



AVIS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU COLLÈGE NATIONAL DES GÉNÉRALISTES ENSEIGNANTS

À Paris, le 17 juin 2024

Médicaments du diabète de type 2 : quelle attitude après la nouvelle recommandation de la HAS ?

Le conseil scientifique du CNGE a pris connaissance des nouvelles recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) intitulées « Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 » comportant 142 recommandations dont 9 de rang A, 14 de rang B, 27 de rang C et 95 simples avis d'experts¹.

Cette nouvelle recommandation souligne l'importance d'une prise en charge globale des patients ayant un diabète de type 2 avec pour objectif la prévention cardiovasculaire, basée sur le dépistage et la prise en charge des différents facteurs de risques cardiovasculaires (rang A). Les traitements non pharmacologiques sont recommandés chez l'ensemble des patients, associant une promotion de l'activité physique (grade B) et une prise en charge nutritionnelle personnalisée (grade C).

Sur le plan médicamenteux, quel que soit le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

- les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2)* ou les agonistes du GLP1 (aGLP1)** sont recommandés chez les patients ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire (grade A) ;
- les iSGLT2 sont recommandés chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique (grade A) ;
- la prescription d'un iSGLT2 ou d'un aGLP1 peut être envisagée en cas de haut risque cardiovasculaire (grade B).

POURQUOI LA METFORMINE SYSTÉMATIQUEMENT EN 1^{re} INTENTION ?

Cependant, dans cette recommandation, la metformine reste le traitement de 1^{re} intention chez tous les patients, en l'absence de contre-indication (grade C), malgré l'absence de bénéfice clinique formellement démontré en première ligne sur les complications micro- et macrovasculaires dans des revues systématiques avec méta-analyses^{2,3}. De plus, cette stratégie ne semble pas soutenue par les données médico-économiques en tenant compte du coût des médicaments en France, qui feraient privilégier les aGLP1 et iSGLT2⁴. Par ailleurs, chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique, la metformine n'est pas recommandée en 1^{re} intention par d'autres sociétés savantes (Société américaine de diabétologie⁵, Société

* Inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT2) : canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine.

** Agonistes du GLP1 (aGLP1) : dulaglutide, exénatide, liraglutide, sémaglutide.

européenne de diabétologie⁶ et Société européenne de cardiologie⁷). La recommandation de la HAS peut être expliquée par l'absence de remboursement des aGLP1 et iSGLT2 en monothérapie de première ligne bien que ces deux principes actifs aient une autorisation de mise sur le marché (AMM) en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine¹.

POURQUOI UNE CIBLE D'HbA1c TOUJOURS AUSSI STRICTE ?

Même si ce n'était pas l'objectif principal de cette recommandation, la HAS maintient la cible d'HbA1c à 7 % pour la majorité des patients, tout en précisant qu'il y a des débats sur la place de l'HbA1c comme critère de substitution pertinent pour la survenue des complications du diabète de type 2. Le conseil scientifique du CNGE avait déjà relevé que proposer des cibles d'HbA1c ne reposait pas sur des données scientifiques bien établies⁸. Ceci a été confirmé par une revue systématique récemment publiée dans le *JAMA* portant sur 12 méta-analyses, dont 3 ont montré que la diminution d'HbA1c était associée à une réduction du risque d'événements cardiovasculaires, mais 9 fournissaient des preuves contradictoires sur la corrélation entre les variations d'HbA1c et la mortalité toutes causes, la mortalité cardiovasculaire, la survenue d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque, de maladie rénale, de neuropathie et d'événements vasculaires périphériques⁹. Aussi, les recommandations de l'*American College of Physicians* proposent des cibles d'HbA1c moins strictes, entre 7 % et 8 %, pour l'ensemble des patients¹⁰. Cette attitude semble plus logique compte tenu de l'absence de preuve que des cibles plus strictes apportent un bénéfice aux patients.

Au total, le conseil scientifique du CNGE souligne la prise en compte des données scientifiques récentes dans cette recommandation de la HAS, plaçant les iSGLT2 et les aGLP1 au rang de thérapeutiques médicamenteuses majeures du diabète de type 2 devant faire privilégier ces deux classes sur les autres antidiabétiques. En complément, il est utile de rappeler que les statines et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont un haut niveau de preuve en termes de réduction de la morbidité chez les patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire¹¹. Cette nouvelle recommandation, attendue depuis des années, pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients atteints de diabète de type 2, notamment sur le risque de complications.

Dans cet objectif, en cohérence avec les données de la science, le conseil scientifique du CNGE souhaite que les aGLP1 et iSGLT2 soient remboursés en monothérapie, notamment en cas de maladie cardiovasculaire établie. De nouvelles recommandations discutant les cibles thérapeutiques du diabète devraient être menées avec la méthode GRADE^{12,13}, pour plus de pertinence et de cohérence avec la recommandation en cours sur le risque cardiovasculaire global.

Références

1. Haute Autorité de santé. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Saint-Denis : HAS, 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2 [consulté le 4 juillet 2024].
2. Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6:CD012906.
3. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9:e1001204.
4. Choi JG, Winn AN, Skandari MR, et al. First-line therapy for type 2 diabetes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Ann Intern Med* 2022;175:1392-400.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2023;47: S158-78.
6. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45:2753-86.
7. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;44:4043-140.
8. Conseil scientifique du CNGE. Médicaments du diabète de type 2 : le traitement centré sur l'HbA1c encore remis en cause par les récentes données de la science. Paris : CNGE, 2016. Disponible sur : <https://www.cnge.fr/wp-content/uploads/2024/02/HbA1c.pdf> [consulté le 4 juillet 2024].
9. Wallach JD, Yoon S, Doernberg H, et al. Associations between surrogate markers and clinical outcomes for nononcologic chronic disease treatments. *JAMA* 2024;331:1646-54.
10. Gaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, et al. Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: a guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2018;168:569-76.
11. Conseil scientifique du CNGE. Patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. IEC et statines d'abord et surtout ! Paris : CNGE, 2013. Disponible sur : <https://www.cnge.fr/wp-content/uploads/2024/02/Diabete-IEC-statines.pdf> [consulté le 4 juillet 2024].
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
13. Schünemann HJ, Brennan S, Akl EA, et al. The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE – A statement by the GRADE guidance group. *J Clin Epidemiol* 2023;159:79-84.