

VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE

QUEL TRAITEMENT INJECTABLE APRÈS ÉCHEC DU TRAITEMENT ORAL CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 ?

SCHEEN AJ (1), PAQUOT N (1)

RÉSUMÉ : Le passage à un traitement injectable, après échec des antidiabétiques oraux, est souvent considéré comme une étape délicate, pour le patient diabétique de type 2 comme pour le médecin, ce qui peut conduire à une certaine inertie thérapeutique. Schématiquement, deux options peuvent être envisagées, soit débiter une insulinothérapie en préférant un analogue d'insuline à action basale, soit recourir à un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1). Chaque option a ses avantages et ses inconvénients, ce qui ouvre la voie à une médecine personnalisée. Néanmoins, la préférence est de plus en plus donnée aux AR GLP-1, mais cette solution est davantage soumise à des conditions restrictives de remboursement. Une combinaison des deux options est également possible, avec la commercialisation récente de deux spécialités à ratio fixe d'un analogue d'insuline basale et d'un AR GLP-1. Cette vignette clinique discute ces différentes options thérapeutiques chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment contrôlé sous antidiabétiques oraux, tout en tenant compte des conditions de remboursement actuellement en vigueur en Belgique.

MOTS-CLÉS : Agoniste des récepteurs du GLP-1 - Antidiabétiques oraux - Combinaison thérapeutique - Diabète de type 2 - Insuline basale - Traitement injectable

WHICH INJECTABLE THERAPY AFTER FAILURE OF ORAL ANTIDIABETIC AGENTS IN TYPE 2 DIABETES ?

SUMMARY : The shift to injection therapy, after failure of oral antidiabetic agents, is often considered as a difficult step by both the patient with type 2 diabetes and the physician, a situation that may lead to clinical inertia. Schematically, two options may be considered, either starting insulin therapy with a preference for basal insulin analogues, or adding a glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RA). Each option has its advantages and disadvantages, which opens the road to personalized medicine. Nevertheless, the preference is increasingly given to GLP-1 AR, yet this solution is more limited by reimbursement conditions. A combination of the two approaches is also possible, with the recent commercialisation of fixed-ratio specialities combining a basal insulin analogue and a GLP-1 RA. This clinical case offers the opportunity to discuss all these different therapeutic options in a patient with poorly controlled type 2 diabetes despite a combination of oral antidiabetic agents, taking also into account the current conditions for reimbursement in Belgium.

KEYWORDS : Basal insulin - Combined therapy - GLP-1 receptor agonist - Injectable therapy - Oral antidiabetic agents - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie progressive qui, généralement, requiert des ajustements thérapeutiques au cours du temps pour maintenir un contrôle glycémique adéquat (1). Cette évolution s'explique par une insulino-sécrétion de plus en plus déficiente face à une insulino-résistance qui, elle, a plutôt tendance à s'aggraver avec l'âge (2). Outre les mesures hygiéno-diététiques, le traitement pharmacologique recommandé commence par la metformine. En cas d'échec de cette monothérapie, il est proposé d'ajouter un autre antidiabétique oral, avec comme choix, en l'absence de comorbidités, soit un sulfamide hypoglycémiant (ou, comme alternative, le répaglinide), soit un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (iDDP-4 ou gliptine), soit un inhibiteur des sodium-glucose cotransporteurs de type 2 (iSGLT2 ou gliflozine)

(3, 4). Il est également théoriquement possible d'ajouter une thiazolidinedione (pioglitazone), mais cette dernière option n'est guère utilisée en Belgique, et ne sera pas considérée ici. En cas d'échec d'une bithérapie orale, une trithérapie orale peut également être envisagée : metformine plus sulfamide (ou répaglinide) plus une gliptine ou une gliflozine ou encore, plus récemment, metformine plus une gliptine plus une gliflozine (5).

Il n'y a pas d'étude validant la place d'une quadrithérapie orale dans le traitement du DT2. Dès lors, lorsqu'une bithérapie orale et, *a fortiori* une triple thérapie orale, s'avèrent insuffisantes pour bien contrôler la glycémie, il est recommandé de passer à un traitement injectable, avec, comme choix, le recours à une insulinothérapie (plus généralement, maintenant, un analogue de l'insuline à action basale) (Tableau I) ou l'introduction d'un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1) (Tableau II) (3, 4). Il existe également l'option d'une combinaison d'un analogue d'insuline à action basale et d'un AR GLP-1 (6-8).

L'objectif de cette vignette thérapeutique est de discuter les avantages et inconvénients des

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

Insuline humaine	Analogues de l'insuline
Insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) Insulatard® Insuman® NPH Humuline® NPH	Insuline détémir (Levemir®, non remboursée chez le DT2)
	Insuline glargine U100 (Lantus®, Abasaglar®)
	Insuline glargine U300 (Toujeo®)
	Insuline dégludec (Tresiba®)

DT2 : diabétique de type 2.

Tableau I. Insuline humaine et analogues de l'insuline à action basale commercialisés en Belgique.

Tableau II. Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 à injection sous-cutanée quotidienne ou hebdomadaire.

Injection quotidienne	Injection hebdomadaire
Exénatide (Byetta®)	Exénatide à action retardée (Bydureon®)
Liraglutide (Victoza®)	Dulaglutide (Trulicity®)
Lixisénatide (Lyxumia®)	Sémaglutide (Ozempic®)

différentes options thérapeutiques après échec d'un traitement oral, tout en tenant compte des critères de remboursement actuellement en vigueur en Belgique.

VIGNETTE CLINIQUE

Mr X, âgé actuellement de 65 ans, présente un DT2 diagnostiqué fortuitement lors d'une prise de sang à l'âge de 55 ans : glycémie à jeun à 150 mg/dl, confirmée et confortée par un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) accru à 7,0 % (53 mmol/mol). Il présentait les deux facteurs de risque principaux, à savoir un antécédent familial de DT2 (mère) et un surpoids important de longue date (indice de masse corporelle ou IMC 29 kg/m²). Outre un renforcement des mesures hygiéno-diététiques, il a d'abord été traité par metformine, à une dose progressivement augmentée de 3 x 500 mg à 3 x 850 mg/jour. Après 3 ans de ce traitement, le taux d'HbA_{1c} a été vérifié à une valeur trop élevée (8,2 % ou 66 mmol/mol). Un traitement par gliclazide à action prolongée a d'abord été ajouté (2 x 60 mg/jour), ce qui a permis de réduire le taux d'HbA_{1c} à 7,2 %, mais avec une prise de poids (IMC 31,0 kg/m²). En outre, le patient a présenté quelques hypoglycémies, sans gravité mais inconfortables, situation qui a amené le médecin à remplacer le gliclazide par un iDPP-4, la sitagliptine 100 mg. Au fil du temps, le taux d'HbA_{1c} est progressivement remonté à 7,5 % puis à 7,9 %. La fonction rénale est restée dans les limites de la normale (débit de filtration glomérulaire 70 ml/min/1,73 m²), avec, cependant, une microalbu-

minurie positive (50 mg/g créatinine). Le patient présente une hypertension artérielle traitée par un inhibiteur du système rénine-angiotensine. Compte tenu du cumul de plusieurs facteurs de risque, le patient a été soumis à un test d'effort qui n'a pas révélé d'ischémie myocardique. Un iSGLT2 (empagliflozine 10 mg) a alors été ajouté. Sous une triple thérapie metformine plus iDPP-4 plus iSGLT2, le taux d'HbA_{1c} a baissé jusque 7,1 %. Cependant, progressivement, une détérioration du contrôle glycémique est observée, avec une remontée du taux d'HbA_{1c} à une valeur de 8,1 % (65 mmol/mol), 10 années après le diagnostic. Cette évolution amène au constat de l'échec du traitement oral et à décider le passage à un traitement injectable. L'IMC du patient est, à ce moment, de 30,2 kg/m².

QUESTIONS POSÉES

1. Donnez les arguments pro/contra relatifs au choix d'une insulinothérapie.
2. Donnez les arguments pro/contra relatifs au choix d'un AR GLP-1.
3. Donnez les arguments pro/contra pour associer une insuline basale et un AR GLP-1, éventuellement en combinaison à ratio fixe.
4. Commentez les différents choix en fonction du traitement oral préalable et, éventuellement, des critères de remboursement.

RÉPONSES AUX QUESTIONS POSÉES

1. DONNEZ LES ARGUMENTS PRO/CONTRA RELATIFS AU CHOIX D'UNE INSULINOTHÉRAPIE

A) ARGUMENTS EN FAVEUR

La solution du passage à l'insuline après échec du traitement oral a été la seule solution thérapeutique pendant plus de 50 ans. Les médecins disposent donc d'une large expérience clinique. Depuis le début des années 2000, c'est l'administration d'une insuline basale qui s'est imposée comme le traitement de préférence plutôt

que le recours aux insulines prémixées, pour minimiser le risque d'hypoglycémie et de prise de poids. De nombreux essais cliniques ont validé cette stratégie, plus particulièrement avec des analogues de l'insuline à action basale (9). Cette solution a été popularisée par le slogan «*treat-to-target < 7 %*» lors de la campagne de lancement de l'analogue de l'insuline glargine, proposant un schéma de titration relativement agressif avec l'objectif de quasi normaliser la glycémie à jeun (10). Dans ces conditions, un analogue d'insuline à action basale s'est avéré 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 des mesures de la glycémie à jeun. Cette approche se révèle également réalisable et efficace en vie réelle, comme l'a montré l'étude belge InuStar conduite en Médecine générale (11).

Par ailleurs, si la titration de l'insuline basale ne suffit pas à obtenir un bon contrôle glycémique, le praticien dispose de plusieurs possibilités pour optimiser l'insulinothérapie basale, comme nous l'avons discuté dans un article précédent (12). Au final, l'insulinothérapie n'est pas confrontée à un épuisement de son effet, moyennant des ajustements éventuels si nécessaire. Par ailleurs, le traitement insulinaire n'est soumis à aucune contrainte de remboursement et peut être ajouté à n'importe quel autre médicament anti-hyperglycémiant préalable, qui peut, au besoin, être maintenu parallèlement à l'insuline (12) (voir réponses à la dernière question) (Tableau III). Le coût de l'insuline *stricto sensu*, y compris celui des analogues, est moins élevé que celui des AR GLP-1, mais il convient de ne pas négliger les éventuels coûts annexes, dont ceux de l'autosurveillance ou, chez certains patients, de l'aide d'une infirmière à domicile.

B) ARGUMENTS EN DÉFAVEUR

Le passage à l'insuline est souvent redouté par le patient et ce, pour plusieurs raisons : citons la nécessité d'injections sous-cutanées quotidiennes («*la peur des piqûres*»), la crainte des hypoglycémies pour leur inconfort ou leur potentielle dangerosité, la référence éventuelle à des histoires malheureuses («*mon voisin a dû être amputé peu après le passage à l'insuline*»), la barrière psychologique de la prise de conscience que la maladie s'aggrave. Dans ces conditions, le médecin peut hésiter à proposer le passage à l'insuline, *a fortiori* s'il n'en a qu'une expérience limitée. Ceci entraîne une inertie clinique dommageable, non seulement au niveau de l'initiation du traitement, mais

aussi de la titration posologique (13). La gestion d'une insulinothérapie est, à l'évidence, plus compliquée pour le patient DT2 que l'injection d'un AR GLP-1. Idéalement, le dose d'insuline doit, en effet, être titrée sur la glycémie à jeun, ce qui requiert une autosurveillance glycémique régulière. L'expérience de terrain montre que la titration n'est pas toujours réalisée de façon optimale, le plus souvent par crainte d'hypoglycémies (en particulier durant la nuit), voire de prise de poids mal acceptée (11). Enfin, contrairement aux AR GLP-1 (14), il n'y a pas d'études démontrant que le passage à l'insuline permet de réduire les complications cardiovasculaires (Tableau III). Au vu de l'ensemble de ces éléments, et alors que les deux options étaient placées sur un pied d'égalité en 2015 (3), le dernier consensus européen et américain de 2018 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 (1, 4) (Figure 1).

2. DONNEZ LES ARGUMENTS PRO/CONTRA RELATIFS AU CHOIX D'UN AR GLP-1

A) ARGUMENTS EN FAVEUR

Les AR GLP-1 sont dotés d'une bonne efficacité anti-hyperglycémiant, supérieure à tous les antidiabétiques oraux. Comparativement à une insuline basale, plusieurs études comparatives directes ont également rapporté une réduction du taux d'HbA_{1c} au moins égale, et souvent plus importante, avec l'ajout d'un AR GLP-1 après échec d'un traitement oral (15). Par ailleurs, cette amélioration du contrôle glycémique n'est pas associée à une augmentation de l'incidence des hypoglycémies (si pas de sulfamide présent), contrairement à l'ajout d'une insuline basale qui ne met pas le patient DT2 à l'abri de la survenue éventuelle de ce type de complications. L'AR GLP-1 s'accompagne de certains bénéfices additionnels, comme une perte de poids, souvent appréciée chez un patient DT2, et une légère diminution de la pression artérielle (15) (Tableau IV). Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, l'AR GLP-1 a démontré sa capacité à réduire l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs, avec également une légère réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des événements rénaux (en particulier une baisse de l'albuminurie) (14). Enfin, d'un point de vue pratique, le traitement est plus facilement accepté par le patient, puisqu'il ne requiert pas d'autosurveillance glycémique et qu'il ne nécessite pas une éducation élaborée pour expliquer la titration

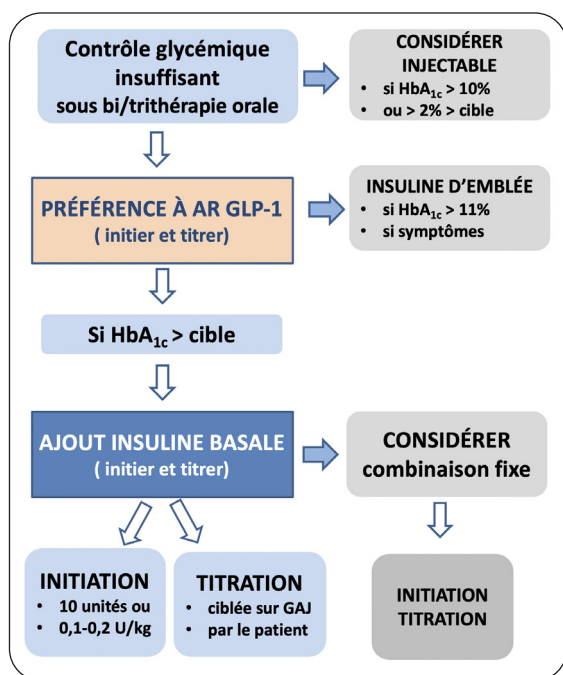
Tableau III. Pro et contra pour instaurer une insulinothérapie.

Arguments pro	Arguments contra
Longue expérience clinique	Risque d'hypoglycémie
Titration possible jusqu'à l'objectif	Prise de poids
Ajout possible à tout traitement oral	Autosurveillance glycémique souhaitée
Aucune restriction de remboursement	Nécessité d'une éducation plus élaborée
Différentes possibilités d'optimisation	Titration souvent sous-optimale
Pas d'épuisement de l'effet	Mauvaise image
Coût de l'insuline <i>stricto sensu</i> moins élevé	Pas de protection cardiovasculaire démontrée

Tableau IV. Pro et contra pour instaurer un traitement par AR GLP-1.

Arguments pro	Arguments contra
Bonne efficacité anti-hyperglycémiant	Durabilité de l'efficacité anti-hyperglycémiant variable
Pas d'hypoglycémie (en l'absence de sulfamide)	Troubles digestifs possibles (en début de traitement)
Facilité, éducation élaborée non nécessaire	Sécurité à long terme moins bien connue
Possibilité d'une injection par semaine	Pas d'ajout possible à tout traitement oral
Perte de poids, baisse de la pression artérielle	Coût du médicament plus élevé
Protection cardiovasculaire et réduction de l'albuminurie	Conditions restrictives pour le remboursement et la prolongation

Figure 1. Choix d'un traitement injectable après échec du traitement oral chez le patient diabétique de type 2 : adaptation du «2018 ADA-EASD consensus report» (1).



(contrairement à ce qui est recommandé pour l'insuline basale, comme discuté en réponse à la question précédente). De plus, avec certains AR GLP-1 (Tableau II), le traitement peut être injecté une seule fois par semaine au lieu d'une injection quotidienne avec l'insuline basale. Au vu de l'ensemble de ces éléments, il n'est donc pas étonnant que le recours à un AR GLP-1 ait été préféré à l'instauration d'une insuline basale dans les dernières propositions américaine et européenne pour le traitement du DT2 (1, 4).

B) ARGUMENTS EN DÉFAVEUR

Il existe cependant des éléments qui ne plaident pas nécessairement pour l'ajout d'un AR GLP-1. Si l'efficacité est très bonne dans un premier temps, la durabilité de l'effet anti-hyperglycémiant peut s'estomper progressivement avec le temps, sans doute parallèlement avec l'épuisement progressif de la fonction des cellules B généralement observé dans le DT2 (2). La tolérance digestive (nausées, vomissements, diarrhée) peut poser problème chez 10 à 20 % des patients chez qui un traitement par AR GLP-1 est instauré. Même si ces manifestations indésirables s'estompent avec le temps, 5 à 10 % des patients vont arrêter le traitement pour intolérance. Par ailleurs, le profil de sécurité à long terme des AR GLP-1 est moins bien connu que celui de l'insuline basale (Tableau IV).

Un AR GLP-1 ne peut pas être ajouté à n'importe quel antidiabétique oral, soit pour des raisons pharmacologiques (gliptine), soit pour des raisons économiques (gliflozine) (voir réponses à la 4^{ème} question). Il existe actuellement, en Belgique, d'autres limitations réglementaires pour instaurer un traitement par AR GLP-1 puisque l'IMC doit être $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ et le taux d'HbA_{1c} doit être $\geq 7,5 \%$, deux limitations qui ne concernent pas le recours à une insuline basale. Enfin, la prolongation du traitement impose également de démontrer son efficacité au bout de la première année, avec une réduction du taux d'HbA_{1c} $\geq 1 \%$ ou l'atteinte d'une valeur $< 7 \%$. Il en résulte qu'un certain nombre de patients DT2 vont devoir arrêter ce traitement malgré le fait qu'ils en tirent, tout de même, un certain bénéfice, ce qui les obligera à un passage à l'insuline

3. DONNEZ LES ARGUMENTS PRO/CONTRA POUR ASSOCIER UNE INSULINE BASALE ET UN AR GLP-1, ÉVENTUELLEMENT EN COMBINAISON À RATIO FIXE

A) ARGUMENTS EN FAVEUR

Associer une insuline basale et un AR GLP-1 permet de tirer les avantages de chacune des deux stratégies, tout en limitant éventuellement les principales manifestations indésirables de l'une et de l'autre (6-8). Ainsi, l'insuline basale, titrée correctement, permet de cibler au mieux la glycémie à jeun tandis que l'incrétinomimétique cible principalement l'hyperglycémie post-prandiale. La combinaison de ces deux effets entraîne une réduction plus importante du taux d'HbA_{1c} que chacune des deux approches individuelles (16). Par ailleurs, les doses d'insuline nécessaires pour obtenir un bon contrôle glycémique sont plus faibles lorsque l'insuline est associée à un AR GLP-1, de telle sorte que la combinaison des deux est souvent associée à un risque hypoglycémique réduit (et non accru) par rapport à l'insuline seule utilisée à une posologie plus élevée (16). Enfin, la prise de poids généralement observée sous insuline (résultant principalement de l'amélioration glycémique, avec diminution de la perte calorique via la réduction de la glucosurie) est limitée avec l'adjonction d'un AR GLP-1 qui freine l'appétit; la combinaison peut même conduire à une perte de poids chez certains patients malgré le traitement par insuline (16).

Depuis 1-2 ans, le praticien a la possibilité de prescrire une combinaison à ratio fixe, avec deux spécialités commercialisées, le Suliqua® (insuline glargine plus lixisénatide) (17) et le Xultophy® (insuline dégludec plus liraglutide) (18). La combinaison à ratio fixe offre les mêmes avantages que l'utilisation séparée des deux agents pharmacologiques décrits ci-dessus (16). Un des atouts de ces spécialités dans un seul et même stylo-injecteur est la simplification de la prise en charge avec une seule injection par jour au lieu de deux injections quotidiennes si les deux produits sont injectés séparément. Il a été rapporté que toute simplification du traitement améliore l'observance thérapeutique, chez le patient DT2 (19) comme rapporté en général (20). Un autre avantage est la titration très progressive qui permet une augmentation plus lente de la posologie de l'AR GLP-1, ce qui limite l'incidence et la sévérité des manifestations indésirables digestives, comme l'ont montré différentes études (8).

B) ARGUMENTS EN DÉFAVEUR

Un inconvénient de cette combinaison à ratio fixe est que l'augmentation des doses des deux

composants se fait de façon parallèle, alors que deux injections séparées permettent une plus grande flexibilité dans le cas où le patient DT2 aurait besoin d'une proportion plus élevée d'insuline que d'AR GLP-1 (ou inversement). La titration, poussée jusqu'à la limite de la dose acceptable pour l'AR GLP-1, plafonne la dose finale de l'insuline qui peut être injectée. Le désavantage principal de ces préparations combinées consiste dans l'utilisation d'emblée d'une bithérapie, par essence plus coûteuse, alors que le seul recours à une insuline basale (ou à un AR GLP-1) pourrait s'avérer suffisant chez un certain nombre de patients. C'est pour cette raison que les conditions belges actuelles de remboursement du Suliqua® et du Xultophy® exigent que le patient DT2 soit déjà traité par une insuline basale ou par un AR GLP-1, ou encore par les deux produits injectés séparément. Par ailleurs, si le patient n'était pas déjà traité par AR GLP-1, l'IMC doit être ≥ 30 kg/m² pour que la spécialité soit remboursée.

4. COMMENTEZ LES DIFFÉRENTS CHOIX EN FONCTION DU TRAITEMENT ORAL PRÉALABLE ET, ÉVENTUELLEMENT, DES CRITÈRES DE REMBOURSEMENT

Les possibilités thérapeutiques en termes de conditions de remboursement pour l'utilisation d'un AR GLP1 dépendent du traitement antidiabétique oral préalable, des caractéristiques cliniques (IMC) ou de critères biologiques (HbA_{1c}) (Tableau V). Ces limitations ne concernent pas le traitement par analogue de l'insuline à action basale. Par ailleurs, dans tous les cas de figure, la prolongation du remboursement du traitement par AR GLP-1 impose que le taux d'HbA_{1c} ait diminué d'au moins 1 % ou que la valeur d'HbA_{1c} soit tombée < 7 % (53 mmol/mol).

A) COMBINAISON METFORMINE PLUS SULFAMIDE (OU RÉPAGLINIDE)

Chez le patient DT2 imparfaitement contrôlé sous une combinaison metformine-sulfamide, l'insuline peut être prescrite sans conditions particulières. En général, la metformine est poursuivie tandis que le sulfamide peut éventuellement être stoppé, suivant le profil du patient, pour éviter les hypoglycémies.

L'ajout d'un AR GLP-1 peut également être considéré, mais il existe deux conditions restrictives : d'une part, le taux d'HbA_{1c} doit être supérieur à 7,5 % (58 mmol/mol), d'autre part, l'IMC doit être égal ou supérieur à 30 kg/m². Les deux médicaments oraux peuvent être poursuivis, en sachant que le risque d'hypoglycémie doit être surveillé si le sulfamide est maintenu.

Traitement oral de base	AR GLP-1 si HbA _{1c} > 7,5 % et IMC ≥ 30 kg/m ²	Effets démontrés
Metformine + sulfamide	Pas d'autres contraintes	Diminution HbA _{1c} avec perte de poids
Metformine + gliptine	Stop traitement par gliptine	Diminution HbA _{1c} avec perte de poids
Metformine + gliflozine	Stop traitement par gliflozine	Pas d'étude démontrant une meilleure efficacité
Metformine + gliptine + gliflozine	Stop traitement par gliptine et gliflozine	Pas d'étude, meilleure efficacité peu probable

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; IMC : indice de masse corporelle.

Tableau V. Limitation du recours aux agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 en fonction du traitement oral de base et des critères de remboursement en Belgique.

B) COMBINAISON METFORMINE (± SULFAMIDE) PLUS GLIPTINE

Chez le patient DT2 imparfaitement contrôlé sous une combinaison metformine-gliptine, l'insuline peut, ici aussi, être débutée sans conditions particulières. En général, la metformine est poursuivie tandis que le maintien de la gliptine est à envisager au cas par cas (6).

L'ajout d'un AR GLP-1 rencontre les mêmes critères que ceux décrits dans le paragraphe précédent. De plus, ce traitement injectable incrétinomimétique ne peut s'envisager que si l'on arrête le traitement par l'iDPP-4 puisque ces deux agents agissent via des mécanismes similaires ciblant le système incrétine et qu'aucune plus-value d'une combinaison AR GLP-1-gliptine n'a été clairement démontrée dans les essais cliniques (5). Comme un AR GLP-1 est plus puissant qu'une gliptine, le remplacement d'une gliptine par un AR GLP-1 est susceptible d'améliorer le contrôle métabolique. Le remplacement de l'iDPP-4 par un AR GLP-1 entraîne une réduction significative du taux d'HbA_{1c}, quoique généralement assez modeste, avec une augmentation de la proportion de patients atteignant la cible < 7 %, et une réduction modérée de la glycémie à jeun (5). On note également une réduction du poids corporel et de la pression artérielle systolique avec l'AR GLP-1, non observée avec l'iDPP-4. Par ailleurs, alors que les iDPP-4 sont neutres sur le plan cardiovasculaire, les AR GLP-1 ont montré une réduction des événements cardiovasculaires, ce qui peut offrir un bénéfice spécifique chez les patients DT2 à haut risque cardiovasculaire (14, 21). Chez les patients DT2 présentant une néphropathie, une réduction de l'albuminurie a également été rapportée avec l'ajout d'un AR GLP-1 (14). Outre le recours à une injection sous-cutanée, le prix à payer pour les patients est la survenue de nausées dans 10 à 20 % des cas, surtout en début de traitement, alors que les gliptines sont généralement parfaitement tolérées.

C) COMBINAISON METFORMINE (± SULFAMIDE) PLUS GLIFLOZINE

Chez le patient DT2 imparfaitement contrôlé sous une combinaison metformine-gliflozine, l'insuline peut, à nouveau, être instaurée sans conditions particulières. En général, la metformine est poursuivie et il existe des arguments pour également maintenir l'iSGLT2 (12).

L'ajout d'un AR GLP-1 ne peut s'envisager que si le traitement par la gliflozine est interrompu, puisque les deux classes de médicaments ne sont pas remboursées en Belgique pour des raisons budgétaires. Force est de reconnaître que l'on ne dispose pas d'études démontrant une meilleure efficacité sur le contrôle glycémique si l'on remplace une gliflozine par un AR GLP-1. Le remplacement pourrait donc s'envisager pour d'autres raisons, soit pour éviter certaines manifestations indésirables sous iSGLT2 (infections urogénitales, par exemple), soit pour bénéficier d'une perte de poids plus importante, notamment avec le sémaglutide, chez des patients avec un IMC ≥ 30 kg/m².

D) COMBINAISON METFORMINE (± SULFAMIDE) PLUS GLIPTINE PLUS GLIFLOZINE

Chez le patient DT2 imparfaitement contrôlé sous une triple thérapie orale, comme celle décrite dans la vignette clinique, l'insuline peut être débutée sans conditions particulières. En général, la metformine est poursuivie et il existe des arguments pour également poursuivre l'iSGLT2, alors que l'intérêt de maintenir l'iDPP4 est moins évident.

L'ajout d'un AR GLP-1 ne paraît guère envisageable car, comme déjà mentionné, cette approche impliquerait d'interrompre à la fois la gliptine et la gliflozine. Dès lors, il est peu probable que ce passage à un injectable de type AR GLP-1, avec arrêt de deux médicaments oraux, permette d'améliorer le contrôle métabolique et aucune étude n'est disponible pour sou-

tenir cette stratégie. Il paraît donc préférable, dans ce cas particulier, de privilégier le passage à l'insuline.

CONCLUSION

L'échappement au traitement oral impose d'envisager, sans délai pour éviter l'inertie clinique, le passage à un traitement injectable pour maintenir un bon contrôle glycémique chez de nombreux patients DT2. Alors que la seule solution possible a été, pendant longtemps, le passage à l'insuline, une alternative est actuellement disponible avec les AR GLP-1. Il existe des arguments en faveur et en défaveur de chacune de ces deux approches thérapeutiques qui, en pratique, doivent donc être choisies en fonction du profil individuel du patient DT2 (médecine personnalisée). Les dernières recommandations internationales plaident, dans la majorité des cas, pour le recours à un AR GLP-1 plutôt qu'à l'insuline en première intention. Cependant, en pratique clinique, il faut tenir compte des contraintes de remboursement initial et de prolongation imposées aux AR GLP-1 en Belgique et qui ne concernent pas l'insulinothérapie. Enfin, une combinaison des deux approches peut offrir une série d'avantages, soit en associations séparées, soit en combinaison à ratio fixe.

BIBLIOGRAPHIE

- 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**:2461-98.
- Fery F, Paquot N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2005;**60**:361-8.
- Scheen AJ, Paquot N. Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2015;**70**:122-8.
- 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**:629-33.
- Scheen AJ. Comment je traite ... un patient diabétique de type 2 mal contrôlé sous une combinaison metformine plus gliptine. *Rev Med Liege*.2019;**74**:443-50.
- Scheen AJ, Paquot N. Rationnel en faveur d'une combinaison insuline basale-incrétine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2013;**68**:562-8.
- Scheen AJ, Paquot N. Intérêt d'une combinaison agoniste des récepteurs du GLP-1 et insuline basale dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2014;**10**:1549-54.
- Valentine V, Goldman J, Shubrook JH. Rationale for, initiation and titration of the basal insulin/GLP-1RA fixed-ratio combination products, IDegLira and IGLarLixi, for the management of type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2017;**8**:739-52.
- Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes, Obesity Metab* 2017;**19**:3-12.
- Mathieu C, Robbrecht S. Reaching glycaemic targets while minimizing hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes patients. *Diabetes, Obesity Metab* 2008;**10**:14-23.
- Scheen AJ, Mathieu C, Nobels F. Instauration et optimisation d'une insulinothérapie en médecine générale : InsuStar, une étude observationnelle prospective belge dans le diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2015;**70**:423-31.
- Scheen AJ, Paquot N. Optimisation d'un traitement par insuline basale chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege* 2017;**72**:156-61.
- Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes, Obesity Metab* 2018;**20**:488-96.
- Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:776-85.
- Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity Metab* 2017;**19**:217-26.
- Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;**154**:101-15.
- Scheen AJ. Combinaison à ratio fixe insuline basale glargine-lixisénatide (Suliqua®). *Rev Med Liege* 2019;**74**:111-6.
- Scheen AJ, Mathieu C. Combinaison en proportion fixe insuline basale degludec-liraglutide (Xultophy®). *Rev Med Liege* 2018;**73**:526-32.
- Bailey CJ, Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2011;**65**:314-22.
- Scheen AJ, Giet D. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liege* 2010;**65**:232-8.
- Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017;**136**:849-70.

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