

## HAS ANSM et le statement ADA EASD Convergences et divergences ?

**Ce texte résume les principaux messages des recommandations HAS-ANSM 2013 de prise en charge de la glycémie chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) en regard du texte du Statement Américano-Européen ADA-EASD soutenu par la SFD (Société francophone du diabète) et rapporte le débat organisé durant le dernier congrès de la SFD à Montpellier en Mars 2013.**

La nouvelle recommandation HAS-ANSM de prise en charge glycémique du diabète de type 2 (DT2) a été publiée en janvier 2013, selon une volonté d'intégrer un critère d'efficacité (coûts), et depuis l'introduction de nouvelles classes thérapeutiques dites incrétines, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptines) et analogues du GLP1, ainsi que suite à la communication des résultats de vastes essais d'intensification glycémique (ACCORD, VADT, ADVANCE). Au printemps 2012, un Statement (déclaration de consensus) d'experts américains (ADA) et européens (EASD) avait été communiqué et endossé par la Société francophone du diabète (SFD). Quelles convergences ou divergences entre ces deux textes ?

**Convergence des objectifs : le maître mot « individualisation ».** La recommandation HAS-ANSM s'est calquée sur le Statement ADA-EASD qui parle de « profil patient ». Le DT2 étant un état évolutif, les objectifs et traitements doivent être réévalués régulièrement, individualisés. Ces critères sont simples : âge, ancienneté du diabète, comorbidités, fragilités surtout cardiovasculaires et rénales, espérance de vie, risque d'être victime d'hypoglycémies, surtout sévères, et gravité potentielle de leurs conséquences (risque de morbidité accrue), autres effets indésirables et motivation du patient. Pour une majorité de patients DT2, l'objectif d'HbA1c est  $\leq 7\%$ . Pour un diabète récemment diagnostiqué avec une longue espérance de vie, la cible est ramenée à  $\leq 6,5\%$ , à condition qu'il n'y ait pas d'hypoglycémie. Plus les patients sont « fragiles », plus la cible d'HbA1c s'élève : de  $7\%$  à  $7,5-8\%$  (voire même  $< 9\%$  pour certains). Point commun important : le risque hypoglycémique et à un moindre degré le poids sont des déterminants des choix d'objectifs et moyens de traitement.

La recommandation HAS précise les objectifs pour certains groupes de sujets DT2 :

■ État fonctionnel chez patients âgés  $> 75$  ans : sujets « vigoureux » ( $\leq 7\%$ ), « fragiles » ( $\leq 8\%$  : maladies du cœur évoluées, insuffisance rénale) ou « malades », à courte espérance de vie ( $< 9\%$ ).

■ Selon la fonction rénale : débit de filtration glomérulaire entre  $59$  et  $30$  ml/min  $\leq 7\%$  et en deçà de  $30$  ml/min jusqu'en dialyse  $\leq 8\%$ .

■ Femmes DT2 en vue de grossesse ou enceinte :  $< 6,5\%$ .

**Divergences des moyens : « individualisation » contre coûts.**

La première ligne de traitement est en totale convergence : la metformine est la première ligne de monothérapie si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré les mesures hygiéno-diététiques. Pour la HAS, si intolérance ou contre-indication de la metformine : sulfamide hypoglycémiant (ou glinide), voire un inhibiteur des  $\alpha$ -glucosidases. Le Statement ADA-EASD ne cite pas ce dernier traitement.

À partir de la deuxième ligne, la HAS propose plusieurs algorithmes dont on peut retenir les principaux messages suivants :

■ La bithérapie privilégiée est l'association metformine + un sulfamide hypoglycémiant (ou glinide).

■ Sinon, la bithérapie metformine + inhibiteur des  $\alpha$ -glucosidases est préférée à metformine-gliptine. En association à la metformine, le groupe HAS admet la non-infériorité des gliptines par rapport aux sulfamides ou glinides et reconnaît l'avantage de l'absence d'hypoglycémie : le choix de repousser leur usage dans les algorithmes est guidé par la prudence (manque de recul) et le coût journalier de ces différentes stratégies. Le texte indique le recours aux gliptines en bithérapie avec la metformine « si la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante ». Y compris chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé fragile.

■ Après la bithérapie, diverses trithérapies orales sont envisagées : metformine + sulfamide + inhibiteur des  $\alpha$ -glucosidases d'abord, sinon metformine + sulfamide + gliptine ou un recours aux thérapeutiques injectables : metformine + sulfamide + insuline, voire metformine + sulfamide + analogue du GLP-1 lorsque l'indice de masse corporelle est  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>.

■ Au stade de la mise à l'insuline, la HAS privilégie une injection d'insuline intermédiaire (NPH) au coucher, puis l'intensification de l'insulinothérapie avec 2 à 3 Premix (mélange fixe NPH + rapide).

**Les points de débat.**

■ Sont cités et recommandés par la HAS les inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases (totalement exclus par le statement ADA-EASD) et le répaglinide malgré l'absence d'études (evidence based medicine) quant à leurs effets sur les complications du DT2.

■ Aucune distinction n'est faite par la HAS entre glibenclamide et sulfamides hypoglycémiant de seconde génération, y compris chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux, malgré le risque hypoglycémique lié au glibenclamide.

■ L'usage du répaglinide est peu encadré malgré ses risques hypoglycémiques.

■ Malgré la fréquente intolérance digestive en bithérapie ou trithérapie, la combinaison metformine-inhibiteur des  $\alpha$ -glucosidases est recommandée par la HAS.

■ Pour les sujets DT2 avec cible d'HbA1c  $\leq 6,5\%$  et sans générer d'hypoglycémie, si la monothérapie ne peut y parvenir, le Statement ADA-EASD propose l'association metformine + gliptine. La HAS l'exclut.

■ Pour les sujets DT2 âgés ou insuffisants rénaux, pour la HAS la cible d'HbA1c est fixée à  $< 7$  ou  $< 8\%$ , sans limite inférieure, source potentielle d'hypoglycémies.

■ Le choix de débiter l'insuline au coucher en priorité par la NPH ne correspond pas au Statement ADA-EASD ni à la position de la SFD. La préférence va aujourd'hui, là où on en dispose, aux analogues lents qui sont plus maniables, y compris pour les patients, et à moindre risque hypoglycémique, surtout nocturne.

■ Enfin, la présentation proposée par le Statement semble bien plus pédagogique que les algorithmes particulièrement complexes de la HAS.

**Une recommandation basée sur l'efficacité qui manque d'outils de mesure ?** La volonté, sur commande de la CNAM, d'établir une recommandation basée sur les coûts des stratégies se heurte, selon les auteurs eux-mêmes, à l'absence d'outils permettant de les mesurer autrement qu'en comptant le prix de vente de chaque boîte de médicament. Quid des séjours hospitaliers pour hypoglycémies sévères évités et du moindre besoin d'autosurveillance glycémique ? Au total, le Statement ADA-EASD a largement inspiré la recommandation française quant aux objectifs glycémiques sur la base d'études internationales robustes. Mais les choix des moyens divergent. Ils ont été principalement mus en France par la volonté de réduire les coûts immédiats, donc l'usage des incrétines ou des insulines « analogues lents », plus que par la prudence légitime concernant tout nouveau traitement. Les vastes études à long terme qui sont actuellement menées sur des dizaines de milliers de patients DT2 avec toutes les incrétines, répondront à la question de la protection contre la microangiopathie du risque cardiovasculaire et de la sécurité d'usage, en particulier concernant les éventuelles répercussions sur le pancréas exocrine. Les premières données sont attendues avant la fin 2013.

> Pr SERGE HALIMI

*Conflits d'intérêts : Serge Halimi déclare être engagé dans des comités d'experts sur les inhibiteurs de la DPP-4, l'insuline et l'autosurveillance glycémique, et donner des conférences rémunérées ou recevoir des invitations en tant que participant (avec prise en charge des frais afférents) à des congrès, de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck-Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche Diagnostics et Sanofi.*

Société francophone du diabète

## Avant la journée du 30 mai La recherche de traitements du mélanome se poursuit...



9 780 nouveaux cas par an

**Le mélanome représente le cancer cutané au pronostic le plus défavorable. Anticipant la Journée nationale de prévention et de dépistage des cancers de la peau du 30 mai, le Dr Anne Caignard était invitée par la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, à faire le point sur l'avancée des recherches thérapeutiques.**

EN 2011, l'INCA a recensé en France, 9 780 nouveaux cas et 1 620 décès, liés au mélanome. Ces vingt dernières années la chimiothérapie est restée très impuissante dans le mélanome métastatique (stade IV) avec seulement 10 % de réponse, plus souvent partielle que complète. C'était la seule option thérapeutique jusqu'à l'arrivée récente des thérapies innovantes : les thérapies ciblées et les nouvelles approches d'immunothérapie. Les thérapies ciblées visent les mélanomes présentant des altérations de gènes impliqués dans le développement et la prolifération des cellules tumorales. Ainsi, 50 % des mélanomes sont porteurs de la mutation V600E du gène BRAF et la moitié d'entre eux répondent aux inhibiteurs de BRAF. L'échappement tumoral aux inhibiteurs de BRAF, fréquemment observé après 9 à 12 mois est un grave problème. Quelles en sont les raisons ? Sélectionne-t-on des cellules non mutées au sein de la tumeur ? Quelle parade développer ? Un mode d'administration différent, en particulier séquentiel, plutôt que quotidien permettrait-il de retarder l'apparition d'un échappement ?

**Immunothérapie.** Les nouvelles approches d'immunothérapie découlent des connaissances récentes sur l'étude des sous populations de lymphocytes T (TL) et leur régulation. L'activité des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) peut être freinée par l'activation de récepteurs présents à leur surface, CTLA-4 et PD-1. Notion nouvelle, la cellule tumorale, en exprimant un ligand (antigène) PDL1, peut freiner la réponse cytotoxique des TL et entraîner leur anergie fonctionnelle, induisant ainsi une tolérance vis-à-vis de la tumeur. Bloquer ces récepteurs de surface (CTLA-4, PD-1) sur les TL peut restaurer la réponse immunitaire et induire une réduction tumorale. Des anticorps monoclonaux, anti-CTLA-4, anti-PD1 (ciblant le CTLA-4 ou le PD-1 du lymphocyte T) et anti-PDL-1 et PDL-2 (ciblant les ligands de PD-1 sur la cible tumorale) ont été développés et ont apporté dans ces mélanomes résistants aux chimiothérapies, la preuve de la possible efficacité de l'immunothérapie. Les anti-CTLA-4 permettent une régression de 15 à 20 % des mélanomes métastatiques, au

prix de lourds effets secondaires « auto-immuns » : colites inflammatoires, érythèmes cutanés, hépatopathies .... Les anti-PD1 devraient, on l'espère, être mieux tolérés.

**La piste des Natural Killer.** L'équipe INSERM U1016, Institut Cochin, dirigée par le Dr Anne Caignard travaille en étroite collaboration avec le Service de Dermatologie du Pr Marie-Françoise Avril, Hôpital Cochin, Paris. Elle s'intéresse tout particulièrement aux capacités anti-tumorales des cellules Natural Killer (NK) et les évalue dans le mélanome. Ces cellules de l'immunité innée ne nécessitent pas d'immunisation préalable pour exprimer leurs fonctions cytotoxiques. Elles sécrètent des cytokines d'interféron qui régulent l'amplitude et le maintien des lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Elles reconnaissent des molécules du stress dont l'expression est augmentée par les cellules tumorales et par la chimiothérapie. « Les cellules NK lysent particulièrement les cellules qui présentent une diminution des molécules de classe I du CMH, une altération fréquemment observée sur les cellules tumorales (et qui les rend invisibles aux CTL). Elles peuvent être activées par des anticorps bispécifiques ciblant la tumeur et la fonction lytique des NK via l'ADCC (antibody dependent cell cytotoxicity). Facilement accessibles dans le sang circulant, les NK peuvent également être amplifiées et utilisées dans des thérapies cellulaires adoptives », précise le Dr Anne Caignard.

Comment combiner ces thérapies entre elles et avec les chimiothérapies ? Pourraient-elles contribuer à modifier l'immunité et rendre le patient à nouveau sensible aux chimiothérapies ? Existe-t-il des biomarqueurs prédisant une réponse ? Autant de pistes suivies par la recherche... Toutefois la prévention reste indispensable.

> Dr SOPHIE PARIENTÉ

TWITTER

### Apprendre sur l'acné

Dans une lettre adressée au *Jama*, des médecins de Boston expliquent l'intérêt de suivre Twitter pour mieux connaître et comprendre la perception de l'acné chez les jeunes, ce qu'ils savent ou pas de cette affection dermatologique : 392 5617 tweets sur le sujet ont été collectés dont 43 % concernaient directement les auteurs et 20 % des personnalités. Deux tiers portaient sur l'impact du stress et du maquillage sur les lésions. Seize pour cent concernait la pathologie et 8 % son traitement.

*Jama Dermatol*, 15 mai.