

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERGLYCÉMIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

CHANGEMENT DE PARADIGME SELON LE CONSENSUS ADA-EASD 2018

SCHEEN AJ (1), PAQUOT N (2)

RÉSUMÉ : Les recommandations pour le traitement de l'hyperglycémie du diabète de type 2 viennent d'être mises à jour en octobre 2018 par un groupe d'experts au nom de l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD). Elles tiennent compte des résultats des essais cliniques publiés depuis 2015, démontrant une protection cardiovasculaire (et rénale) avec deux classes de médicaments, les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) et certains agonistes des récepteurs du GLP-1 (notamment le liraglutide) chez des patients avec maladie cardiovasculaire athéromateuse. Dès lors, en cas de contrôle insuffisant par metformine, l'ajout d'un de ces médicaments est privilégié en présence d'une maladie athéromateuse. S'il existe une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale, la préférence est donnée à un inhibiteur des SGLT2, à condition que le débit de filtration glomérulaire soit suffisant ($> 45-60$ ml/min/1,73 m²). Chez tous les autres patients, le choix doit être guidé par l'objectif principal, fixé de commun accord avec le patient: réduire le risque hypoglycémique (gliptine, gliflozine, pioglitazone ou agoniste des récepteurs du GLP-1), favoriser une perte pondérale (inhibiteur des SGLT2 ou agoniste des récepteurs du GLP-1) ou limiter le coût (sulfamide, pioglitazone). En cas d'échec du traitement oral, la préférence pour le passage à un traitement injectable est désormais donnée à un agoniste des récepteurs du GLP-1 plutôt qu'à une insuline basale. Ainsi, d'une vue glucocentrique et métabolique prédominant dans les recommandations précédentes, un changement de paradigme est proposé, centré sur la prévention des maladies cardiovasculaires et de l'insuffisance rénale, dans une approche personnalisée du patient.

MOTS-CLÉS : Antidiabétiques – Diabète de type 2 – Hyperglycémie – Maladie cardiovasculaire – Médecine personnalisée – Recommandations

MANAGEMENT OF HYPERGLYCAEMIA OF TYPE 2 DIABETES. PARADIGM CHANGE ACCORDING TO THE ADA-EASD CONSENSUS REPORT 2018

SUMMARY : The strategy for the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes was updated in October 2018 by a group of experts of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). They are triggered by the results of cardiovascular outcome trials published since 2015, which demonstrated a cardiovascular (and renal) protection with two classes of medications, SGLT2 inhibitors (gliiflozins) and some GLP-1 receptor agonists (mainly liraglutide) in patients with established cardiovascular disease. Thus, after failure of lifestyle and metformin, the addition of one of these agents is recommended in presence of atherosclerotic cardiovascular disease. In case of heart failure or renal disease, the preference is given to a SGLT2 inhibitor, provided that estimated glomerular filtration rate is adequate ($> 45-60$ ml/min/1.73 m²). In all other patients, the choice is guided by the main objective, in concertation with the patient: to reduce the risk of hypoglycaemia (gliptin, gliiflozin, pioglitazone or GLP1 receptor agonist), body weight excess (SGLT2 inhibitor or GLP-1 receptor) or medication cost (sulphonylurea, pioglitazone). If oral treatment is insufficient, the preference is now given to a GLP-1 receptor agonist rather than basal insulin. Thus, instead of a glucocentric and metabolic viewpoint predominant in the previous position statement, a paradigm change is proposed, focusing on cardiovascular and renal protection, within a patient-centred approach.

KEYWORDS : Guidelines - Antidiabetic medications - Cardiovascular disease - Hyperglycaemia - Personalized medicine - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

La Revue médicale de Liège a publié en 2012 (1), puis en 2015 (2), un résumé de la prise de position conjointe d'un groupe d'experts de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) à propos du traitement de l'hyperglycémie du diabète de type 2 (DT2). La nouveauté, à ce moment, était essentiellement une approche centrée sur le patient. Elle concernait la cible glycémique à atteindre (niveau d'hémoglo-

bine glyquée ou HbA_{1c} à viser en fonction des caractéristiques propres au patient) et le choix individualisé des médicaments anti-hyperglycémiantes (selon le profil d'efficacité et de sécurité des molécules disponibles). A ce moment, les critères utilisés étaient, principalement, la réduction du taux d'HbA_{1c} de façon à atteindre l'objectif fixé en termes de contrôle glycémique, le risque d'hypoglycémie, l'évolution du poids corporel, la tolérance et le coût du médicament (1, 2).

Depuis 2015, deux éléments nouveaux ont modifié l'approche thérapeutique du DT2. D'une part, de nouveaux médicaments ont été commercialisés et de plus en plus largement utilisés, à savoir les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) avec des formulations en injection hebdomadaire. L'éventail des options thérapeutiques s'est ainsi élargi, avec la possibilité de nombreuses combinaisons thérapeu-

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

(2) Chargé de cours, Liège Université, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège.

tiques. D'autre part, les résultats de plusieurs grands essais cardiovasculaires ont été publiés. Si ceux-ci avaient été prioritairement conçus pour démontrer la sécurité CV des nouveaux médicaments antidiabétiques, suite aux recommandations de la Food and Drug Administration (FDA) américaine publiées en 2008, ils ont également démontré que deux classes de médicaments, à savoir les inhibiteurs des SGLT2 et certains agonistes des récepteurs du GLP-1, étaient capables d'améliorer le pronostic CV et de réduire la mortalité des patients DT2 avec maladie CV établie (3, 4). Les inhibiteurs des SGLT2 ont également apporté la preuve de leur capacité à réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ainsi qu'un critère composite d'événements rénaux, incluant la progression vers une insuffisance rénale terminale (5).

Les nouvelles données disponibles ont été jugées suffisamment abondantes et innovantes pour revoir complètement la stratégie de traitement de l'hyperglycémie du DT2 et proposer un nouveau rapport de consensus émis à nouveau conjointement par l'ADA et l'EASD. Ce rapport a été présenté au congrès annuel de l'EASD le 5 octobre 2018 à Berlin et publié le même jour dans Diabetes Care (6) et dans Diabetologia (7). Si l'approche initiale reste inchangée, à savoir un renforcement des mesures hygiéno-diététiques et la prescription de la metformine, l'orientation ultérieure du choix des médicaments anti-hyperglycémifiants est, dorénavant, guidée par la présence ou non de comorbidités, qu'il s'agisse d'une maladie CV athéromateuse, d'une insuffisance cardiaque ou d'une atteinte

rénale. Le but de cet article est de présenter les principales modifications apportées par rapport aux documents antérieurs résumés dans la revue en 2012 (1) et en 2015 (2).

CYCLE DE DÉCISION D'UNE PRISE EN CHARGE CENTRÉE SUR LE PATIENT

Le consensus d'experts propose un cycle de décision pour une prise en charge optimale du patient DT2 dont les principales étapes successives sont représentées dans la Figure 1. Les deux premières étapes consistent à analyser les caractéristiques individuelles du patient et répertorier les facteurs-clé susceptibles d'influencer le choix du médicament. Les deux étapes suivantes consistent à élaborer, en partenariat, avec le patient, un plan de traitement et à fixer ensemble les objectifs à atteindre. Ensuite, il convient d'implémenter le plan de traitement établi en se donnant tous les moyens pour réussir (en ce compris, éventuellement, le recours à l'autosurveillance glycémique) et en vérifiant les résultats sur des critères objectifs, cliniques et biologiques, dans un délai de trois mois. Enfin, la dernière étape consiste à réévaluer le plan de traitement et à le corriger éventuellement, de nouveau en partageant les décisions avec le patient. Ce cycle de décision doit être réinitialisé régulièrement, au moins une à deux fois par an, compte tenu de l'évolutivité du DT2, de façon à limiter le risque d'inertie clinique. Le consensus ADA-EASD 2018 insiste sur le fait que tout

Figure 1. Cycle de décision visant à optimiser la prise en charge d'un patient DT2

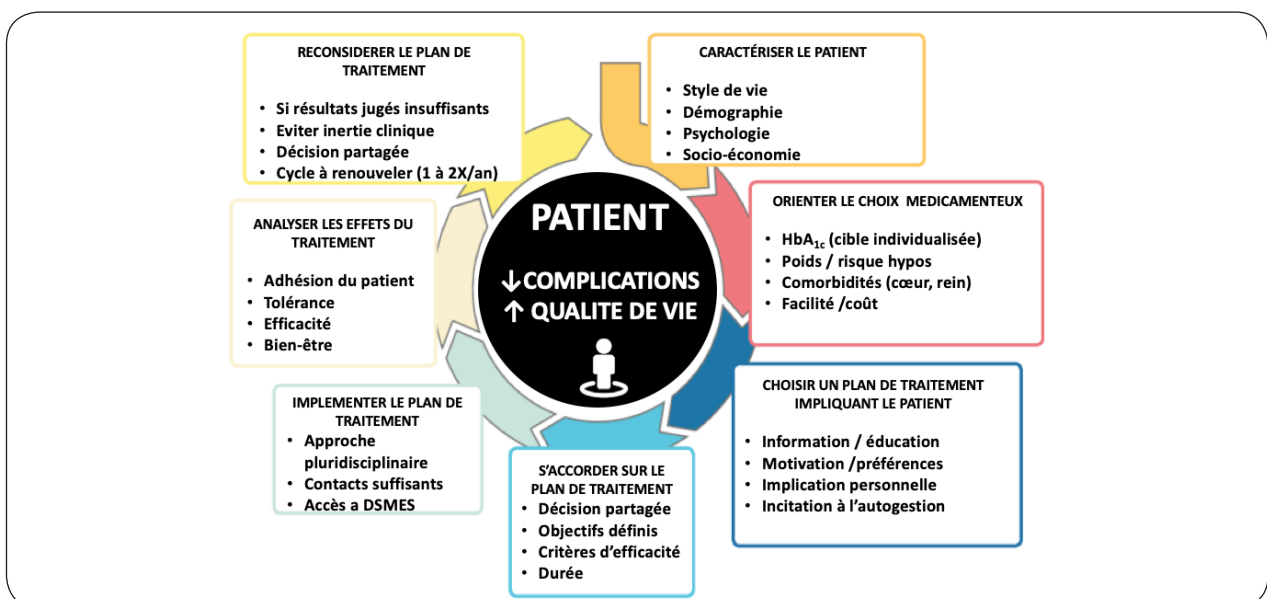
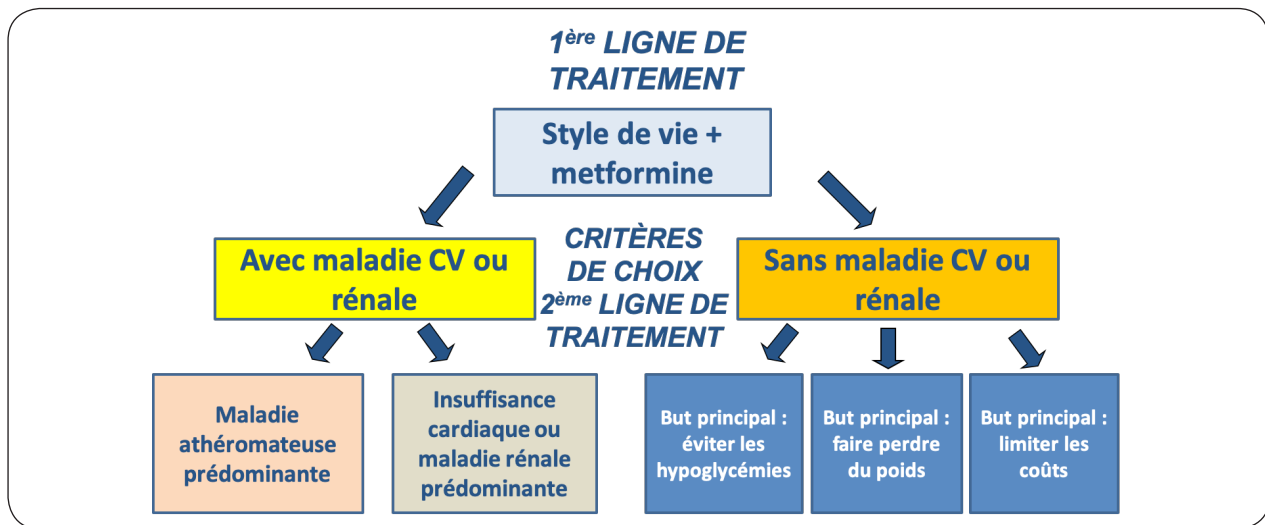


Figure 2. Dichotomie dans le choix thérapeutique en fonction de la présence ou non d'une comorbidité cardiovasculaire ou rénale



patient DT2 doit pouvoir bénéficier du DSMES («Diabetes Self-Management Education and Support») de façon à pouvoir s'approprier la prise en charge de sa maladie et, ainsi, réduire au minimum le manque d'adhésion aux traitements prescrits (6, 7).

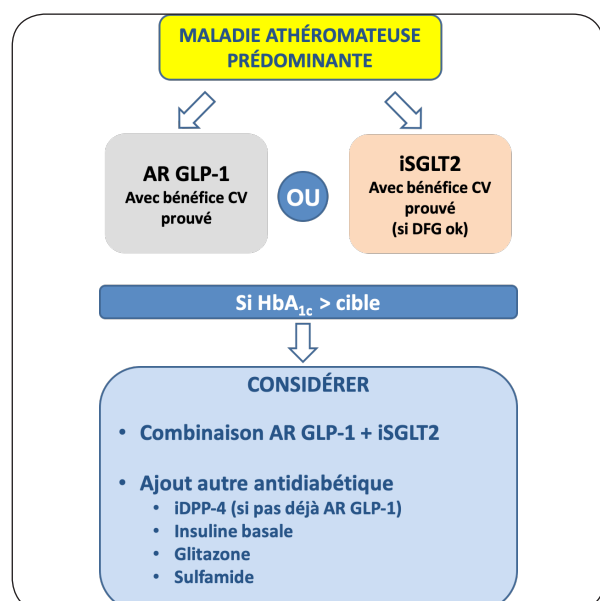
L'élément-clé qui va d'abord orienter le choix du médicament à ajouter en seconde intention à la metformine est la présence ou non d'une maladie CV athéromateuse, d'une insuffisance cardiaque ou d'une atteinte rénale (6, 7) (Figure 2).

PATIENTS DT2 AVEC MALADIE CV ATHÉROMATEUSE PRÉDOMINANTE

Chez le patient avec maladie CV athéromateuse prédominante (insuffisance coronaire et atteinte cérébro-vasculaire, notamment), il est recommandé de privilégier la prescription d'un médicament ayant apporté la preuve de réduire l'incidence des complications CV majeures (mortalité CV, infarctus non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel). Au vu des données actuelles, seules deux classes de médicaments sont dans le cas, les inhibiteurs des SGLT2 avec les études EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine), CANVAS (canagliflozine) et DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine) et certains agonistes des récepteurs du GLP-1 avec, d'abord, l'essai LEADER (liraglutide) puis, plus récemment, des études avec des agents à injection hebdomadaire [EXSCEL (exénatide à libération retardée), SUSTAIN 6 (sémaglutide injectable), HARMONY-OUTCOMES (albiglutide) et REWIND

(dulaglutide)]. Pour ces patients avec maladie athéromateuse démontrée, le consensus d'experts ne donne pas la préférence à l'une ou l'autre classe (s'il n'y a pas concomitamment une insuffisance cardiaque ou une atteinte rénale) et le choix peut se faire en fonction d'autres critères de jugement, en concertation avec le patient (Figure 3) (8, 9). Si le patient n'atteint pas les objectifs avec l'une ou l'autre médication, une combinaison des deux est envisageable ou encore l'ajout d'un autre agent anti-hyperglycémiant qui n'a pas montré d'effet délétère sur le plan CV (6, 7).

Figure 3. Choix thérapeutiques chez les patients avec comorbidité cardiovasculaire ou rénale



PATIENTS DT2 AVEC INSUFFISANCE CARDIAQUE OU MALADIE RÉNALE PRÉDOMINANTE

Chez le patient avec insuffisance cardiaque ou à risque élevé de développer cette complication, il existe de nombreux arguments pour privilégier un inhibiteur des SGLT2 plutôt qu'un inhibiteur de la DPP-4 (10) ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 (4), à condition que le débit de filtration glomérulaire (DFG) soit adéquat (Figure 4). Les inhibiteurs des SGLT2, contrairement aux agonistes des récepteurs du GLP-1, ont montré une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans des essais cliniques contrôlés comme EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE ainsi que dans de grandes études observationnelles comme CVD-REAL aux Etats-Unis, en Europe et en Asie (10, 11). L'empagliflozine a, d'ailleurs, été spécifiquement mentionnée dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, dès 2016 (après la publication d'EMPA-REG OUTCOME), dans le but de prévenir ou retarder l'apparition d'une insuffisance cardiaque et de prolonger la vie (12). Des études plus précises dédiées aux patients avec insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche réduite ou préservée, chez des patients DT2 mais aussi indemnes de diabète, sont actuellement en cours, et leurs résultats sont attendus avec intérêt.

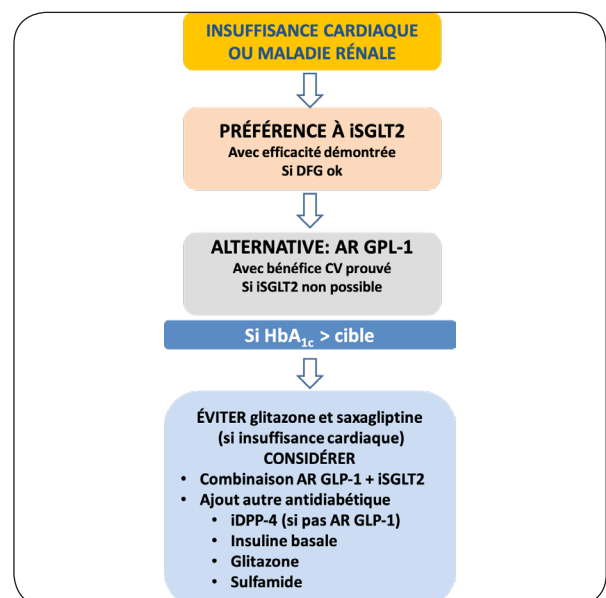
Chez le patient avec maladie rénale, qu'elle soit objectivée par la présence d'une albuminurie ou par une diminution du DFG, peu de médicaments antidiabétiques ont démontré un effet néphroprotecteur (13, 14). Dans ce contexte, les inhibiteurs des SGLT2 deviennent des médicaments de premier choix dans le nouveau consensus (6, 7). Ils sont, en effet, les seuls agents antihyperglycémiques à avoir démontré une réduction significative d'un critère composite rénal, combinant la progression vers une macroalbuminurie, un doublement de la créatinine, une évolution vers l'insuffisance rénale terminale ou le décès d'origine rénale. Les effets positifs des agonistes du récepteur du GLP-1 portent essentiellement sur la réduction de l'albuminurie dans les données disponibles actuellement (14). Tout porte à croire que l'effet néphroprotecteur des inhibiteurs des SGLT2 est indépendant de leur action antihyperglycémique. Des modifications hémodynamiques intrarénales, liées à la restauration du rétrocontrôle tubuloglomérulaire, sont principalement invoquées (15). Les inhibiteurs des SGLT2 sont donc proposés prioritairement chez le patient

avec pathologie rénale légère à modérée (Figure 4).

La position des inhibiteurs des SGLT2 chez le patient avec atteinte rénale est, cependant, particulière puisque, actuellement, ces médicaments ne peuvent pas être prescrits si le DFG est en-dessous de 45-60 ml/min/1,73 m². La limite inférieure de DFG varie, cependant, d'un pays à l'autre, ce qui explique la mention peu explicite «si le DFG est adéquat» dans le consensus ADA-EASD 2018 (6, 7). Cette restriction résulte du fait que l'action anti-hyperglycémique des inhibiteurs des SGLT2 s'amenuise au fur et à mesure de la chute du DFG. Il est cependant fort probable que cette restriction sera tôt ou tard levée ou tout au moins allégée. En effet, aussi bien dans EMPA-REG OUTCOME que dans CANVAS, des patients DT2 avec un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² ont été enrôlés et ce sous-groupe (environ 25 %) a montré la même protection CV que les patients avec un DFG > 60 ml/min/1,73 m² (14). Des études à vocation spécifiquement rénale sont actuellement en cours et devraient contribuer à élargir encore les indications des inhibiteurs des SGLT2 à l'avenir.

Selon le rapport de consensus ADA-EASD 2018, chez les patients avec insuffisance cardiaque ou atteinte rénale prédominantes, si on ne peut donner un inhibiteur des SGLT2 parce que mal toléré ou contre-indiqué en raison d'un DFG trop bas, il convient d'ajouter, en second choix, un agoniste des récepteurs du GLP-1 qui a démontré un bénéfice CV (6, 7). Les effets

Figure 4. Choix thérapeutiques chez les patients avec insuffisance cardiaque ou maladie rénale



des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients DT2 avec insuffisance cardiaque prètent cependant à discussion et méritent certainement des études complémentaires (16).

PATIENTS DT2 SANS MALADIE CV OU RÉNALE DÉMONTRÉE

Chez les patients DT2 sans maladie athéromateuse démontrée, ni insuffisance cardiaque, ni maladie rénale, le choix du médicament à ajouter en seconde intention à la metformine est moins directif. Il est sensiblement basé sur les mêmes critères que ceux qui avaient été utilisés en 2012 (1) et 2015 (2), mettant en avant, outre la complexité éventuelle du traitement et sa tolérance, le risque hypoglycémique, l'effet sur le poids et le coût (Figure 5). Ainsi, le praticien fixera, en concertation avec son patient, l'objectif principal et celui-ci guidera le choix du médicament à ajouter à la metformine (Figure 1).

1) OBJECTIF PRINCIPAL D'ÉVITER LES HYPOGLYCÉMIES

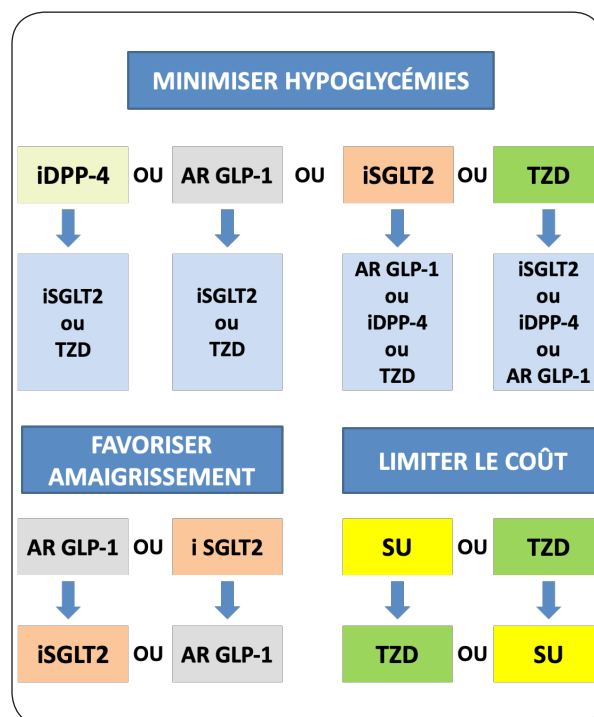
L'utilisation des sulfamides (ou des glinides, par ailleurs non repris dans le consensus) ou de l'insuline expose le patient à un risque d'hypoglycémies. Ces dernières peuvent être potentiellement dangereuses, mais également influencent négativement la qualité de la vie du patient et réduisent, globalement, son adhésion au traitement. Le risque est particulièrement important chez les patients âgés et/ou chez ceux qui vivent isolés. Les hypoglycémies ont toujours représenté un frein majeur dans la prise en charge optimale des patients diabétiques, même si elles sont moins fréquentes chez les patients DT2 que chez les patients avec un diabète de type 1. En association avec la metformine, quatre classes de médicaments n'occasionnent quasi pas d'hypoglycémies, en particulier pas d'hypoglycémies sévères. Ce sont les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines), les agonistes des récepteurs du GLP-1, les thiazolidinediones (pioglitazone) et les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) (Figure 5). Le choix pourra donc se faire parmi ces quatre classes de médicament, en considérant éventuellement d'autres caractéristiques à prendre en compte en fonction du profil du patient et du médicament considéré. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont généralement proposés en première intention en raison de leur excellent profil de tolérance et de leur facilité d'utilisation. Si la cible d'HbA_{1c} n'est pas atteinte, l'ajout à la gliptine d'un inhibiteur des SGLT2 peut s'envisa-

ger (17). A noter que les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose), qui n'exposent pas non plus à des hypoglycémies (ni à une prise de poids d'ailleurs) ne sont pas envisagés dans le rapport de consensus ADA-EASD 2018 (6, 7). Ils sont, en effet, très peu prescrits aux Etats-Unis et en Europe, contrairement à la large utilisation faite en Asie.

2) OBJECTIF PRINCIPAL DE MAÎTRISER LE POIDS CORPOREL

La plupart des patients DT2 ont un excès de poids, voire une obésité franche, et un objectif du traitement est d'obtenir une perte de poids. Cette dernière non seulement facilite le bon contrôle glycémique, mais aussi influence favorablement d'autres facteurs de risque CV, comme la pression artérielle, le profil lipidique et l'inflammation de bas grade. Dans ce contexte, tous les médicaments antidiabétiques ne sont pas équivalents : certains sont généralement associés à une prise du poids (insuline, sulfamides, glitazones), d'autres sont considérés comme neutres sur le plan pondéral (gliptines), d'autres enfin contribuent à réduire l'excès de poids (inhibiteurs des SGLT2 et agonistes des récepteurs du GLP-1) (18). Ce sont ces derniers qui sont privilégiés dans le rapport de consensus si l'objectif est d'obtenir une perte de poids

Figure 5. Choix thérapeutiques chez les patients sans comorbidité cardiovasculaire ou rénale



(Figure 5). Si l'objectif glycémique n'est pas atteint, une combinaison d'un membre de chacune des deux classes est même recommandée (6, 7).

3) OBJECTIF PRINCIPAL DE LIMITER LE COÛT DU MÉDICAMENT

Limitier le coût du traitement pharmacologique a un impact différent d'un pays à l'autre en fonction de la richesse relative du pays et également, pour le malade, du taux de remboursement du médicament. En Belgique, les médicaments antidiabétiques sont totalement remboursés et non directement à charge du patient. Selon le rapport de consensus ADA-EASD 2018 (6, 7), les sulfamides hypoglycémisants ne sont plus à considérer comme une option de premier choix après échec de la metformine, sauf s'il existe des contraintes importantes de coût. En effet, ces médicaments aggravent le risque d'hypoglycémie et ont tendance à faire prendre du poids. Par ailleurs, leur sécurité CV reste débattue et ils paraissent moins favorables de ce point de vue que les inhibiteurs de la DPP-4 dont on connaît, à présent, la bonne sécurité CV (19, 20).

Une autre option intéressante sur le plan du coût est l'usage d'une thiazolidinedione (pioglitazone) dans les pays où ce médicament est disponible sous forme générique à un prix nettement inférieur par comparaison à celui de médicaments plus onéreux cités précédemment (Figure 5). Cette classe pharmacologique est cependant peu utilisée, en particulier en Belgique, en raison d'un profil de sécurité moins favorable (prise de poids, rétention hydrosodée, risque d'insuffisance cardiaque, fractures osseuses).

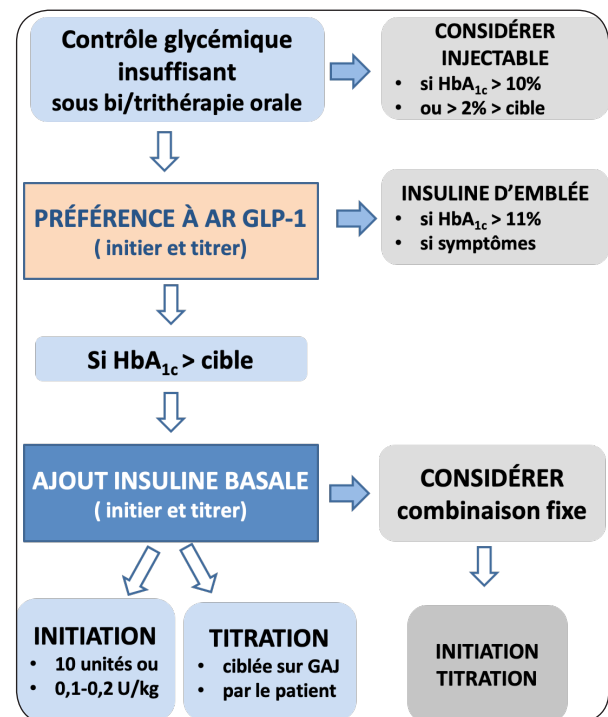
INTENSIFICATION DU TRAITEMENT AVEC DES MÉDICAMENTS INJECTABLES

Une évolution importante a pu être observée à travers les différentes prises de position successives au cours des 6 dernières années. Alors qu'en 2012, le choix se portait prioritairement sur l'ajout d'une insuline basale en cas d'échec du traitement antidiabétique oral (1), la prise de position de 2015 laissait le choix entre l'ajout d'une insuline basale ou l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 selon le profil du patient, notamment son poids corporel et son risque hypoglycémique (2). Le rapport de consensus 2018 émet une recommandation claire et favorise, dorénavant, le recours à un agoniste des récepteurs du GLP-1 plutôt que le

passage à l'insuline (Figure 6) (6, 7). Ce choix s'explique par les résultats des essais cliniques qui ont comparé les résultats avec les deux options thérapeutiques. L'agoniste des récepteurs du GLP-1 permet d'obtenir un aussi bon contrôle métabolique, voire meilleur, que l'insuline basale, sans donner d'hypoglycémie, en entraînant une perte pondérale (au lieu d'une prise de poids) et en n'imposant pas de monitoring de la glycémie à jeun pour titrer la dose d'insuline au coucher.

Si un agoniste des récepteurs du GLP-1 ne suffit pas, il peut être combiné à une insuline basale. Nous avons décrit dans un article précédent les différentes modalités pour optimiser un traitement par insuline basale, en ce compris la combinaison avec un agoniste des récepteurs du GLP-1 (21). La commercialisation récente de préparations pharmaceutiques combinant une insuline basale et un agoniste des récepteurs du GLP-1 devrait faciliter le recours à ce type de traitement, le cas échéant.

Figure 6. Passage à un traitement injectable après échec du traitement oral



MISE EN PERSPECTIVE DE CE CONSENSUS D'EXPERTS AVEC LES CRITÈRES ACTUELS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Comme en 2012 (1) et en 2015 (2), les propositions faites dans le rapport de consensus ADA-EASD actualisé en 2018 (6, 7) ne peuvent être transposées telles quelles en Belgique actuellement, en raison de critères de remboursement spécifiques pour certaines classes de médicaments anti-hyperglycémisants. Ces critères prennent, notamment, en compte des aspects pharmaco-économiques sur lesquels on ne peut plus faire l'impasse. Des avancées substantielles ont heureusement été enregistrées récemment, permettant au médecin praticien de pouvoir plus aisément prescrire les médicaments anti-hyperglycémisants en accord avec les dernières recommandations.

Alors que le consensus ADA-EASD 2018 oriente le choix thérapeutique en fonction de la présence ou non d'une comorbidité (maladie athéromateuse, insuffisance cardiaque ou atteinte rénale) (6, 7), ce critère n'est pas encore pris en compte dans les modalités de remboursement actuellement en vigueur en Belgique. L'avenir nous dira si ces modalités pourront être adaptées dans un délai relativement proche.

Une autre différence majeure est que l'indice de masse corporelle (IMC) n'intervient pas comme critère de prescription pour les agonistes des récepteurs du GLP-1, en particulier chez les patients DT2 avec maladie athéromateuse, dans le consensus ADA-EASD 2018 (6, 7). Or, les modalités de remboursement viennent de changer en Belgique avec le remboursement des agonistes des récepteurs du GLP-1 seulement chez les patients avec un IMC > 30 kg/m², qu'ils aient une maladie athéromateuse ou non. Cette limitation a été décidée pour des raisons économiques, de façon à limiter la population cible, compte tenu d'un prix nettement plus élevé des agonistes des récepteurs du GLP-1 par comparaison à toutes les autres classes d'antidiabétiques. Ainsi, chez les patients avec maladie athéromateuse et un IMC < 30 kg/m², la prescription d'un inhibiteur des SGLT2 est l'alternative à privilégier dans notre pays, à condition que le DFG le permette.

En ce qui concerne les gliflozines, une autre limitation existe dans notre pays en ce sens que ces médicaments ne sont pas remboursés si le taux d'HbA_{1c} est > 9 % (75 mmol/mol), qu'il y ait une comorbidité susceptible de bénéficier de cette classe thérapeutique ou non. Cette limitation n'est en rien mentionnée dans le consensus

ADA-EASD 2018 (6, 7). Cette restriction imposée en Belgique prive donc les patients avec maladie athéromateuse, insuffisance cardiaque et/ou atteinte rénale de la prescription d'un inhibiteur des SGLT2 s'ils ont un taux d'HbA_{1c} > 9 % (75 mmol/mol). Si, par ailleurs, ils ont aussi un IMC < 30 kg/m², ils ne pourraient pas non plus bénéficier d'un agoniste des récepteurs du GLP-1. Ainsi, ces patients seraient privés des deux classes de médicaments qui ont montré une protection cardiorénale.

Enfin, certaines associations ne sont pas remboursées en Belgique alors qu'elles sont proposées dans le rapport de consensus ADA-EASD 2018 en cas d'échec d'une bithérapie comprenant la metformine. Ainsi, une gliptine n'est pas remboursée en Belgique lorsqu'elle est ajoutée à un traitement comprenant une gliflozine (par contre, une gliflozine peut être remboursée, sous conditions, lorsqu'elle est ajoutée à une gliptine) (17). Comme autre exemple, citons le non-remboursement en Belgique de la combinaison d'un inhibiteur des SGLT2 et d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, association prise en considération dans le rapport de consensus et potentiellement intéressante en termes de contrôle glycémique, de perte de poids et de protection cardio-rénale (22).

Comme les conditions de remboursement évoluent constamment dans notre pays, nous conseillons le lecteur intéressé de consulter le site web du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CIBP) : www.cbip.be/fr/start.

CONCLUSION

Le rapport de consensus ADA-EASD 2018 propose un changement de paradigme pour la prise en charge de l'hyperglycémie chez un patient DT2. Après la metformine, le choix est maintenant guidé par la présence d'une maladie athéromateuse ou d'une insuffisance cardiaque ou rénale. Dans ces différents cas de figure, les inhibiteurs des SGLT2 sont mis en avant en raison des effets positifs qu'ils ont montré dans les essais cliniques publiés. Une autre classe qui prend de l'ampleur est celle des agonistes des récepteurs du GLP-1, non seulement chez les patients avec maladie CV athéromateuse, mais également après l'échec des traitements oraux où ils sont maintenant préférés à l'insuline basale. Quoi qu'il en soit, le plan de prise en charge doit être concerté avec le patient qui doit recevoir toutes les informations pour pouvoir être un acteur privilégié et motivé de son traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liege*, 2012, **67**, 623-631.
2. 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.
3. Scheen AJ.— Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP ... aux dernières études. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2017, **11**, 2S15-12S26.
4. 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.
5. Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski JM, et al.— Protection cardiovasculaire et rénale du patient diabétique de type 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 376-381.
6. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.— Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2018, **41**, 2669-2701.
7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2018, **61**, 2461-2498.
8. Scheen AJ, Paquot N.— Inhibiteur des SGLT2 ou agoniste des récepteurs du GLP-1 chez un patient diabétique de type 2 avec maladie cardiovasculaire ? *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 43-50.
9. 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.
10. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res*, 2018, **122**, 1439-1459.
11. Scheen AJ, Paquot N.— Quel médicament antidiabétique choisir chez un patient diabétique de type 2 avec insuffisance cardiaque ? *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 423-428.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.— 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, **37**, 2129-2200.
13. Scheen AJ, Paquot N.— Comment prescrire un médicament antidiabétique oral chez un patient diabétique de type 2 avec insuffisance rénale ? *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 462-468.
14. Scheen AJ.— Effects of glucose-lowering agents on renal surrogate endpoints and hard clinical outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2018, Oct 25. pii: S1262-3636(18)30197-6. doi: 10.1016/j.diabet.2018.10.003. [Epub ahead of print].
15. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al.— Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*, 2018, **94**, 26-39.
16. Scheen AJ.— GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab*, 2017, **43**, 2S13-12S19.
17. Scheen AJ, Paquot N.— Combinaison gliptine-gliflozine dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2016, **12**, 1384-1388.
18. Van Gaal L, Scheen A.— Weight management in type 2 diabetes : current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care*, 2015, **38**, 1161-1172.
19. 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.
20. Scheen AJ.— Sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de la DPP-4 comparée à celle des sulfamides hypoglycémisants. *Rev Med Suisse*, 2018, **14**, 1468-1472.
21. 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.
22. DeFronzo RA.— Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 1353-1362.

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.
Email : Andre.Scheen@chuliege.be