

■ Billet du mois

À propos des recommandations de la Haute Autorité de santé sur le diabète de type 2 : ça y est, la voilà !

*“Le monde avec lenteur marche vers la sagesse.”
~ Voltaire in “Les lois de Minos”*



F. DIÉVERT
Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

C'était devenu une antienne. Chaque fois que l'on demandait quand allaient paraître les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) sur le diabète de type 2 (DT2), la réponse était inmanquablement *“prochainement”*. Et cela depuis des années, exactement depuis 2019, date de saisine de la HAS pour proposer de nouvelles recommandations sur le DT2, les précédentes datant de 2013. Dans l'entretemps, la façon d'aborder le diabète et son traitement a été profondément modifiée.

■ Un peu d'histoire

Depuis 2013, il y a eu trois dates et trois congrès clefs constituant des points de bascule dans l'histoire du traitement du diabète et dans les trois cas, il y a une publication dans le *New England Journal of Medicine*:

- La première date est septembre 2013, et le congrès est celui de la Société européenne de cardiologie, tenu à Amsterdam. C'est là qu'ont été présentés les résultats de l'étude SAVOR TIMI-53, montrant que la saxagliptine évaluée contre placebo ne diminue pas le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs, l'étude pouvant toutefois être considérée comme satisfaisante, car son objectif était paradoxalement de démontrer que la saxagliptine n'est pas nocive. C'était, cependant, pour partie raté, car la molécule augmente significativement le risque d'insuffisance cardiaque.
- La deuxième date est septembre 2015, le congrès celui de l'European Association for the Study of Diabetes tenu à Stockholm. Et là, première révolution majeure dans le DT2 lors de la présentation des résultats de l'étude EMPAREG-Outcomes : comparativement au placebo, l'empagliflozine réduit significativement le risque d'événements CV majeurs, le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité totale.
- La troisième date est juin 2016, et les sessions scientifiques sont celles de l'American Diabetes Association, tenues à La Nouvelle-Orléans. Là encore, nouvelle révolution à la présentation des résultats de l'étude LEADER : le liraglutide, comparativement au placebo, diminue significativement les événements CV majeurs et la mortalité totale.

Ainsi, il a été démontré que, selon la classe thérapeutique utilisée pour réduire la glycémie chez des patients ayant un DT2, il est possible d'aggraver le pronostic ou, inversement, de prolonger la survie. Révolution complète, changement de paradigme en trois années charnières seulement. Et tous les résultats d'essais thérapeutiques

■ Billet du mois

ensuite connus n'ont fait que confirmer ces données et amplifier certains résultats en étendant notamment le bénéfice clinique des inhibiteurs de la SGLT2 dénommés communément gliflozines, en matière de protection rénale et contre l'insuffisance cardiaque, aux patients n'ayant pas de diabète.

Dès lors, il était logique que les instances réglementaires et les sociétés savantes prennent position vis-à-vis de ces résultats en indiquant ce que pouvaient être les nouvelles stratégies de prise en charge thérapeutique du DT2 ainsi que la place et le périmètre de remboursement des diverses molécules destinées à être proposées aux patients ayant un DT2.

Les premiers à "dégainer" ont été les Suisses, par le biais de la Société suisse d'endocrinologie et de diabétologie qui, dès 2016, ont modifié leurs recommandations pour faire des gliflozines et des agonistes des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1), des traitements de deuxième intention du diabète après la metformine. Puis, au fil des ans, toutes les sociétés savantes ont suivi et, progressivement, les gliflozines et les ar-GLP1 sont devenus des traitements à privilégier. Et, vers 2020, toutes les recommandations sont devenues globalement concordantes avec, néanmoins, quelques points de divergences, telle la méthode de quantification du risque CV des patients ayant un DT2, tel le niveau de la recommandation proposant ces deux classes thérapeutiques chez les patients ayant un risque CV intermédiaire et enfin, tel le fait qu'il faille les prescrire après l'introduction ou non de metformine.

Ainsi, en 2024, il existe plusieurs textes de recommandations disponibles et des indications de remboursement de ces deux classes thérapeutiques (les gliflozines et les ar-GLP1), françaises et européennes, qui comportent quelques divergences, même si elles sont mineures dans l'absolu, tant leurs principes sont concordants.

■ Juin 2024 : la HAS, enfin

En parallèle, en France, il a vraiment fallu attendre 2020-2021 pour que la Commission de la transparence se saisisse du dossier de réévaluation des classes thérapeutiques destinées au DT2 et aboutisse à des conclusions... en demi-teinte, comme il sera précisé plus loin.

Marquant leur singularité, fin 2021, les rédacteurs de la revue *Prescrire* écrivaient dans leur synthèse de l'évaluation des gliflozines : *"En une dizaine d'années, tout cela a composé une sorte de patchwork mal ajusté. Mais, en parallèle, divers effets indésirables graves sont apparus : gangrènes de Fournier, amputations des orteils, insuffisances rénales, acidocétoses diabétiques, etc. Fin 2021, il n'est pas possible de savoir quels seraient les patients à même de tirer un réel bénéfice d'une gliflozine."* Et ils classaient même ces molécules dans la rubrique des médicaments à écarter : *"La balance bénéfices-risques de l'ensemble des gliflozines est globalement défavorable en prévention des complications du diabète de type 1 ou de type 2. Toutefois, quelques données ont montré une réduction de la mortalité totale avec la dapagliflozine (Forxiga ; associée avec la metformine dans Xigduo), chez des patients ayant une atteinte rénale modérée ou sévère, dont la majorité était diabétiques ; ou une réduction du risque d'insuffisance rénale terminale après une durée de trois ans avec la canagliflozine (Invokana ; et associée avec la metformine dans Vokanamet) chez des patients ayant une néphropathie diabétique, mais avec un risque d'acidocétose augmenté de façon notable. Chez certains patients génés par une insuffisance cardiaque dans leurs activités physiques, malgré un traitement optimisé, avec ou sans diabète associé, la dapagliflozine a réduit la fréquence des complications graves de l'insuffisance cardiaque, mais sans démonstration solide d'un effet sur la mortalité."*

En parallèle, la Société francophone du diabète actualisait d'année en année ses

recommandations faisant progressivement évoluer la place des gliflozines et des ar-GLP1 vers une deuxième intention après la metformine dans diverses situations cliniques (prévention CV secondaire, insuffisance cardiaque, maladie rénale chronique).

Et, au terme de cinq ans de travail, début juin 2024, les recommandations de la HAS pour la prise en charge du DT2 ont été disponibles sur son site Internet. Elles comprennent plusieurs documents :

- une fiche de synthèse de six pages ;
- le texte de recommandations proprement dit, de 55 pages ;
- un rapport d'élaboration de 257 pages ;
- un rapport du groupe de lecture de 268 pages ;
- une note de cadrage de 18 pages.

Les auteurs indiquent que plusieurs autres outils sont prévus : des fiches outils (médecin généraliste, patient, etc.), une actualisation du guide du parcours de soins, une synthèse des points critiques, une fiche pertinence des soins, "Messages pour améliorer votre pratique", et des indicateurs de qualité du parcours de soins.

Le titre de la recommandation, *"Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2"*, indique d'emblée que ces recommandations concernent principalement le traitement du DT2, même si de nombreux rappels épidémiologiques sont proposés. Ce texte a plusieurs intérêts et si les volumes du rapport d'élaboration et du groupe de lecture sont imposants, c'est qu'ils passent en revue toutes les recommandations, les principales mises au point et les études faites dans cette maladie lors des dernières années : une bible en quelque sorte.

Si ces recommandations ont tardé à venir, cela tient probablement à deux éléments principaux : d'une part, l'évolution constante des données dans le domaine et la nécessité d'une mise à jour régulière des éléments pris en

Billet du mois

compte ; d'autre part, l'importance de la machine de travail mise en place par la HAS avec, notamment, divers comités, dont un groupe de travail comprenant une trentaine de membres, un groupe de lecture ayant sollicité 108 experts et différentes instances, notamment le collège de la HAS.

1. Les points principaux

Les points principaux de ces recommandations sont rappelés dans l'**encadré 1** reprenant le début de la fiche de synthèse et ils peuvent se résumer comme suit :

– **évolution et personnalisation** : la prise en charge d'un patient ayant un DT2 doit être évolutive : elle doit prendre en compte les demandes du patient et son évolution propre, afin d'être personnalisée ;

– **des traitements à privilégier** : il est maintenant prouvé qu'il est possible de réduire le risque de complications CV et rénales des patients ayant un DT2 en utilisant certains traitements et uniquement certains traitements ;

– **une prise en charge non pharmacologique en première intention** : les auteurs insistent sur l'importance, dès le départ et tout au long du suivi, de la prise en charge non pharmacologique, notamment hygiénodététique.

2. Les avis émis

Ce texte, et notamment son argumentaire, est relativement équilibré. À plusieurs reprises, il ne tranche pas, fait part des incertitudes dans le domaine, et notamment classifie de très nombreuses propositions comme étant des avis d'experts. Il émet plusieurs avis ou analyses de certaines données, dont quelques-unes seront présentées ici :

– “*Bien qu'aucune corrélation n'ait démontré le lien entre la réduction de l'HbA1c et l'amélioration de la morbi-mortalité, les études portant sur la variation de ce critère de jugement biologique intermédiaire constituent toujours le socle des études fournies pour l'obtention de l'AMM.*”

- Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie chronique multifactorielle et évolutive.
- L'objectif de la prise en charge du patient vivant avec un DT2 est de réduire la morbi-mortalité, notamment par un contrôle glycémique correct ainsi que par la prévention, le dépistage et le traitement de ses complications cardiovasculaires et rénales et l'amélioration de la qualité de vie du patient.
- La prise en charge du patient vivant avec un DT2 est globale et plurielle dans ses composantes que cela soit les modifications thérapeutiques du mode de vie ou les traitements médicamenteux.
- L'objectif thérapeutique est individualisé en fonction du profil des patients (populations générale ou plus spécifique, présence ou non de comorbidités et de facteurs de risque cardiovasculaire, complications du diabète, etc.) et peut donc évoluer au cours du temps.
- En première intention, proposer une prise en charge non médicamenteuse axée sur les modifications des habitudes de vie efficaces (programme nutritionnel, lutte contre la sédentarité, activité physique/activité physique adaptée, éducation thérapeutique, etc.) reste un préalable indispensable à l'éventuelle mise en place d'un traitement médicamenteux ; sauf dans certaines situations particulières (par exemple hyperglycémie majeure au diagnostic).
- En deuxième intention, si la prise en charge non médicamenteuse proposée (changement des habitudes de vie) n'a pas permis d'atteindre les objectifs définis initialement avec le patient, proposer un traitement médicamenteux en tenant compte du statut cardiovasculaire et rénal du malade.
- Lors du choix d'une classe thérapeutique déterminée, prendre en compte le profil du patient (besoins, situation, préférences, acceptabilité) et les caractéristiques de l'antidiabétique envisagé (indications et contre-indications, efficacité sur le taux d'HbA1c, impacts protecteurs sur les complications cardiovasculaires et rénales, risque d'hypoglycémie, effet sur le poids, effets secondaires, modalités d'administration, etc.).
- Au-delà de la recherche de l'équilibre glycémique, les traitements (iSGLT2) et (GLP-1) sont recommandés dans la prise en charge des DT2 pour leurs effets protecteurs cardiovasculaires et rénaux et/ou impacts sur le poids.
- La prise en charge doit être réinterrogée régulièrement : à chaque changement de traitement, il est nécessaire de reconsidérer le maintien ou l'arrêt de la stratégie médicamenteuse (selon l'efficacité, la tolérance, les préférences du patient) et d'assurer l'accompagnement thérapeutique du patient, sa connaissance, et son adhésion (en particulier lors du passage à un traitement injectable).
- Les mesures non médicamenteuses doivent être maintenues tout le long de la prise en charge.

Encadré 1 : L'essentiel des recommandations de la HAS 2024 pour la prise en charge thérapeutique du patient ayant un diabète de type 2 tel que présenté dans la synthèse

– “*Certaines questions majeures n'ont pas encore de réponse par des données probantes de haut niveau de preuve (par exemple, le traitement pharmacologique de première intention chez des patients n'ayant pas d'indication spécifique des médicaments à haut niveau de preuve déjà rapporté).*”

– Alors que les auteurs proposent les mesures hygiénodététiques en première intention, ils reconnaissent “*La difficulté d'identifier les professionnels de l'activité physique (formation, compétences)...*”

Ils proposent aussi une analyse des résultats de l'étude Look AHEAD, seule étude d'intervention ayant évalué l'apport des mesures hygiénodététiques de façon randomisée chez des patients obèses ayant un DT2. Cette étude n'a montré aucun bénéfice cardiovasculaire des mesures hygiénodététiques au terme de dix ans de suivi et de 800 événements CV totalisés. Les membres du groupe de relecture proposent une analyse de l'étude clairement destinée à en minimiser la portée afin de ne pas aller à l'encontre de tout ce qui est prôné en matière de prise en charge non pharma-

Billet du mois

cologique, propositions toutefois classées comme “avis d’expert”. Dans les lignes qui suivent, seront indiqués en italique les conclusions de leur analyse et, sans italique, mes commentaires de cette analyse. Pour les auteurs, “*l’absence de différence observée entre les deux groupes sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire a plusieurs explications* :

– *les sujets avaient un diabète ancien et les complications avaient eu le temps de s’installer* : de fait, l’ancienneté moyenne du DT2 dans la population enrôlée était de 5 ans et 13,5 % seulement des patients avaient une maladie CV. Je ne suis donc pas certain que ces données factuelles étayent solidement l’analyse des auteurs ;

– *dans le groupe intervention, les statines et antihypertenseurs ont été diminués alors qu’ils ont été augmentés dans l’autre groupe* : certes, parce que les mesures hygiénodietétiques ont permis une diminution du poids, de la pression artérielle et du LDL et même de l’HbA1c. Faut-il en conclure que les mesures hygiénodietétiques ont le même effet que les traitements ? C’est un des points de discussion majeurs de cette étude, mais les différences d’utilisation des traitements au fil du temps ont été relativement faibles entre les groupes. Ainsi, par rapport au groupe contrôle, dans le groupe intervention, il y a eu 12 % de moins d’utilisation d’antihypertenseurs (et encore au-delà de sept ans de suivi), 14 % de moins d’utilisation de statine et ce dès la première année et 26 % de moins d’utilisation d’insuline, ce qui est indéniablement un point favorable ;

– “*L’adhérence à l’activité physique n’a pas fait l’objet d’une analyse*” : conclusion étonnante, car plusieurs publications préalables aux résultats définitifs avaient montré que les patients du groupe intervention avaient une activité physique régulière et maintenue, et la différence en matière d’activité physique entre les groupes avait été parfaitement quantifiée et même reproduite dans la publication des résultats ;

– “*L’absence de différence observée entre les deux groupes peut être expliquée par une hétérogénéité importante de l’effet du traitement. Une analyse post hoc fondée sur du machine learning a permis d’identifier deux facteurs (l’HbA1c basale et l’état de santé) permettant de distinguer les participants ayant bénéficié de l’intervention. Les 24 % de participants qui avaient à la fois une HbA1c < 6,8 % et un bon état de santé (SF-36 > 48) ont eu une réduction significative de 45 % de l’incidence du critère de jugement principal composite (mortalité CV, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour angor). À l’autre extrême, les 16 % qui avaient une HbA1c basale < 6,8 %, mais un mauvais état de santé avaient deux fois plus de risque de survenue du critère de jugement principal.*” Même si elle a été faite avec du machine learning, il s’agit quand même d’une analyse *a posteriori*, soumise aux biais d’un tel mode d’analyse. L’ampleur estimée du bénéfice dans un sous-groupe *a posteriori* (45 %, du jamais vu) rend ainsi compte indirectement du caractère aléatoire des résultats de l’étude. Surtout, à bien y regarder, cette conclusion est très perturbante, car elle indique que les patients en bonne santé et ayant une HbA1c basse tirent bénéfice d’une intervention hygiénodietétique, mais pas ceux en mauvaise santé : qu’en conclure pour la pratique ?

– “*Enfin, malgré l’absence de résultats observables sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, des bénéfices de l’intervention ont été montrés, entre autres sur la dépression, la qualité de vie, l’apnée du sommeil et la néphropathie.*” Une amélioration de la qualité de vie est, bien sûr, un avantage que les patients apprécient, mais, ce n’était pas le critère principal de l’étude qui était constitué des événements CV majeurs. Quant à l’effet rénal, il a été identifié dans une analyse *a posteriori*, non prédéfinie, et dans l’article rapportant l’effet, il est attribué à la perte de poids, à la réduction de l’HbA1c (alors qu’il n’existe pas de preuve d’une relation entre diminution de l’HbA1c et amélioration du pronostic rénal) et à la diminution de la pression artérielle...

3. La place ambiguë de la metformine

Cela peut paraître un point de détail, mais c’est une interrogation fréquente, notamment des médecins généralistes, mais aussi de nombreux diabétologues : les gliflozines et les ar-GLP1 peuvent-ils ou doivent-ils être prescrits d’emblée sans avoir proposé préalablement de la metformine chez un patient ayant un DT2 ?

● Dans les recommandations HAS

Cette question constitue ainsi le principal point d’ambiguïté des recommandations thérapeutiques de la HAS. Elles proposent donc comme il sera écrit plus loin la metformine en première intention dans la plupart des situations cliniques, mais indiquent notamment que, “*concernant la pratique clinique, il apparaît important de pouvoir proposer des traitements ayant montré un bénéfice cardiovasculaire, cardiaque et/ou rénal avec un niveau de preuve fort (niveau de preuve 1), dès une première ligne le cas échéant, indépendamment d’une prescription de metformine d’une part et du niveau d’HbA1c d’autre part (hors risque d’hypoglycémie)*”. Et il y a là une autre ambiguïté, car ni les gliflozines ni les ar-GLP1 en première ligne et en monothérapie n’induisent d’hypoglycémies. Le texte n’est donc pas clair.

● S’ensuivent des messages qui n’apparaissent pas d’une grande clarté

Premièrement, comme le traitement non pharmacologique est décrit tel le traitement de première intention, le traitement pharmacologique est intitulé “traitement de deuxième intention”. Donc, lorsque la metformine est évoquée comme traitement de première intention, il s’agit de la première intention du traitement pharmacologique qui est lui-même un traitement de deuxième intention.

Si la metformine est promue en première intention du traitement pharmacologique, c’est sur des arguments ne

Billet du mois

reprenant à aucun moment le niveau de preuve d'un bénéfice clinique quelconque : *"La metformine reste à ce jour le traitement recommandé en première intention en raison de son ancienneté, de son faible coût, de son profil de tolérance ainsi que de ses effets sur l'HbA1c (grade C)."* Argument complété par le suivant : *"En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine chez les sujets présentant une insuffisance cardiaque chronique, une maladie CV artérioscléreuse établie, une néphropathie diabétique ou les sujets à haut risque CV, il est recommandé de prescrire un iSGLT2 (grade C)."* On comprend donc, avec ce texte que, lorsqu'un patient diabétique a une insuffisance cardiaque, la gliflozine doit être prescrite après la metformine, ce qui est en contradiction avec la proposition rappelée un peu plus haut, mais illustre les tergiversations lorsqu'il n'a probablement pas été possible ou souhaité de trancher net entre divers avis.

En parallèle à la partie indiquant le recours à la metformine en première intention, il y a une partie intitulée "Metformine +/- iSGLT2 ou aGLP1", "selon le statut cardiovasculaire et rénal du patient, à dose maximale tolérée de metformine, et indépendamment de la valeur de l'HbA1c".

● Dans l'argumentaire sur cette partie, les éléments suivants sont rapportés :

– *"La présence d'un antécédent de maladie CV doit faire envisager et idéalement proposer un traitement par iSGLT2 ou arGLP1, indépendamment de l'HbA1c et d'un traitement par metformine (grade A)"* : là c'est clair et tranché, les iSGLT2 ou les arGLP1 peuvent être prescrits indépendamment de la metformine ;

– *"La présence d'une insuffisance cardiaque est une indication en soi de prescription d'iSGLT2 en association aux autres classes thérapeutiques recommandées chez tous les patients, quelle que soit la dose de metformine et indé-*

pendamment de la valeur d'HbA1c, quitte à alléger le traitement antihyperglycémiant par ailleurs si besoin." On peut donc comprendre ici qu'il n'est pas nécessaire d'y avoir de la metformine préalablement, puisque le *"quelle que soit la dose de metformine"* peut donc correspondre à 0 mg. Une formulation du type *"indépendamment d'un traitement par metformine"* aurait été préférable, pour la compréhension et l'homogénéisation ;

– *"La présence d'une maladie rénale chronique malgré un traitement standard optimal de la maladie rénale doit faire envisager et idéalement proposer un iSGLT2, en association avec la metformine, dès que la dose optimale tolérée de la metformine ajustée à la fonction rénale est acquise et indépendamment de la valeur de l'HbA1c (grade A)."* Donc, ici, la gliflozine doit être prescrite après et avec de la metformine...

– *"Malgré l'absence de données directes sur cette population, l'albuminurie pathologique prédisposant à la fois à une insuffisance rénale chronique et à un risque CV accru, la prescription d'un iSGLT2, indépendamment de l'HbA1c, peut être envisagée chez les patients avec maladie rénale, en association avec la metformine (grade C)."* Ici, on remarque deux choses : la gliflozine, de même que dans le cadre précédent, doit être prescrite après et avec de la metformine et par ailleurs pour les auteurs des recommandations, une albuminurie "pathologique" est un élément spécifique et non intégré dans la définition de la maladie rénale chronique, ce qui n'est pas concordant avec la définition maintenant promue de la maladie rénale chronique qui repose sur un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou un rapport albuminurie sur créatininurie supérieur à 30 mg/g...

● Dans les indications des classes thérapeutiques ouvrant droit à remboursement

En France, selon les résumés des caractéristiques des produits (RCP) disponibles,

à la lecture du Vidal, les gliflozines et les arGLP1 doivent être utilisés en sus d'un autre traitement du DT2, et notamment de la metformine, voire d'un sulfamide (sic), mais ils peuvent être utilisés en monothérapie *"quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance"*.

Ainsi, pour les gliflozines, l'indication dans le DT2 est : *"Chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :*

- *en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants, parmi les antidiabétiques oraux disponibles ;*
- *en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants ;*
- *en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés ;*
- *en trithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants et à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés."*

Mais aussi *"indiqué chez les adultes et chez les enfants de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :*

- *en monothérapie, quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ;*
- *en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2"*.

Pour les arGLP1, leurs indications sont dans le DT2 : *"En association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients avec un diabète de type 2 incontrôlé sous ces traitements de première intention, avec un écart à l'objectif glycémique supérieur à 1 %, et un IMC ≥ 30 ou assorti d'un risque de prise de poids sous insuline ou d'hypoglycémies préoccupantes."* "En trithé-

■ Billet du mois

rapie en association à l'insuline basale et la metformine, chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par ces traitements et intolérants ou possédant une contre-indication à l'utilisation de sulfamide hypoglycémiant, ou en échec d'une trithérapie insuline/metformine/sulfamide hypoglycémiant." Mais aussi "indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ; en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète".

Pas très clair pour la pratique. Surtout, on constate que les sulfamides pourraient ou devraient être parfois utilisés avant une gliflozine, que l'insuline pourrait ou devrait être utilisée avant un arGLP1 et qu'il faut un écart d'un point d'HbA1 par rapport à l'objectif pour proposer un arGLP1, ce qui va à rebours de l'histoire.

■ Conclusion

Il est possible d'ironiser sur le temps mis à proposer de nouvelles recommandations pour la prise en charge thérapeutique du DT2 par l'autorité de santé en France, alors que de multiples sociétés savantes dans le monde proposent des recommandations qui sont, pour certaines, actualisées annuellement.

Dans le cas de la HAS, conformément à la méthode adoptée et au fait de tout reprendre à zéro, la somme de travail a donc été considérable, ce qui constitue un des éléments expliquant le délai mis à fournir ces recommandations. Les documents "annexes" permettent aux médecins intéressés de disposer d'une importante base de données sur l'évaluation des traitements du diabète, ce qui est déjà un atout majeur tout en sachant garder un esprit critique lors de leur lecture (cf. les analyses fournies concernant l'étude Look AHEAD vues plus haut).

Ces recommandations sont globalement en concordance avec celles des diverses sociétés savantes et insistent de façon majeure sur les mesures hygiénodietétiques, tout en reconnaissant les progrès à faire en matière logistique pour l'application de ces mesures. Faute d'avoir su ou pu trancher clairement sur le sujet, elles ne sont toutefois pas dénuées d'une relative ambiguïté sur la place de la metformine dans certaines situations cliniques et ne sont pas parfaitement en concordance avec les résumés des caractéristiques des produits propres aux gliflozines et aux ar-GLP1. Une même instance, la HAS, peut donc produire des propositions différentes concernant de mêmes traitements, simplement parce que la méthode d'élaboration de ces propositions est différente, selon qu'elle est celle adoptée par la Commission de la transparence chargée d'évaluer un dossier de développement clinique d'une molécule ou qu'elle est celle adoptée par un groupe de recommandation chargé de proposer une stratégie de prise en

charge prenant en compte un ensemble plus vaste de données. Heureusement, en la matière, le problème est plus mineur et économique, que dangereux, ce qui devrait éviter une éventuelle judiciarisation de situations non conformes aux RCP ou aux recommandations. Et c'est d'autant plus heureux qu'en France, le médecin a, pour guider sa pratique, en dehors de son analyse critique personnelle, des données scientifiques disponibles : les recommandations de la HAS, les indications remboursées des classes thérapeutiques spécifiques au diabète, les recommandations de la Société francophone du diabète, les recommandations de la Société européenne de cardiologie, les recommandations de la Société européenne pour l'étude du diabète. Au-delà des quelques divergences, l'important est de comprendre que les textes actualisés proposent de prescrire les traitements réellement bénéfiques, indépendamment de la valeur de l'HbA1c (et là, la concordance est plus fréquente que la divergence) dans plusieurs situations cliniques, et, globalement qu'il y ait ou non metformine, ce dernier problème devenant maintenant accessoire.

Restons simples et traitons nos patients en priorité avec les traitements qui apportent un bénéfice clinique réel, c'est-à-dire, démontré.

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, Menarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi France, Servier.