

ACTUALISATION 2015 DES RECOMMANDATIONS AMÉRICAINES ET EUROPÉENNES POUR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

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

RÉSUMÉ : Les recommandations pour le traitement du diabète de type 2, synthétisées par un groupe d'experts au nom de l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), ont été actualisées début 2015. Comme dans les recommandations précédentes datant de 2012, le traitement doit être centré sur le patient. Après l'échec de la metformine, premier choix incontesté, la sélection doit s'orienter en fonction des profils d'efficacité et de sécurité des différents médicaments antidiabétiques. À côté des sulfamides, de la pioglitazone, d'une gliptine, d'un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ou d'une insuline basale, une autre possibilité consiste maintenant à ajouter un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (gliflozine). Dès lors, la variété des triples thérapies possibles est en nette augmentation. Par ailleurs, si une insuline basale (avec ou sans metformine) ne suffit pas à contrôler la glycémie, le choix peut se faire entre intensifier l'insulinothérapie (comme en 2012), ajouter une gliptine ou une gliflozine ou encore associer un agoniste des récepteurs du GLP-1 dans les propositions de 2015. L'approche globale ciblant tous les facteurs de risque est recommandée pour limiter le risque cardiovasculaire, en insistant toujours sur les mesures hygiéno-diététiques.

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

UPDATED 2015 ADA-EASD POSITION STATEMENT OF MANAGEMENT
OF TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : The strategy for the management of type 2 diabetes, summarized by a group of experts of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), has been updated early 2015. As in the previous position statement published in 2012, a patient-centered approach is recommended and the choice of the best medication, after failure of metformin monotherapy, should be based on the efficacy and safety profile of each pharmacological class. Besides sulfonylureas, thiazolidinediones (pioglitazone), DPP-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists or basal insulin, another new possibility consists in the addition of an inhibitor of sodium-glucose cotransporters type 2 (gliflozin). Thus, the variety of possible triple therapies is increasing dramatically. Furthermore, when a basal insulin (with or without metformin) is not able to adequately control blood glucose, instead of intensifying insulin therapy (as recommended in 2012), new opportunities are available with the addition of a gliptin, a gliflozin or a GLP-1 receptor agonist in the updated 2015 version. A global integrated approach targeting all risk factors is recommended to reduce cardiovascular complications, with a special emphasis on life-style.

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

INTRODUCTION

La Revue médicale de Liège a fait paraître fin 2012 (1) un résumé des recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), publiées conjointement par un groupe d'experts dans *Diabetes Care* (2) et dans *Diabetologia* (3), pour le traitement 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'hémoglobine glyquée ou HbA_{1c} à viser en fonction des caractéristiques individuelles du patient) et le choix individualisé des médicaments anti-hyperglycémiantes (selon le profil d'efficacité et surtout de sécurité des molécules disponibles).

Début 2015, le même groupe d'experts, à la demande de l'ADA et de l'EASD, a publié une version actualisée de ces recommandations, dans *Diabetes Care* en janvier (4) et dans *Diabetologia* en mars (5). En effet, depuis 2012, une nouvelle classe d'agents anti-hyperglycémiantes a été commercialisée dans de nombreux pays, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) présents dans le tube contourné proximal rénal (6) et de nouvelles options de combinaisons thérapeutiques sont désormais possibles (3, 4, 5). Par ailleurs, les résultats des premiers grands essais cardiovasculaires avec les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ont été publiés (7), apportant de nouvelles informations concernant la sécurité des gliptines (8). Les grandes lignes directrices du traitement du DT2 de 2012 (1) restent globalement d'actualité en 2015 (4, 5). Néanmoins quelques ajustements sont proposés qui sont susceptibles d'avoir des implications en pratique clinique (9).

Le but de cet article est de présenter les principales modifications apportées par rapport au

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

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

document détaillé publié en 2012 (1). Nous développerons plus particulièrement les points suivants : (a) l'individualisation de la cible glycémiq; (b) le maintien en bonne place des antidiabétiques de première génération; (c) les avancées concernant les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines); (d) le positionnement étendu des inhibiteurs des SGLT2, nouvelle classe thérapeutique originale; (e) la place des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), y compris en combinaison à l'insuline basale; (f) l'affinement des modalités de l'insulinothérapie chez le patient DT2; (g) les critères de choix des médicaments antidiabétiques; (h) l'importance d'une prise en charge globale pour la prévention cardiovasculaire; et (i) la mise en perspective de ces recommandations avec les critères de remboursement belges, prenant en compte les contingences pharmaco-économiques.

INDIVIDUALISATION DE LA CIBLE GLYCÉMIQUE

Corriger l'hyperglycémie a deux objectifs principaux : éviter la survenue de complications aiguës et prévenir l'apparition ou l'aggravation de complications chroniques. Parmi celles-ci, les preuves d'efficacité sont plus évidentes pour les lésions de microangiopathie (rétinopathie, néphropathie) que pour celles de macroangiopathie (coronaropathie, accidents vasculaires cérébraux) (10, 11). Il a été longtemps considéré que la cible devait être un taux d'HbA_{1c} < 7% ou (< 53 mmol/mol). Cependant, cette valeur doit être ajustée en fonction des caractéristiques individuelles du patient. Cette stratégie avait déjà été décrite lors de la publication de 2012 (1). Dans la version actualisée (4, 5), il est proposé de diviser ces caractéristiques en paramètres modifiables et non modifiables, comme cela est utilisé pour la gestion de l'hypercholestérolémie et le calcul du SCORE de risque cardiovasculaire (fig. 1). L'individualisation des cibles apparaît donc de plus en plus essentielle, surtout avec le vieillissement de la population diabétique, et doit être discutée avec le patient de façon à pouvoir compter sur son implication active, ce qui devrait favoriser l'observance thérapeutique.

ANTIDIABÉTIQUES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION

1) METFORMINE

Sauf s'il existe une contre-indication ou si le biguanide ne peut être toléré sur le plan digestif (dyspepsie, diarrhée), la metformine est toujours considérée comme le premier choix pharmacologique dans le traitement du DT2. L'insuffisance rénale représente une contre-indication classique et la metformine doit, selon la notice officielle, être évitée si la filtration glomérulaire est inférieure à 60 ml/min/1,73 m². Le «position statement» 2012 admettait, cependant, qu'une utilisation prudente de la metformine, en réduisant la posologie journalière et en surveillant régulièrement la fonction rénale, est acceptable jusqu'à une filtration glomérulaire de 30 ml/min/1,73 m² (2, 3). Cette position, que nous avons discutée et validée dans un article précédent (12), est confortée dans la version actualisée des recommandations de 2015 (4, 5). La metformine a trop longtemps été évitée dans des groupes de patients considérés comme à risque alors qu'elle peut rendre des services évidents si elle est utilisée à bon escient (13).

2) SULFAMIDES

Les sulfamides hypoglycémisants restent une alternative en cas de contre-indication ou de non-tolérance à la metformine. Ils peuvent être également utilisés en association avec la metformine, ce qui a représenté la combinaison classique (et à vrai dire unique) pendant plusieurs décennies. Ils ont, comme avantage, une bonne efficacité (au moins dans les premiers mois), un faible coût et une longue expérience d'utilisation (4, 5). Par contre, ils augmentent le risque d'hypoglycémie, font prendre du poids et ont une sécurité cardiovasculaire qui reste controversée. Ils sont de plus en plus remis en question comme second choix après la metformine, en particulier chez les personnes fragilisées (patients âgés, vivant seuls et/ou avec insuffisance rénale) au profit des inhibiteurs de la DPP-4, comme discuté dans un article précédent (14).

3) THIAZOLIDINEDIONES

La classe des thiazolidinediones a été impactée très négativement par le retrait de la rosiglitazone en Europe (9). Par ailleurs, la pioglitazone a également été retirée du marché en France et en Allemagne en raison d'un risque présumé accru de cancers de vessie. Selon les dernières données

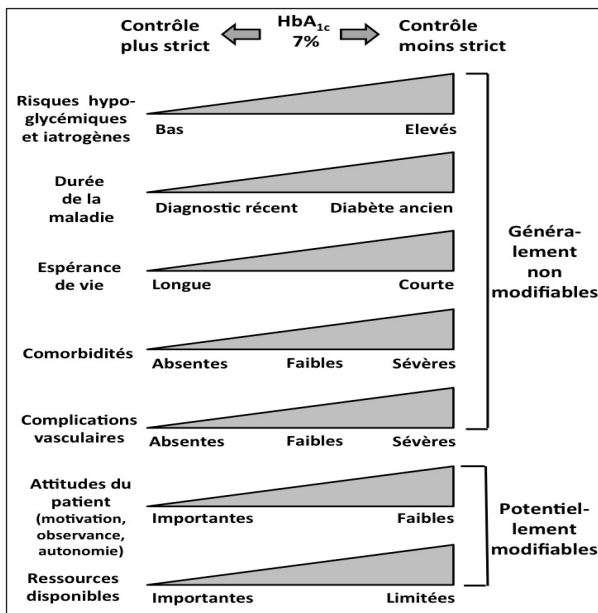


Figure 1. Illustration des éléments de décision amenant à viser une qualité d'équilibration glycémique (niveau d'HbA_{1c} cible) en fonction de quelques caractéristiques clé du patient diabétique de type 2.

résumées dans les recommandations de 2015, il semble cependant que ce risque soit loin d'être étayé (4, 5), avec des données rassurantes encore rapportées tout récemment (15). Néanmoins, les glitazones exposent à d'autres risques dont une prise de poids, une rétention hydro-sodée, un risque d'insuffisance cardiaque et une augmentation de l'incidence des fractures (4, 5). Dès lors, l'utilisation de la pioglitazone (Actos®) reste limitée dans la plupart des pays, dont la Belgique.

AVANCÉES CONCERNANT LES INHIBITEURS DE LA DPP-4 (GLIPTINES)

Cinq inhibiteurs de la DPP-4 sont disponibles : par ordre chronologique d'apparition sur le marché belge, la sitagliptine (Januvia®), la vildagliptine (Galvus®), la saxagliptine (Onglyza®), la linagliptine (Trajenta®) et l'alogliptine (Vipidia®). Toutes ces gliptines ont été décrites dans la rubrique «Le médicament du mois» de la revue lors de leur commercialisation en Belgique. Par rapport au «position statement» précédent (1), deux faits nouveaux sont mis en avant dans la version actualisée de 2015 (4, 5).

En 2012, la polémique à propos des inhibiteurs de la DPP-4 concernait surtout un éventuel risque pancréatique, avec une suspicion d'augmentation de l'incidence des pancréatites

aiguës et même des cancers du pancréas (16). Depuis lors, un nombre important de données épidémiologiques et de résultats obtenus lors de vastes essais cliniques contrôlés ont permis d'être rassuré à ce sujet (8). Même si le débat n'est pas tout à fait clos en 2015, il n'a certainement plus la même acuité qu'en 2012 (17).

Par ailleurs, les résultats des premiers grands essais de sécurité cardiovasculaire avec les inhibiteurs de la DPP-4 ont été publiés en 2013. Il s'agissait d'études de non-infériorité *versus* placebo, à la demande de la Food and Drug Administration des Etats-Unis : SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine chez des sujets à haut risque cardiovasculaire (18) et EXAMINE avec l'alogliptine chez des patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu récent (19). Les deux études n'ont pas montré de différences significatives entre la gliptine et le placebo en ce qui concerne le critère cardiovasculaire composite primaire et les différents critères secondaires. Il faut cependant noter une augmentation inattendue, mais statistiquement significative, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients traités par saxagliptine dans SAVOR-TIMI 53 (20). Il n'y a pas d'explication claire à ce stade et cette manifestation indésirable doit être vérifiée avec les autres inhibiteurs de la DPP-4 dans les grandes études en cours, notamment l'étude TECOS avec la sitagliptine dont les résultats sont attendus en juin 2015 (8).

POSITIONNEMENT DES INHIBITEURS DES SGLT2

En 2012, les inhibiteurs des SGLT2 n'étaient pas encore disponibles. Depuis lors, trois médicaments de cette nouvelle classe ont été commercialisés aux Etats-Unis et en Europe : la canagliflozine (Invokana®), la dapagliflozine (Forxiga®) et l'empagliflozine (Jardiance®). Ces médicaments abaissent le seuil rénal du glucose et augmentent l'excrétion urinaire du glucose (21). Ils améliorent le contrôle glycémique, sans provoquer d'hypoglycémie, entraînent une perte de poids et abaissent la pression artérielle (6). Par contre, ils sont associés à un accroissement des infections génitales mycotiques (surtout chez la femme) et à une faible augmentation des infections urinaires basses (cystites). La prudence est également requise chez les patients à risque d'hypotension ou de déshydratation (6). Vu leur mode d'action, leur efficacité s'atténue avec la diminution du débit de filtration glomérulaire et leur utilisation n'est

ALIMENTATION SAIN, CONTRÔLE DU POIDS, ACTIVITE PHYSIQUE ET EDUCATION AU DIABETE						
MONOTHERAPIE	METFORMINE					
Efficacité	Haute					
Risque hypo	Faible					
Poids corporel	Neutralité/perte					
Effets indésirables	Gastro-intestinaux /acidose lactique					
Coût	Faible					
BITHERAPIE *	METFORMINE +	METFORMINE +	METFORMINE +	METFORMINE +	METFORMINE +	METFORMINE +
	SULFAMIDE	GLITAZONE	GLIPTINE	GLIFLOZINE	GPL-1 RA	INSULINE (basale)
Efficacité	Haute	Haute	Intermédiaire	Intermédiaire	Haute	La meilleure
Risque hypo	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Élevé
Poids corporel	Gain	Gain	Neutralité	Perte	Perte	Gain
Effets indésirables	Hypos	Oedèmes, insuffisance cardiaque, fractures	Rare	Infections génitales, déshydratation	Gastro- intestinaux	Hypos
Coût	Faible	Élevé	Élevé	Elevé	Élevé	Variable
TRITHERAPIE *						

Figure 2. Recommandations générales de prise en charge de l'hyperglycémie du patient DT2 après échec d'une monothérapie par metformine. GLP-1 RA : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1. Hypo = hypoglycémie.

*Si la cible d'HbA_{1c} n'est pas atteinte après 3 mois du traitement précédent.

Le choix thérapeutique dépend de divers facteurs liés au patient, à la maladie et/ou au médicament.

pas recommandée lorsque celui-ci tombe en dessous de 45 ou 60 ml/min/1,73 m² selon la molécule considérée (6). Les effets sur le rein responsables de leur action pharmacodynamique sont indépendants de l'insuline, mais il existe des effets indirects, liés à la réduction de la glucotoxicité, qui peuvent améliorer secondairement l'insulinosécrétion et réduire l'insulinorésistance (22).

La version actualisée 2015 des recommandations américaines et européennes (4, 5) place les inhibiteurs des SGLT2 en second choix après la metformine, au même niveau que les cinq autres classes d'antidiabétiques retenus dans la version de 2012 (2, 3) : un sulfamide (sulfonylurée), une thiazolidinedione (pioglitazone), un inhibiteur de la DPP-4 (gliptine), un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou une insuline basale (fig. 2).

Le premier inhibiteur des SGLT2 disponible en Belgique est la canagliflozine (Invokana[®]). Ses caractéristiques et modalités d'utilisation ont été présentées en détail dans un article récent de la revue (21). La dapagliflozine (Forxiga[®]) et l'empagliflozine (Jardiance[®]) devraient également être commercialisées prochainement.

NOUVELLE PLACE DES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 occupent une place grandissante dans le traitement du DT2. Ils sont administrés en injection

quotidienne - exénatide (Byetta[®]), liraglutide (Victoza[®]), lixisénatide (Lyxumia[®]) - ou en injection hebdomadaire - exénatide à longue durée d'action (Bydureon[®]), dulaglutide (Trulicity[®]), albiglutide (Eperzan[®]).

Dans la version actualisée des recommandations 2015 (4, 5), ces médicaments injectables sont placés après échec de la metformine, en triple thérapie (le plus souvent en association avec la metformine et un sulfamide) ou en ajout à l'insuline basale. Actuellement, en Belgique, seul le lixisénatide a cette dernière indication remboursée (23). Nous avons déjà discuté le rationnel d'une combinaison insuline-incréline dans le traitement du DT2 (24).

Comme pour les inhibiteurs de la DPP-4, il semble que le risque de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas, un moment suspecté, ait été largement surestimé et les dernières données disponibles avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont rassurantes à cet égard (17). La sécurité cardiovasculaire apparaît *a priori* bonne et est en train d'être vérifiée dans plusieurs grands essais de prévention cardiovasculaire actuellement en cours et dont les premiers résultats seront bientôt disponibles (10).

AFFINEMENT DES MODALITÉS DE L'INSULINOTHÉRAPIE

Le «position statement» de 2012 propose de privilégier l'administration d'une insuline basale, tout en poursuivant la metformine en

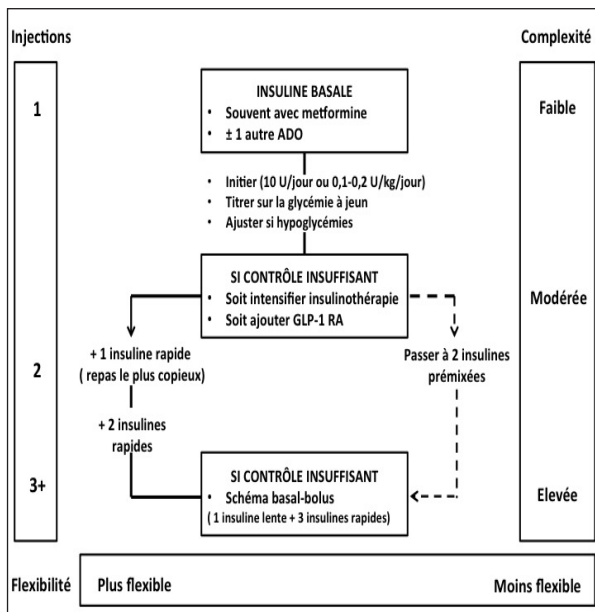


Figure 3. Stratégies de passage à l'insuline chez le patient diabétique de type 2 avec, comme alternative, d'autres combinaisons possibles dont l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1.
ADO : antidiabétique oral. GLP-1 RA : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1.

l'absence de contre-indication (2, 3). Cette option est maintenue dans la version actualisée de 2015 (4, 5). Néanmoins, à côté de la metformine, d'autres solutions peuvent être désormais envisagées. En effet, les inhibiteurs de la DPP-4 (7), les agonistes des récepteurs du GLP-1 [en Belgique, seul le lixisénatide (Lyxumia®) a cette indication remboursée] (23) et les inhibiteurs des SGLT2 (6) peuvent être désormais combinés à une insuline basale (fig. 3). Il en résulte une réduction des besoins insuliniques, une amélioration significative du contrôle glycémique, une réduction des épisodes d'hypoglycémie et une moindre prise de poids. Ces effets ont d'abord été démontrés avec les médicaments à effet incrétine (24), et sont, dans ce cas, sans doute en partie expliqués par l'inhibition de la sécrétion de glucagon. Ils ont également été démontrés avec les inhibiteurs des SGLT2 (6) et résultent alors de l'augmentation de la glucosurie et, comme déjà mentionné, des effets indirects positifs sur l'insulinosécrétion résiduelle et l'insulinosensibilité liés à la réduction de la glucotoxicité (22).

Si une insuline basale ne suffit pas, il est proposé, comme en 2012 (1), de passer à un schéma basal plus (ajout d'une insuline à effet rapide pour contrôler l'hyperglycémie du repas le plus hyperglycémiant, en général celui du matin) puis à un schéma basal-bolus (comme

dans le diabète de type 1) ou, éventuellement, de recourir à des insulines prémixées injectées en 2 (matin et soir), ou 3 (matin, midi et soir) administrations par jour (fig. 3). Plusieurs études ont montré l'intérêt d'ajouter un agoniste des récepteurs du GLP-1 plutôt que d'intensifier l'insulinothérapie, en termes de qualité de contrôle glycémique, d'évolution pondérale et de risque hypoglycémique (4, 5). Cette option thérapeutique mérite donc certainement d'être considérée en fonction du profil du patient (24).

CRITÈRES DE CHOIX DES MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES

Après échec d'une monothérapie par metformine, le choix doit se faire en concertation avec le patient en prenant en compte les principaux paramètres déjà détaillés en 2012 : l'efficacité, le risque d'hypoglycémie, les effets sur le poids corporel, le profil de sécurité et le coût (fig. 1) (1). Tous les traitements ont démontré une bonne efficacité en combinaison avec la metformine. Selon le «position statement», l'efficacité la plus importante concerne l'insuline (dont la posologie peut être titrée pour obtenir la cible désirée); une efficacité qualifiée d'intermédiaire est attribuée aux gliptines et aux gliflozines, par comparaison à une efficacité qualifiée de haute pour les sulfamides (mais avec un risque important d'échappement avec le temps), la glitazone et l'agoniste des récepteurs du GLP-1.

Des éléments susceptibles d'orienter le choix du clinicien ont été proposés dès la version de 2012 (1, 2, 3) et confortés en 2015 (4, 5). Si l'objectif principal est d'éviter l'hypoglycémie, le choix doit se porter sur la pioglitazone, une gliptine, une gliflozine ou un agoniste des récepteurs du GLP-1, en évitant un sulfamide ou l'insuline. Si le but est d'éviter une prise de poids, il est recommandé de choisir une gliptine (neutre sur le plan pondéral), une gliflozine (le seul médicament oral faisant perdre du poids) ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 (sans doute l'option la plus intéressante pour obtenir un amaigrissement); les trois autres traitements pharmacologiques contribuent, en effet, à faire prendre du poids. Enfin, si le coût du traitement est déterminant, la proposition est de privilégier un sulfamide (traitement le moins onéreux) ou une insuline basale (en attendant éventuellement que la pioglitazone soit disponible en générique à un coût inférieur). Les inhibiteurs de la DPP-4, les inhibiteurs des SGLT2 et les

agonistes des récepteurs du GLP-1 ont un coût plus élevé.

L'arrivée des inhibiteurs des SGLT2 va poser le problème au clinicien de choisir entre une gliflozine ou une gliptine. La préférence pourra être donnée à un inhibiteur des SGLT2 chez les patients obèses, avec une hyperglycémie relativement importante, avec une bonne fonction rénale et/ou avec un risque d'insuffisance cardiaque (6). Par contre, un inhibiteur de la DPP-4 sera préféré chez les patients avec une hyperglycémie moins élevée, une fonction rénale altérée (quitte à réduire la posologie en fonction de la diminution du débit de filtration glomérulaire) et chez les sujets âgés fragilisés (7).

IMPORTANCE D'UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE

La première cause de mortalité des patients DT2 comprend les maladies cardiovasculaires, en particulier coronariennes mais aussi cérébro-vasculaires (25). La prévention de ces complications impose une prise en charge globale des facteurs de risque (25, 26). On sait maintenant que le contrôle de la glycémie a un impact relativement faible sur les maladies cardiovasculaires (10, 11). Dès lors, il convient aussi de corriger le profil lipidique par la prescription d'une statine, de maîtriser le niveau de pression artérielle (avec, notamment, un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone) et, éventuellement, de prescrire un antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique). Si la prescription de médicaments est le plus souvent indispensable, il faut insister sur l'importance des mesures hygiéno-diététiques dont le rôle est crucial dans la prise en charge d'un patient DT2 (27).

MISE EN PERSPECTIVE DE CES RECOMMANDATIONS AVEC LES CRITÈRES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Comme en 2012 (1), les propositions faites dans le «position statement» ADA-EASD actualisé en 2015 (4, 5) ne peuvent être transposées telles quelles en Belgique actuellement, en raison de critères de remboursement spécifiques pour certaines classes de médicaments anti-hyperglycémifiants. Ces critères prennent notamment en compte des aspects pharmaco-économiques sur lesquels on ne peut plus faire l'impasse.

Les inhibiteurs de la DPP-4 ont vu récemment leurs critères de remboursement harmonisés entre les différentes molécules et globalement

sensiblement élargis par rapport à ce qui était accepté en 2012 (1). Ainsi, les gliptines peuvent désormais être utilisées en monothérapie en cas de contre-indication à la metformine pour cause d'insuffisance rénale, en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide, en triple thérapie en combinaison avec la metformine et un sulfamide et même en association avec l'insuline basale (avec ou sans metformine).

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 ne sont pas remboursés comme second choix après échec de la metformine en monothérapie. Par contre, ils ont leur place en triple thérapie (en combinaison avec la metformine et un sulfamide) si le taux d'HbA_{1c} est > 7,5%. Cette contrainte, imposant le maintien d'un sulfamide (avec un plus haut risque d'hypoglycémie), est contraire à ce qui est proposé dans la littérature internationale (dont le «position statement» ADA-EASD actualisé en 2015) (4, 5). Comme déjà signalé, le lixisénatide est également remboursé en combinaison avec une insuline basale (23).

Enfin, la canagliflozine (Invokana®), le premier inhibiteur des SGLT2 commercialisé en Belgique, est remboursé, sous conditions, en combinaison avec la metformine, avec une association metformine-sulfamide ou avec une insuline basale (21).

Actuellement, pour des raisons essentiellement économiques, le remboursement de deux médicaments onéreux comme un inhibiteur de la DPP-4 et un inhibiteur des SGLT2 n'est pas accordé. Par ailleurs, alors qu'il existe un rationnel pour combiner un agoniste des récepteurs du GLP-1 et un inhibiteur des SGLT2, notamment dans l'optique de favoriser une perte de poids supplémentaire (28), cette association doit être mieux validée dans des essais cliniques et n'est pas recommandée actuellement.

Comme les conditions de remboursement évoluent constamment, nous conseillons le lecteur intéressé de consulter le site web de l'Institut National de l'Assurance Maladie Invalidité (INAMI) (www.inami.fgov.be).

CONCLUSION

Les nouvelles recommandations de l'ADA-EASD pour la prise en charge d'un DT2 offrent de nouvelles options pharmacologiques. Ainsi, la multiplicité des choix, si elle permet une personnalisation de l'approche thérapeutique, peut perturber le praticien d'autant plus qu'il nous manque encore des données probantes comparant certaines options thérapeutiques. Par ailleurs, il n'est pas toujours facile de passer des

recommandations fondées sur les résultats de grands essais cliniques à une prescription individuelle. Comme il est impossible d'étudier toutes les combinaisons ou permutations thérapeutiques possibles, le jugement du clinicien dûment informé et l'expertise d'un praticien expérimenté s'avéreront toujours indispensables pour optimiser le traitement d'un patient avec DT2.

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 Liège*, 2012, **67**, 623-631.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2012, **35**, 1364-1379.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012, **55**, 1577-1596.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015 : a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, **38**, 140-149.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015 : a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2015, **58**, 429-442.
6. Scheen AJ.— Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015, **75**, 33-59.
7. Scheen AJ.— A review of gliptins for 2014. *Exp Opin Pharmacother*, 2015, **16**, 43-62.
8. Scheen AJ.— Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, Jan 29:21-20 [Epub ahead of print].
9. Scheen AJ.— Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Medecine des Maladies Métaboliques*, 2015, **9**, 186-197.
10. Holman RR, Sourij H, Califf RM.— Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet*, 2014, **383**, 2008-2017.
11. Scheen AJ, Charbonnel B.— Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, 176-185.
12. Scheen AJ.— Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 190-195.
13. Scheen AJ, Paquot N.— Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2013, **39**, 179-190.
14. Scheen AJ.— Comment je traite ... Le choix entre un sulfamide hypoglycémiant et une gliptine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 476-484.
15. Levin D, Bell S, Sund R, et al.— Pioglitazone and bladder cancer risk : a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia*, 2015, **58**, 493-504.
16. Scheen AJ.— A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, **13**, 81-99.
17. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al.— Pancreatic safety of incretin-based drugs FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 794-797.
18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.— Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 1317-1326.
19. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.— Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 1327-1335.
20. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al.— Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus : observations from the SAVOR - TIMI 53 randomized trial. *Circulation*, 2014, **130**, 1579-1588.
21. Scheen AJ.— Canagliflozine (Invokana®) : inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 692-699.
22. Scheen AJ, Paquot N.— Metabolic effects SGLT2 inhibitors beyond increased glucosuria : a review of clinical evidence. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, S4-S11.
23. Scheen AJ.— Le lixisénatide (Lyxumia®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 à action préférentiellement post-prandiale. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 102-109.
24. Scheen AJ, Paquot N.— Rationnel en faveur d'une combinaison insuline basale-incréatine pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 562-568.
25. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Recommandations européennes pour la prise en charge du diabète, du pré-diabète et des maladies cardio-vasculaires. 1^{ère} partie : Gestion du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 585-592.
26. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
27. Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
28. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**, 911-922.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.