

■ Billet du mois

Diabète de type 2 En 2022, les recommandations demandent au petit soldat Metformine de quitter la ligne de front...

“Il n’y a rien de négatif dans le changement, si c’est dans la bonne direction.”
Winston Churchill



F. DIÉVERT
Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

La publication, en **septembre 2022**, de recommandations internationales pour la prise en charge du diabète, marquées par plusieurs modifications et clarifications par rapport aux nombreuses recommandations antérieures, me conduit à différer la suite de la saga en cours sur “les limites de la raison” pour faire part de l’évolution proposée.

Deux messages peuvent résumer la profonde évolution qu’est en train de connaître le traitement du diabète de type 2 à travers les recommandations des sociétés savantes. Le premier est que dans plusieurs situations cliniques, il est dorénavant recommandé de prescrire un agoniste des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1) et/ou un inhibiteur de la SGLT2, ou gliflozine, avant de débiter la metformine chez les patients ayant un diabète de type 2. Le deuxième est qu’en dehors de situations aiguës, il est recommandé de ne pas débiter l’insuline tant qu’un ar-GLP1 n’a pas été débiter.

Ces deux messages font partie des principaux d’un document de consensus élaboré conjointement par les sociétés savantes de diabétologie aux États-Unis et en Europe (ADA et EASD) et publié le 28 septembre 2022 dans les revues *Diabetes Care* et *Diabetologia*.

■ La metformine dans les recommandations

Depuis 1998, date de la publication des résultats des études UKDPS 33 et 34, la metformine a été promue comme traitement de première intention du diabète de type 2 (DT2) avec alors, la proposition de faire des sulfamides un traitement de deuxième intention. Ceci dans un contexte de paucité des traitements disponibles pour le DT2 et plus encore, de données très contradictoires, de faible niveau de preuves et pouvant prêter à de multiples interprétations, tant les études UKPDS 33 et 34 ont des biais ne rendant aucune de leurs conclusions fiables. Ainsi, et entre autres, l’étude UKPDS a été conduite en ouvert, avec une évaluation régulière (tous les six mois) de ses résultats, en connaissant les groupes dans lesquels étaient randomisés les patients, en modifiant régulièrement les critères de jugement ou leur mode d’évaluation, et surtout en évaluant une vingtaine de critères dont trois critères primaires, dans de multiples sous-groupes :

I Billet du mois

c'est dire qu'aucune des valeurs de p fournies dans cette étude n'est à considérer comme valide, l'étude s'apparentant plus à un registre prospectif qu'à un essai thérapeutique contrôlé (ETC).

Quoi qu'il en soit, au terme de cette étude, **il a été promu qu'il est nécessaire de diminuer la glycémie pour réduire le risque de complications microvasculaires du DT2**, ce qui n'est qu'une interprétation possible des résultats de l'étude UKPDS 33. Cette étude évaluait une stratégie reposant sur des sulfamides ou de l'insuline contre une prise en charge usuelle reposant principalement sur la diététique.

Il a été proposé d'utiliser la metformine en première intention, car dans l'étude UKPDS 34, effectuée sur un sous-groupe dont seulement 342 patients ont reçu la metformine, et qui était inclus dans UKPDS 33, il a été jugé que cette molécule diminuait les complications du DT2, la mortalité totale et les infarctus du myocarde (IDM). Mais, dans cet essai, si la mortalité totale a paru réduite, la mortalité en rapport avec le diabète ne l'a pas été (ce qui peut être paradoxal), si les IDM ont paru réduits, c'est dans la comparaison metformine contre-diététique mais pas dans celle de la metformine contre le traitement intensif (ne justifiant donc potentiellement pas la place de la metformine en première intention), et surtout, les complications microvasculaires n'ont pas été significativement diminuées sous metformine. Plus encore, lorsqu'est pris en compte le sous-sous-groupe des patients ayant reçu à la fois la metformine et un sulfamide, par rapport au groupe servant de contrôle, la mortalité en rapport avec le diabète est significativement augmentée, et de près du double (RR : 1,96).

Autre paradoxe, dans l'étude UKPDS 33, une différence de 0,9 % d'HbA1c entre les groupes comparés permettrait de diminuer les complications microvasculaires mais pas les complications macrovasculaires et la mortalité totale,

alors que dans l'étude UKPDS 34, une différence de 0,6 % d'HbA1c entre les groupes comparés permettrait de réduire la mortalité totale et les complications macrovasculaires mais pas les complications microvasculaires.

Les principes suivants ont néanmoins été promus : traiter le DT2 diminue les complications microvasculaires et il faut traiter le diabète avec de la metformine en première intention. Et ce, même s'il n'est pas démontré que cette molécule permet d'atteindre cet objectif.

Depuis l'automne 2015 et le printemps 2016, plusieurs ETC conduits en double aveugle contre placebo ont démontré que les ar-GLP1 et les gliflozines améliorent significativement le pronostic cardiovasculaire (CV) et rénal des patients ayant un DT2, ce qui aurait dû conduire à en faire rapidement des traitements de première intention du DT2. Mais seules des recommandations conjointes de la Société européenne de cardiologie et de l'EASD en août 2019 ont proposé une telle attitude : chez des patients ayant un DT2 et une maladie CV ou étant à risque CV élevé et ne recevant pas de metformine, il a été proposé de débiter un ar-GLP1 ou une gliflozine avant d'envisager la metformine. Cette proposition est cependant restée relativement isolée parmi celles promues par les diverses sociétés savantes de par le monde. Elle a aussi été vivement critiquée en mettant notamment en avant le recul disponible avec la metformine, le fait qu'elle soit proposée depuis vingt ans comme traitement de première intention et le fait que dans les ETC ayant évalué les ar-GLP1 et les gliflozines, les patients étaient tous supposés recevoir de la metformine. Ainsi, selon ce dernier mode de raisonnement, l'effet clinique des ar-GLP1 et des gliflozines ne serait pas connu en dehors de leur association à la metformine.

Par ailleurs, en France, il existe une ambiguïté dans les indications des ar-GLP1 et des gliflozines pour lesquels on peut comprendre qu'ils ne seraient

utilisables que si les patients reçoivent déjà de la metformine (voire un autre hypoglycémiant), mais pour lesquels on peut aussi comprendre qu'il n'est pas interdit de les prescrire chez des patients ne recevant pas de metformine... s'ils reçoivent des sulfamides, ou s'ils sont intolérants à la metformine, ou si...

Les recommandations conjointes de l'ADA et de l'EASD qui viennent juste de paraître changent la donne et surtout, clarifient la situation. Ce consensus de l'ADA et de l'EASD comporte plusieurs points forts qui seront résumés dans les lignes suivantes en ne prenant en compte que ce qui concerne la metformine, les ar-GLP1 et les gliflozines, faisant l'impasse sur toutes les propositions de prise en charge globale du diabète, notamment non médicamenteuses dont les apports des technologies.

Le cheminement logique du consensus de l'ADA-EASD 2022

Très rapidement dans leur texte, les auteurs du consensus soulignent que les ar-GLP1 et les gliflozines apportent un progrès important chez les patients diabétiques en situation de prévention CV secondaire ou à haut risque CV en réduisant la progression et la charge du DT2 et de ses complications. Ils reconnaissent que leur bénéfice clinique est largement indépendant de leurs effets glycémiques. Implicitement, on comprend donc que ce document doit permettre de **clarifier leur place** dans la stratégie thérapeutique, et par défaut, celle de la metformine.

Les auteurs précisent que, d'après les méta-analyses, les effets cliniques bénéfiques des ar-GLP1 et des gliflozines sont les mêmes, que les patients reçoivent ou non de la metformine. Plus encore, les auteurs indiquent que *“la similitude dans la direction et l'amplitude d'effet dans les ETC pris individuellement, le nombre d'ETC à l'origine des données,*

et les comparaisons faites dans les ETC avec leurs analyses statistiques, supportent l'utilisation des ar-GLP1 et des gliflozines dans leurs indications indispensables, indépendamment de l'utilisation de la metformine". On n'est donc plus dans l'implicite, mais dans l'explicite: il **n'est pas besoin qu'un patient reçoive déjà ou préalablement de la metformine** pour recevoir un ar-GLP1 ou une gliflozine.

Puis vient l'étape concernant la **sécurité d'utilisation** des ar-GLP1 et des gliflozines.

Si les ar-GLP1 peuvent induire des troubles digestifs, ceux-ci peuvent être le plus souvent prévenus par l'adaptation de leurs posologies. Les ar-GLP1 ne doivent pas être utilisés chez les patients à risque élevé de cancer médullaire de la thyroïde et notamment ceux ayant des néoplasies endocriniennes multiples.

Les données récentes ont augmenté le niveau de confiance dans la sécurité d'emploi des gliflozines: les infections génitales sont modérées et traitables, les acidocétoses sont rares et peuvent être prévenues (par exemple en arrêtant les gliflozines trois jours avant une chirurgie), le risque d'amputation des membres inférieurs chez les patients artéritiques paraît très faible et doit être mis en balance avec le bénéfice clinique élevé de ces traitements chez ces patients (ce qui se traduit par un important bénéfice absolu) qui justifie donc de les utiliser chez l'artéritique.

Puis, les auteurs font la **synthèse des données des ETC et méta-analyses** parues depuis leurs dernières recommandations en 2019 et pour lesquelles il apparaît que:

- l'effet clinique rénal et cardiaque des gliflozines est indépendant de la valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG) et de l'existence d'une micro ou d'une macro-albuminurie;
- l'effet clinique bénéfique sur les événements athérotrombotiques des ar-GLP1 est indépendant de la valeur du DFG;

– les gliflozines sont supérieures aux ar-GLP1 pour réduire le risque d'insuffisance cardiaque et d'événements rénaux, alors que les ar-GLP1 sont supérieurs aux gliflozines pour réduire le risque d'AVC.

La voie est donc ouverte pour promouvoir les ar-GLP1 et les gliflozines en traitement de première intention dans de nombreuses situations cliniques et ainsi, faire en sorte que la metformine ne soit plus automatiquement le traitement de première intention du DT2.

Chez qui utiliser un ar-GLP1 ou une gliflozine ? Quelle place pour la metformine ?

Au terme du cheminement proposé, les auteurs des recommandations distinguent deux situations cliniques principales dans la prise en charge d'un patient ayant un DT2 qui sont définies par leurs enjeux principaux, non mutuellement exclusifs: – celle où il est nécessaire de réduire le risque CV et rénal des patients ayant un DT2, c'est-à-dire les patients à risque CV élevé ou en prévention CV secondaire; – et celle où il y a nécessité de contrôler la glycémie et le poids.

Ils indiquent que les molécules à utiliser sont prioritairement (sinon exclusivement) celles ayant démontré qu'elles apportent un bénéfice clinique dans les ETC.

Chez les patients diabétiques de type 2 en situation de prévention CV secondaire ou à haut risque CV, il est proposé d'utiliser un ar-GLP1 ou une gliflozine indépendamment du niveau d'HbA1c ou de l'utilisation de metformine ou d'autres hypoglycémiantes. La prévention CV secondaire doit comprendre les patients ayant un antécédent d'AIT, d'angor instable, d'amputation, ceux ayant une maladie coronaire symptomatique ou non.

Les auteurs indiquent que les définitions des patients à haut risque CV peuvent

varier mais comprennent le plus souvent un âge supérieur à 55 ans et au moins deux facteurs de risque CV tels une obésité, une hypertension artérielle, un tabagisme, une dyslipidémie ou une albuminurie. Si l'HbA1c reste au-dessus de la valeur cible et que le patient reçoit un ar-GLP1, il faut alors ajouter une gliflozine, et vice versa. Donc dans cette situation, la metformine n'est même plus un traitement de deuxième intention.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ou un antécédent d'insuffisance cardiaque, quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche, il faut utiliser une gliflozine.

Chez tous les patients ayant une maladie rénale chronique et recevant déjà une dose maximale tolérée de bloqueur du système rénine-angiotensine, il faut utiliser préférentiellement une gliflozine. Ce traitement doit être débuté si le DFG est supérieur à 20 mL/min/1,73 m². Une fois qu'il est débuté, il doit être maintenu jusqu'à la dialyse ou la transplantation. Un ar-GLP1 peut aussi être utilisé si les gliflozines sont mal tolérées ou contre-indiquées.

Chez les patients chez lesquels la priorité est de contrôler la glycémie, il faut utiliser la metformine ou les molécules permettant de diminuer efficacement la glycémie, au premier rang desquelles figurent les ar-GLP1 (dulaglutide et sémaglutide) et les associations thérapeutiques.

Chez les patients chez lesquels la priorité est de contrôler le poids, il faut utiliser les molécules permettant de diminuer efficacement le poids, au premier rang desquelles figurent les ar-GLP1 (sémaglutide et tirzepatide).

Chez les sujets les plus âgés, ces choix ne doivent pas être différents.

Chez les sujets de moins de 40 ans, le recours précoce à une association thérapeutique est recommandé.

■ Billet du mois

■ La place des autres traitements

La place des autres traitements devient donc celle de molécules permettant d'atteindre des objectifs glycémiques ou pondéraux, tout en faisant en sorte d'éviter les hypoglycémies. Ces traitements peuvent, dans des situations économiques difficiles, rester des traitements prioritaires. À titre indicatif, en supposant la prise de 3 comprimés de metformine par jour, le coût mensuel d'un traitement est de 5 € pour la metformine, légèrement inférieur à 40 € pour les gliflozines et de l'ordre de 80 à 90 € pour les ar-GLP1.

Si à la lecture des lignes précédentes, il a pu apparaître que **la place de la metformine** s'est considérablement réduite, les auteurs indiquent qu'elle reste un traitement de choix chez un grand nombre de diabétiques, du fait de son efficacité glycémique, de son risque minimal d'induire des hypoglycémies, de son absence d'effet sur le poids et de sa disponibilité. Ils indiquent aussi qu'elle ne suffit le plus souvent pas à atteindre et maintenir l'objectif glycémique lorsqu'elle est utilisée en monothérapie. Elle peut donc rester un traitement de première intention lorsque l'objectif principal est la diminution de la glycémie, ou de deuxième intention en association ou de

troisième intention en sus d'un ar-GLP1 et d'une gliflozine.

Comme il est rappelé qu'il faut être particulièrement vigilant pour éviter les hypoglycémies, **la place des sulfamides et des glinides** s'en trouve réduite.

On a l'impression que les auteurs peinent à trouver **la place des inhibiteurs de la DPP4** qui fait l'objet de très peu de développement. S'il est reconnu qu'ils sont bien tolérés sur le plan CV, il est rappelé que la saxagliptine augmente le risque d'insuffisance cardiaque, que leurs effets sur la glycémie sont faibles et que leur effet sur le poids est neutre. Dès lors, ils ne peuvent être relégués qu'à des situations très particulières, comme par exemple lorsque l'objectif est la diminution de la glycémie, pour essayer d'éviter le recours à l'insuline chez le sujet âgé et éviter ainsi les risques d'hypoglycémie. On pourrait dire "Quelle dégringolade" pour cette classe thérapeutique que reçoivent plus d'un tiers, voire presque la moitié des patients diabétiques dans de nombreuses régions du monde.

L'insuline doit être utilisée immédiatement en cas d'hyperglycémie majeure ou lorsqu'un diabète de type 1 est suspecté. Sinon, elle ne doit être potentiellement utilisée qu'après avoir débuté un ar-GLP1.

■ En synthèse

En prenant enfin pleinement en compte les données des essais thérapeutiques aboutis lors des 24 dernières années et plus particulièrement depuis l'automne 2015, consensus international marque une évolution majeure dans la stratégie de prise en charge du DT2.

Ce texte apporte un grand nombre de réponses aux questions soulevées ces dernières années et clarifient dès lors la prise en charge du DT2 afin d'adopter une pratique consensuelle dans les diverses spécialités prenant en charge les patients ayant un DT2 et notamment les médecins généralistes.

La diabétologie vient de faire sa mutation.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.