, n'implique pas l'arrêt du traitement, des mycoses génitales pour les inhibiteurs des SGLT2 (Tableau I) et des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) pour les AR GLP-1 (Tableau II). Tant les inhibiteurs des SGLT2 que les AR GLP-1 ont apporté la preuve d'une certaine protection cardiovasculaire, avec, pour les inhibiteurs des SGLT2, un effet protecteur additionnel démontré sur le risque d'insuffisance cardiaque et de progression de la maladie rénale (28). Par contre, les inhibiteurs des SGLT2 ne peuvent être utilisés que si le débit de filtration glomérulaire reste adéquat (actuellement > 45 ou 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (5). Sur le plan de la facilité pour le patient, la prise orale paraît un avantage évident par comparaison à une injection sous-cutanée, avec un taux d'acceptabilité meilleur. Enfin, le coût d'un AR GLP-1 est supérieur à celui d'un inhibiteur des SGLT2, pour un effet sensiblement comparable (29).

La comparaison des résultats du Tableau III avec les deux tableaux précédents montre que l'insuline basale est la solution la plus efficace sur le contrôle glycémique, au moins dans les essais cliniques où la posologie a été ajustée de façon algorithmique sur la base de mesures régulières de la glycémie à jeun. Il en résulte, cependant, un risque accru d'hypoglycémie et de prise de poids. La gestion d'une insulinothérapie est, à l'évidence, plus compliquée pour le patient. Aussi, le médecin peut hésiter à proposer le passage à l'insuline, ce qui entraîne une inertie clinique dommageable, non seulement au niveau de l'initiation du traitement mais aussi de la titration posologique (30). Enfin, l'insuline basale peut ne pas s'avérer suffisante et devra parfois être intensifiée, par des combinaisons thérapeutiques (en ce compris avec un AR GLP-1) ou l'ajout d'une insuline prandiale (31).

Au vu de l'ensemble de ces éléments, le dernier consensus européen et américain pour le traitement de l'hyperglycémie du DT2 préfère le recours à un AR GLP-1 plutôt qu'à une insuline basale si un traitement injectable devient nécessaire après échec des antidiabétiques oraux (2). Il est intéressant de noter qu'une étude de coût-efficacité réalisée en Grande-Bretagne a montré récemment que l'ajout d'un inhibiteur des SGLT2 à une bithérapie metformine-sitagliptine est neutre ou coût-efficace par comparaison à l'instauration d'une insulinothérapie basale faisant appel à l'insuline la moins chère, l'insuline NPH (32). Ainsi, disposer, avec la trithérapie orale, d'une solution simple, efficace, dépourvue d'un risque d'hypoglycémie et de prise de poids et, au final, possiblement moins onéreuse, peut représenter une solution intéressante pour de nombreux patients DT2.

## CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE EN 2019

L'ajout d'une gliflozine à une combinaison metformine-gliptine est remboursée si le taux d'HbA<sub>1c</sub> est compris entre 7 et 9 % et que le DFG est  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le renouvellement de la première autorisation après un an est accordé si le taux d'HbA<sub>1c</sub> est  $\leq 7,5$  % ou que la diminution du taux d'HbA<sub>1c</sub> est  $\geq 0,5$  % à partir de la valeur initiale. Le remplacement d'une gliptine par un AR GLP-1 est remboursé à condition que le taux d'HbA<sub>1c</sub> soit  $> 7,5$  % sous le traitement préalable et que l'indice de masse corporelle soit  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Le renouvellement est accordé au bout de la première année de traitement si le taux d'HbA<sub>1c</sub> est  $< 7$  % ou que la diminution est  $\geq 1$  % à partir de la valeur initiale. Quant à l'ajout d'une insuline basale, il n'y a pas de conditions restrictives pour ce qui concerne le remboursement. Il n'est plus obligatoire d'initier le traitement par une insuline NPH et un analogue de l'insuline à action prolongée peut être utilisé d'emblée. Enfin, il faut noter que la combinaison d'un AR GLP-1 avec une gliflozine, ou *vice versa*, n'est pas remboursée actuellement en Belgique pour des raisons de coût de traitement (33).

## CONCLUSION

La prise en charge d'un patient avec un DT2 impose de revoir régulièrement les objectifs, en concertation avec le patient. Il faut ajuster le traitement pour garantir le meilleur contrôle gly-

cémique possible, tout en évitant les hypoglycémies et en réduisant le risque de complications. Chez les patients où un sulfamide n'est pas l'option idéale au vu du risque hypoglycémique, et chez lesquels la combinaison metformine plus gliptine ne permet plus un contrôle suffisant, le recours à une trithérapie orale avec l'ajout d'un inhibiteur des SGLT2 (gliflozine) représente une stratégie intéressante. Elle offre, en effet, plusieurs avantages par rapport au passage aux traitements injectables, que ce soit un AR GLP-1 ou une insuline basale. Plusieurs études ont démontré à la fois la bonne efficacité et l'excellente tolérance de cette triple combinaison orale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 122-128.
2. Scheen AJ, Paquot N.— Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 : changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018. *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 629-633.
3. Scheen AJ.— Comment je traite ... Le choix entre un sulfamide hypoglycémiant et une gliptine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 476-484.
4. Scheen AJ.— Cardiovascular safety of DPP-4 inhibitors compared to sulphonylureas : results of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetes Metab*, 2018, **44**, 386-392.
5. Scheen AJ.— Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2018, **12**, 22-30.
6. Barnett AH, Charbonnel B, Moses RG, et al.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*, 2015, **31**, 1919-1931.
7. Scheen AJ.— DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, **12**, 1407-1417.
8. Scheen AJ.— Pharmacokinetic characteristics and clinical efficacy of an SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor combination therapy in type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*, 2017, **56**, 703-718.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al.— SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019, **393**, 31-39.
10. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al.— Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2014, **37**, 740-750.

11. Rodbard HW, Seufert J, Aggarwal N, et al.— Efficacy and safety of titrated canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin and sitagliptin. *Diabetes Obes Metab*, 2016, **18**, 812-819.
12. Softeland E, Meier JJ, Vangen B, et al.— Empagliflozin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: a 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial. *Diabetes Care*, 2017, **40**, 201-209.
13. Han KA, Chon S, Chung CH, et al.— Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 2408-2415.
14. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, et al.— Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 530-540.
15. Scheen AJ, Paquot N.— Combinaison gliptine-glioflozine dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2016, **12**, 1384-1388.
16. Fadini GP, Bonora BM, Mayur S, et al.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 740-744.
17. Scheen AJ.— GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: how to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)*, 2013, **74**, 515-522.
18. Tran S, Retnakaran R, Zinman B, et al.— Efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the management of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20** Suppl 1, 68-76.
19. Violante R, Oliveira JH, Yoon KH, et al.— A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin. *Diabet Med*, 2012, **29**, e417-424.
20. Nauck MA, Kahle M, Baranov O, et al.— Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 200-207.
21. Wysham C, Bergenstal R, Malloy J, et al.— DURATION-2: efficacy and safety of switching from maximum daily sitagliptin or pioglitazone to once-weekly exenatide. *Diabet Med*, 2011, **28**, 705-714.
22. Pratley RE, Nauck MA, Bailey T, et al.— Efficacy and safety of switching from the DPP-4 inhibitor sitagliptin to the human GLP-1 analog liraglutide after 52 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label trial. *Diabetes Care*, 2012, **35**, 1986-1993.
23. Bailey TS, Takacs R, Tinahones FJ, et al.— Efficacy and safety of switching from sitagliptin to liraglutide in subjects with type 2 diabetes (LIRA-SWITCH): a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled 26-week trial. *Diabetes Obes Metab*, 2016, **18**, 1191-1198.
24. Hollander P, Raslova K, Skjoth TV, et al.— Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011, **13**, 268-275.
25. Chan JC, Aschner P, Owens DR, et al.— Triple combination of insulin glargine, sitagliptin and metformin in type 2 diabetes: the EASIE post-hoc analysis and extension trial. *J Diabetes Complications*, 2015, **29**, 134-141.
26. Roussel R, Duran-Garcia S, Zhang Y, et al.— Double-blind, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of continuing or discontinuing the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when initiating insulin glargine therapy in patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-I Study. *Diabetes Obes Metab*, 2018, Nov 4. doi: 10.1111/dom.13574. [Epub ahead of print].
27. Jeon HJ, Ku EJ, Oh TK.— Dapagliflozin improves blood glucose in diabetes on triple oral hypoglycemic agents having inadequate glucose control. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, **142**, 188-194.
28. Scheen AJ.— Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes : comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, **143**, 88-100.
29. Gurgel HE, White K, McAdam-Marx C.— SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: patient selection and perspectives. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, **12**, 239-249.
30. Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K.— Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab*, 2018, **20**, 488-496.
31. Scheen AJ, Paquot N.— Optimisation d'un traitement par insuline basale chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 156-161.
32. Pawaskar M, Bilir SP, Kowal S, et al.— Cost-effectiveness of intensification with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes on metformin and sitagliptin vs direct intensification with insulin in the United Kingdom. *Diabetes Obes Metab*, 2018, Dec 18. doi: 10.1111/dom.13618. [Epub ahead of print]
33. Scheen AJ.— Combinaison «inhibiteur des SGLT2 – agoniste des récepteurs du GLP-1» pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2019, **15**, 1436-1441.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
Email : andre.scheen@chuliege.be