

Nouvelles directives de la SGED/SSED concernant la thérapie du diabète de type 2

# La stratégie de traitement ne suit pas un schéma rigide par paliers

En février 2012, l'American Diabetes Association (ADA) et la European Association for the Study of Diabetes (EASD) ont publié une prise de position sur le traitement du diabète de type 2 (1). Cette prise de position a été préparée par des auteurs européens et américains et a été soumise à de nombreux collègues pour une prise de position. Après plus de 20 révisions, elle a finalement été publiée (fig. 1). La question qui a été traitée par le groupe de travail de la SGED/SSED, était la suivante: Cette prise de position peut-elle également être appliquée en Suisse? Ou est-ce que des ajustements doivent être faits?



Prof. Dr méd.  
Roger Lehmann  
Zurich



PD Dr méd.  
Christoph Henzen  
Lucerne



Prof. Dr méd. et phil.  
Emanuel Christ  
Berne

La prise de position représente un changement fondamental par rapport aux guidelines précédentes par les raisons suivantes:

**1.** La stratégie de traitement ne suit pas un schéma rigide par paliers mais est destinée à répondre aux besoins individuels des patients. Le traitement doit prendre en compte les souhaits et le degré de motivation du patient, prendre en charge la durée du diabète, le risque d'hypoglycémie, les complications diabétiques déjà existantes, d'autres problèmes vasculaires, ainsi que les ressources et l'environnement du patient.

**2.** Selon les critères ci-dessus, pour chaque patient une valeur cible de HbA1c est déterminée. Elle peut varier entre (5.5) 6.0 et 8.0% (fig. 2).

**3.** Exemple : patient âgé de 75 ans, diabétique depuis 20 ans, motivation moyenne, une espérance de vie courte, maladie coronarienne existante et rétinopathie et neuropathie, vit au minimum vital. Quelle est la valeur cible de HbA1c pour ce patient ? Réponse sur la figure 2: env. 7.3%.

**4.** La stratégie classique est changée: Les jeunes patients en bonne santé sans complications sont traités agressivement (risque-life-time), comme les non-âgés multimorbides à haut risque cardiovasculaire et qui montent le plus haut risque selon l'estimation commune de risque.

**5.** Tous les médicaments sont jugés selon les mêmes critères: a. efficacité ; b. risque d'hypoglycémie ; c. effets secondaires ; d. coûts.

**6.** Le choix de médicament ne se fait pas selon le schéma rigide par paliers mais individuellement selon les critères cités ci-dessus. Seulement la metformine a sa place comme seul médicament dans le traitement de première ligne. Si la metformine (après titration lente) n'est pas tolérée ou est contreindiquée (eGFR < 45 ml/min), les cinq autres groupes de médicaments seront utilisés (sulfonyleurée/glinide, glitazone, inhibiteur DPP4, agoniste récepteur GLP1 ou insuline). Dans ce schéma, les inhibiteurs alpha-glucosidase ne sont plus présentés car leur propagation dans nos latitudes est peu rependue suite aux effets secondaires gastro-intestinaux, certes inoffensifs, mais ennuyeux. Si après une durée de 3-6 mois, le taux cible d'HbA1c n'est pas atteint en monothérapie ou que la valeur initiale d'HbA1c est > 9%, alors une double thérapie combinée doit être installée.

**7.** Le principal avantage de ce schéma thérapeutique est qu'il propose un grand nombre de combinaisons de traitement possibles (cependant,

il n'y a ni pour l'ordre de traitement, ni pour les différentes combinaisons un nombre suffisant de résultats d'études randomisées). On a également considéré quels médicaments devraient être utilisés lorsque certains aspects sont au premier plan, tels que la prophylaxie de l'hypoglycémie, le poids, le prix et les comorbidités.

Dans le cas où après trois mois, la cible HbA1c n'est toujours pas atteinte, une triple combinaison (avec ou sans insuline) peut être appliquée.

Le choix initial des médicaments et des combinaisons à deux ou trois médicaments dépend aussi des objectifs individuels (visant une perte de poids ou la prévention d'un gain de poids ou d'hypoglycémie, etc.). Si le poids est au premier plan, la metformine, les inhibiteurs DPP4 et les agonistes GLP1 sont recommandés en raison du mécanisme d'action.

En cas de comorbidités, ce sont les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque et rénale et le risque d'hypoglycémie qui sont surtout à prendre en compte (fig. 3).

S'il est nécessaire d'éviter l'hypoglycémie, alors la metformine, les inhibiteurs DPP-4, les agonistes de récepteur GLP-1 et la pioglitazone sont à choisir. Par contre, le dernier médicament cité n'est utilisé que très rarement suite au retrait du marché de la rosiglitazone et aux spéculations d'un risque accru de cancer de la vessie associé à ce médicament. La plus forte réduction des HbA1c avec évitement d'hypoglycémie pour un conducteur professionnel (taxi, camion) et, dans une plus large mesure, d'éviter le gain de poids est attendue d'une combinaison de la pioglitazone, de l'agoniste du récepteur GLP-1 et de la metformine.

**8.** L'insulinothérapie est possible très tôt et on l'a divisée en une stratégie simple, peu complexe (insuline de base) et en des stratégies plus complexes avec plusieurs injections d'insuline qui sont soit simples, mais pas flexibles (insuline mixte) ou complexes, mais flexibles (basale plus, bolus de base) (fig. 4). Même avec la thérapie d'insulines, des insulines avec les caractéristiques suivantes sont à privilégier: qui représentent des fluctuations de concentration intraindividuelles les plus petites possibles, qui ne doivent pas être remises en suspension (car cela est rarement effectué correctement par les patients) et causent donc moins d'hypoglycémie. Par conséquent, les analogues lents Detemir (Levemir®) et glargine (Lantus®) se sont prévalus sur les insulines NPH (par exemple Insulatard®, l'in-

suline Basal®). Une nouvelle insuline à l'action prolongée avec un mécanisme d'action novateur, la Degludec (Tresiba®), possède une période de demi-vie deux fois supérieure, un profil beaucoup plus bas et les fluctuations de jour en jour beaucoup plus petites que la Lantus®. Cette nouvelle insuline apportera éventuellement ici aussi quelques avantages.

### Prise de position de la SGED / SSED

#### I. Procédure de la préparation de cet avis:

Cette prise de position a été présentée à une sélection d'endocrinologues / diabétologues praticiens et les différents points ont été discutés. Par la suite, ces spécialistes ont été questionnés afin de savoir quels éléments devraient être discutés en particulier pour la Suisse. Un groupe de travail de la SGED/SSED a repris ces propositions, les a révisées soigneusement et a préparé la prise de position suivante.

La SGED/SSED soutient la prise de position de l'ADA et de l'EASD dans sa globalité puisque ces directives peuvent également être facilement appliquées en Suisse. Il est recommandé de porter une attention particulière aux points suivants.

#### II. Commentaire de la SGED / SSED sur divers points:

**1.** Chez de nombreux patients atteints de diabète de type 2, une diminution importante de l'HbA1c peut être atteinte immédiatement après le diagnostic avec des changements du style de vie (plus d'activité physique, restriction calorique et la perte de poids de quelques kg). Cette diminution peut aller jusqu'à 2% (ce qui a été atteint sur une durée de trois mois dans l'étude UKPDS avant la randomisation).

Pour le patient atteint de diabète, ceci représente une source de motivation très importante puisque le taux de sucre sanguin peut être significativement baissé, et ce, uniquement avec une alimentation saine et une augmentation de l'activité physique, aucun médicament n'étant nécessaire. Par conséquent, un premier essai avec un changement du mode de vie pendant 3-6 mois chez les patients motivés est absolument à préconiser avant l'utilisation de médicaments.

**2.** Manière d'agir à un taux initial très élevé de sucre ou de HbA1c: La prise de position recommande de toujours commencer une thérapie à l'insuline à un taux d'HbA1c  $\geq 10,5\%$  et une thérapie de combinaison à un taux de HbA1c initial  $\geq 9,0\%$ . La SGED / SSED ne recommande pas une approche aussi rigide mais voit, de façon générale, de nombreux avantages dans une insulinothérapie initiale:

a) Le taux de sucre sanguin peut fiablement être abaissé à toute valeur désirée.

b) Le patient perd la peur de l'injection en réalisant que les injections d'insuline sont effectuées avec une très fine et courte aiguille ne causant pratiquement aucune douleur et est très facile à appliquer. Il réalise également que le diabète est une maladie grave et ne représente pas juste un peu trop de sucre dans le sang.

En outre, il est également beaucoup plus facile de le convaincre de commencer un traitement à l'insuline plus tard si les taux cibles de HbA1c ne peuvent être atteints.

c) Des études ont montré qu'une thérapie initiale d'insuline protège les cellules beta et qu'après une période de deux semaines de nor-

FIG. 1 Prise de position de la EASD/ADA 2012

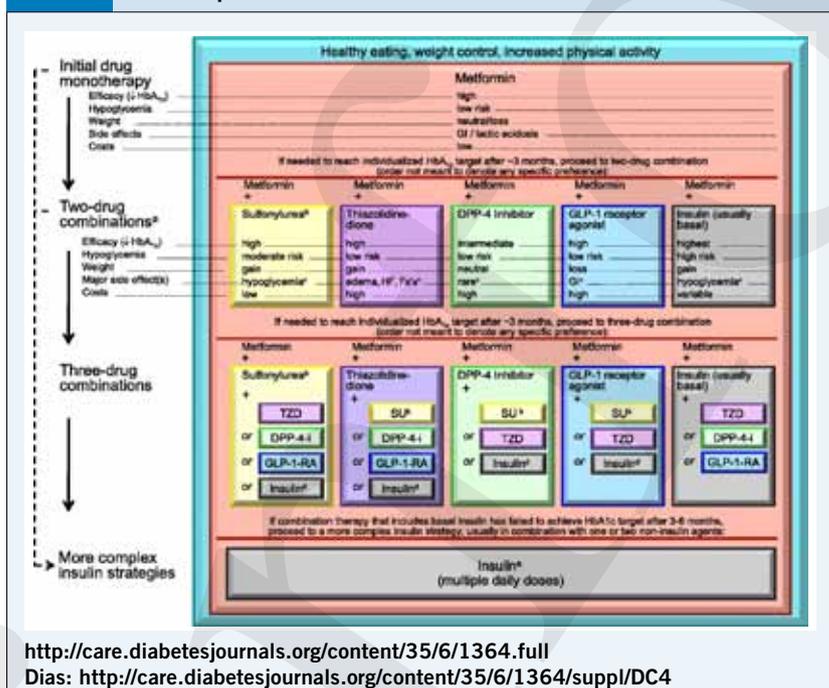
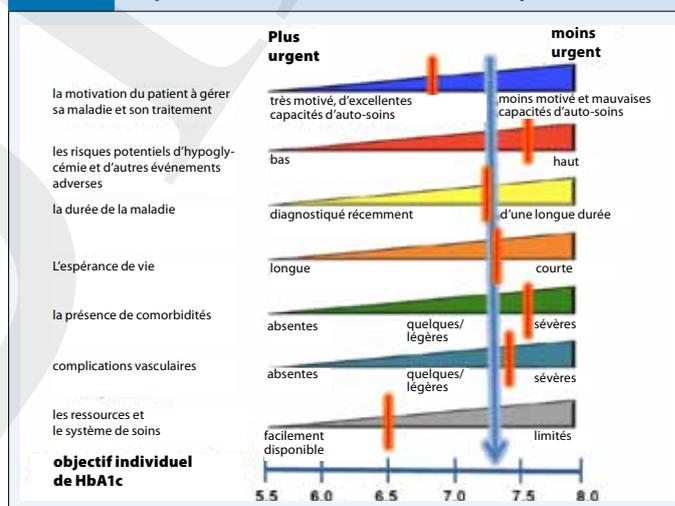


FIG. 2 Objectifs individuels d'HbA1c chez les patients



mooglycémie, pour 50-60% des patients, la thérapie médicamenteuse (après l'arrêt du traitement par insuline) peut être évitée.

d) Enfin, l'étude Origin a montré qu'un traitement initial à l'insuline avec une insuline basale (glargine) est sûr et que seuls quelques épisodes d'hypoglycémie surviennent. Ce taux pourrait être encore réduit si les sulfonyles n'étaient pas utilisés en conjonction avec l'insuline.

**3.** Situations particulières et évitement (prévention) des hypoglycémies (conduite): les dispositions relatives à l'aptitude à la conduite et la capacité de conduire sont devenues plus strictes en Suisse. En particulier, les patients avec un permis de conduire des catégories supérieures (camion, car, taxi) perdent leur permis de conduire temporairement (camion, taxi) ou de façon permanente (car) s'ils sont traités avec des médicaments qui peuvent provoquer une hypoglycémie (les sulfonyles, la glinide ou l'insuline). Les propriétaires

de permis de conduire des catégories supérieures (camion, taxi) qui acquièrent à nouveau l'aptitude à conduire sous des conditions particulièrement favorables et toute autre personne atteinte de diabète (voitures, motos) qui sont traités avec des médicaments avec un risque d'hypoglycémie doivent, à chaque fois avant de conduire, mesurer le taux de sucre dans le sang qui doit être supérieur à 5 mmol/l pour être considéré apte à conduire. Le médecin traitant est tenu de présenter des notices ou d'expliquer au patient exactement quand et comment il doit mesurer la glycémie et de ce qu'il doit faire en cas de hypoglycémie. En outre, le nombre limité à 400 mesures de glycémie par année pour les patients traités avec des antidiabétiques oraux est donc souvent dépassé, de sorte que le patient doit payer les bandelettes de test lui-même (insuline: pas de limite). Cependant, il est à mentionner qu'il existe des différences considérables entre les sulfonylurées de sorte que les hypoglycémies chez des patients sous la gliclazide sont inférieures de plusieurs fois (4-8x moins souvent) à la glibenclamide ou la glimépiride comme l'ont démontré les études ADVANCE et GUIDE. Pour ces raisons, on préfère souvent l'utilisation de médicaments sans risque d'hypoglycémie (metformine, inhibiteurs de DPP-4, analogues de récepteurs du GLP-1 ou pioglitazone) soit en monothérapie ou en combinaison. Si l'on poursuit chez un conducteur professionnel (camion, taxi) l'objectif d'abaisser le plus possible la glycémie sans hypoglycémies et sans aucune prise de poids, la combinaison de la metformine, du GLP-1 RA et de la pioglitazone serait recommandée. Cependant, les risques et les effets secondaires de cette thérapie sont à expliquer au patient. Les mêmes conditions s'appliquent aux personnes exerçant une profession dans laquelle l'hypoglycémie serait fatale ou d'un effet très défavorable. Ces règlements devaient être à l'origine des récentes augmentations significatives en Suisse des thérapies avec des médicaments sans hypoglycémie (inhibiteurs DPP-4, analogues des récepteurs GLP-1) à l'exception du traitement avec des glitazones.

L'American Diabetes Association a constaté dans leurs recommandations pour la pratique clinique de 2013 (2) que la plupart des 19 millions de personnes atteintes de diabète aux Etats-Unis possède un permis de conduire. La conduite d'une voiture est indispensable pour beaucoup de personnes afin de se rendre au travail ou à l'école et également pour entretenir des interactions avec d'autres personnes. Elle recommande que le diagnostic du diabète ou la prise de certains médicaments uniquement, ne suffisent pas pour évaluer la capacité de conduite individuelle. Tenant compte de 15 études, le risque d'accident chez les patients atteints de diabète sans les subdiviser en groupe de risque haut ou bas d'hypoglycémie n'a augmenté que de 12-19% et est plusieurs fois plus bas que le risque d'accident d'autres groupes de conducteurs (personnes de sexe masculin âgés de 16-(18) ans par rapport aux femmes de 35-45 ans: 42x, TDAH: 4x, apnée du sommeil: 2.4x. Conduire le dimanche à 1h00 est 142 fois plus dangereux que le dimanche à 11h00).

Si la SGED / SSED accepte cela il serait injuste de discriminer un groupe avec un risque d'accident beaucoup plus bas. Le facteur de risque d'accident le plus important est un antécédent d'une hypoglycémie grave et récente indépendamment du traitement. Dans la population de patients atteints d'un diabète de type 1 la plupart des accidents est causé par un petit groupe de patients de l'ordre de 5% (dans la DCCT seulement 1,5% d'hypoglycémie sévère étaient associés à un accident de la circulation). C'est la raison pour laquelle l'antécédent de l'hypoglycémie sévère dans l'année écoulée

FIG. 3 Comorbidités chez les diabétiques de type 2

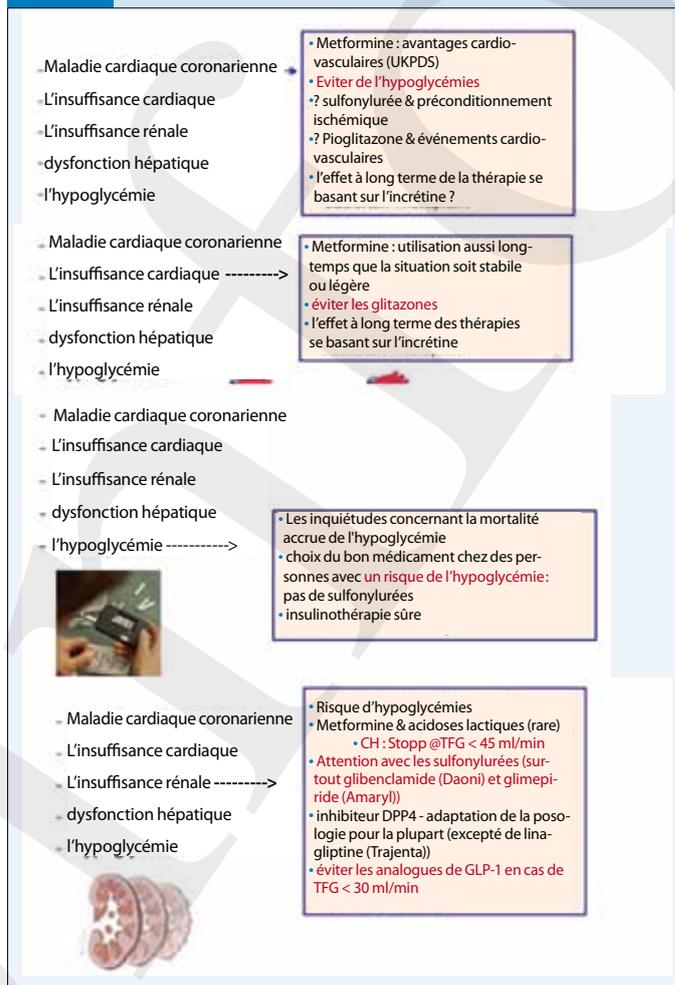
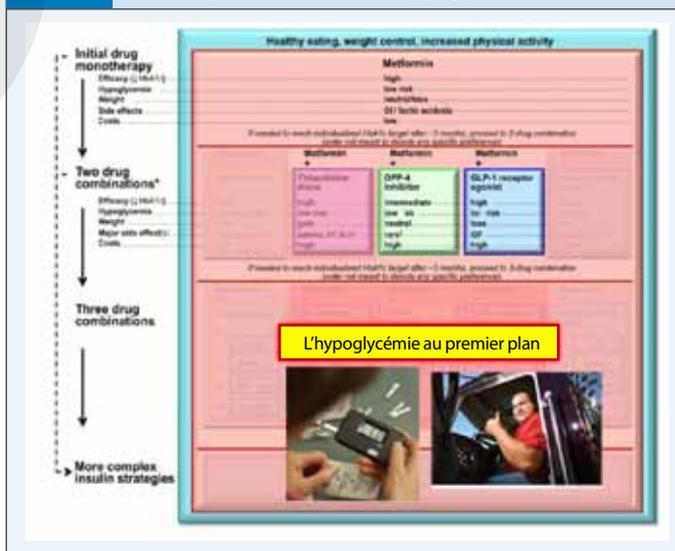
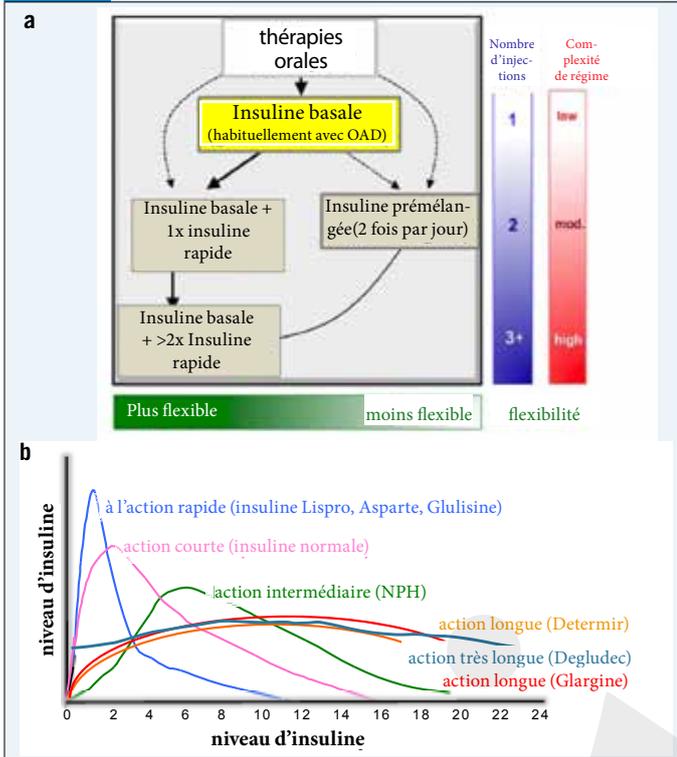


FIG. 4 Priorité portée à éviter des hypoglycémies



est le facteur de risque le plus important pour les accidents de la circulation causés par des hypoglycémies car le risque d'accident augmente à 6% et avec deux hypoglycémies sévères dans l'année écoulée à 12% par an. Deux collisions au cours des 2 dernières années augmentent le risque d'accidents à 40%.

FIG. 5

**a) Insulinothérapie**  
**b) Profil d'action de différentes insulines**


En analysant exactement les études scientifiques, le seul facteur de risque important de souffrir d'hypoglycémie sévère est une hypoglycémie sévère récente indépendamment du type de diabète. Ces patients doivent être identifiés et évalués en détail tandis que les patients qui n'ont jamais vécu une hypoglycémie sévère ne présentent pas de risque plus élevé que la population générale.

Les recommandations de l'ADA pour les personnes souffrant d'un risque d'hypoglycémie sont très semblables aux directives suisses publiées, cependant, elles s'appliquent à toutes les personnes qui utilisent des médicaments avec un risque d'hypoglycémie. C'est la raison pour laquelle nos directives actuelles sont à reconsidérer et des règlements doivent être adoptés afin de mieux saisir les groupes à risque d'hypoglycémie que c'est le cas actuellement. Il y a beaucoup de patients fiables qui sont traités, par exemple, avec un sulfanylurée à une durée d'action moyenne (par exemple la gliclazide (Diamicron MR®)) sans métabolites actifs, avec une glinide à une durée d'action courte (par exemple la répaglinide (NovoNorm®)) ou avec l'insuline (bedtime insuline ou système de bolus de base) qui ne présentent jamais des hypoglycémies. Ainsi, ces patients ne doivent pas être contrôlés aussi strictement que les patients avec des hypoglycémies sévères sans raison évidente pendant l'année précédente.

**4.** Avec toute cette variété de traitement, la sécurité à long terme des médicaments ne doit pas être oubliée. Particulièrement parce qu'il y a toujours eu des médicaments qui ont été retirés du marché pour des raisons de sécurité, dans certains cas, des années après l'introduction sur le marché (la troglitazone, la rosiglitazone, la rimonabant). Le test du temps a été passé sans faute par la metformine, des sulfonyles, les glinides et l'insuline. La seule glitazone encore disponible sur le marché, la pioglitazone, est en ce moment à l'ombre d'un éventuel risque augmenté du cancer de la vessie. Les nouveaux groupes des médicaments (inhibiteurs DPP-4 et GLP-1 RA) n'ont jusqu'à présent pas induit de problèmes de sécurité importants. Cependant, il y

des indices d'un risque augmenté d'une pancréatite et d'un cancer du pancréas. Que ce soit un biais ou un danger réel, il n'est pas possible de répondre avec certitude absolue au moment présent. En août/septembre 2013, la première de nombreuses études avec des endpoints cardiovasculaires a été présentée. Les effets secondaires seront étudiés en détail dans ces études, ainsi une estimation relative à la sécurité des inhibiteurs DPP-4 et des agonistes du récepteur GLP-1 pourra être donnée. L'étude Origine a pu également montrer que le traitement précoce avec l'insuline Glargine en termes d'effets secondaires sévères est sûr et n'est pas associé à un risque accru de cancer.

### Conclusions

Le nouveau document de prise de position des associations de diabète américaine et européenne est très ouvert et progressif en laissant au médecin traitant beaucoup de liberté au niveau du choix du traitement et de la décision de ce qui devrait être le taux de HbA1c ciblé individuellement pour chaque patient mais en même temps, il est nécessaire que les médecins traitants possèdent des compétences spécifiques et une expertise de l'état de la recherche/des études du milieu, des différents médicaments ainsi que des systèmes de traitement et de combinaisons respectifs. Cette expertise peut être acquise de façon optimale en travaillant critiqueusement sur des exemples de patients à l'aide d'un diabétologue/endocrinologue expérimenté, que ce soit dans un cercle de qualité, dans un échange mutuel ou en participant à des formations continues correspondantes.

#### Prof. Dr méd. Roger Lehmann

Médecin-chef et responsable de transplantation cellulaire d'îlots  
Past président de SGED/SSED, Hôpital universitaire de Zurich  
roger.lehmann@usz.ch

#### PD Dr méd. Christoph Henzen

Médecin-chef de la médecine interne générale Hôpital cantonal Lucerne  
christoph.henzen@luks.ch

#### Prof. Dr méd. et phil. Emanuel Christ

Médecin-chef adjoint de l'endocrinologie/diabétologie, Inselspital Berne  
président SGED/SSED  
emanuel.christ@insel.ch

#### + Références :

sur notre site internet : [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Message à retenir

- ◆ Les stratégies de traitement ne suivent plus un schéma rigide par paliers, mais sont adaptées individuellement aux besoins du patient
- ◆ Pour chaque patient, une valeur cible de HbA1c est déterminée
- ◆ Les jeunes patients en bonne santé et les non-âgés multimorbides à haut risque cardiovasculaire sont traités agressivement
- ◆ Le choix de médicament est fait individuellement avec la Metformine étant le seul médicament dans le traitement de première ligne
- ◆ Si la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée, les cinq autres classes de traitement sont utilisées
- ◆ Si après une période de 3-6 mois, le taux cible d'HbA1c n'est pas atteint en monothérapie, alors une double thérapie combinée doit être mise en place
- ◆ L'insulinothérapie est possible très tôt. Elle est divisée en une stratégie simple (bedtime insuline avec de l'insuline à l'action prolongée) et des stratégies plus complexes (insuline mixte deux fois par jour, basale-plus, ou le schéma basal-bolus)

**Références:**

1. Inzucchi SE, 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 Jun;35(6):1364-1379. doi: 10.2337/dc12-0413. Epub 2012 Apr 19
2. Lorber D, et al.: Diabetes and driving. American Diabetes Association. *Diabetes Care* January 2013 36: Suppl 1, S80-85

mmédical