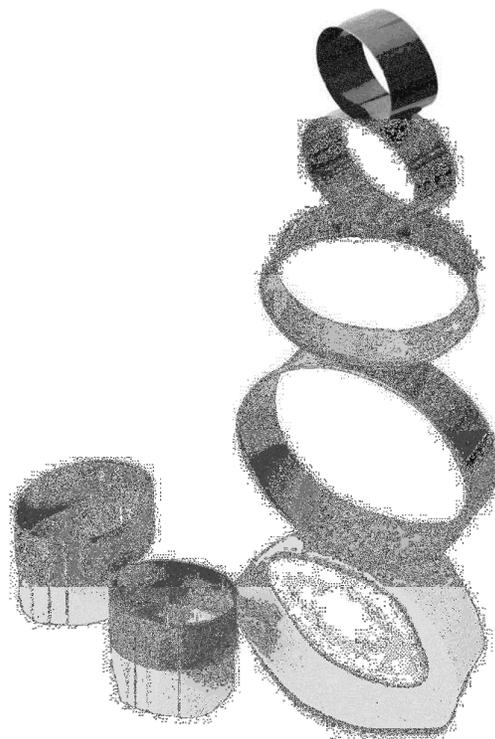




Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus - 29 novembre 2012

Prise en charge médicamenteuse efficace du diabète de type 2 en première ligne de soins



Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président: M. VERMEYLEN

Vice-président: P. CHEVALIER

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, C. ELSÉN, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation:

Président : G. VERPOOTEN

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : J. RUIGE, M. VANHAEVERBEEK

Représentant du groupe bibliographique : G. GOESAERT

Représentant du comité de lecture : A. VAN MEERHAEGHE

Membres CEM : P. CHEVALIER, F. NIESTEN, O. VAN DE VLOED

Groupe bibliographique:

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : H. DECAT, G. GOESAERT, G. VANDERMEIREN, M. VANHAEVERBEEK)

Experts (orateurs)

P. ARNOUITS, K. BOUSSERY, L. CRENIER, C. DE BLOCK, F. FERY, F. NOBELS, J. RUIGE, A. SCHEEN, J.-P. THISSEN, J. WENS

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

29 novembre 2012

Prise en charge médicamenteuse efficace du diabète de type 2 en première ligne de soins

Rapport du jury Texte complet (version longue)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : consensus@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" – "Réunions de consensus" : <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> .

Composition du jury

Représentants des médecins

Peter Dieleman (médecin généraliste)
Marius Laurent (spécialiste)
Pierre-Joël Schellens (médecin généraliste) Vice-Président
Veerle Van der Stighelen (médecin généraliste)
Michel Vanhalewyn (médecin généraliste)
Raf van Hoeyweghen (spécialiste) Président

Représentants des organismes assureurs

Carina Bonnewyn
Heidi Goethals

Représentants des pharmaciens

Nathalie Duquet
Charlotte Verrue

Représentant des paramédicaux

Anne De Vits

Représentants du public

Stijn Deceukelier
Hanelore Storms

Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Liste des abréviations utilisées

AINS	Antiinflammatoires non stéroïdiens
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical classification
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CBIP	Centre belge d'information pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments
DDD	Defined Daily Dose
DPP	Dipeptidylpeptidase
ECR	Essais Contrôlés Randomisés (Randomized Controlled Trials)
eGFR	Estimated glomerular filtration rate/estimation du débit de filtration glomérulaire (eDFG)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FID	Fédération Internationale du Diabète
GLP	Glucagon-Like Peptide
FG	Glycémie à jeun (fasting (plasma) glucose)
g	Gramme
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale (voir aussi OGTT)
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de confiance
IFG	Anomalie de la glycémie à jeun (impaired fasting glucose)
IGF	Insulin-like growth factor
IGH	Hémoglobine glyquée augmentée (increased glycated hemoglobin)
IGT	Intolérance au glucose (impaired glucose tolerance)
IMC	Indice de masse corporelle
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IRC	Insuffisance rénale chronique
L	Litre
µg	Microgramme
mg	Milligramme
mL	Millilitre
MPR	Medication Possession Ratio
NA	Not applicable
NIH	National Institutes of Health
NNT	Number needed to treat
OGTT	Oral Glucose-Tolerance Test (voir aussi HGPO)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trials (Essais Contrôlés Randomisés)
RR	Relative Risk
SC	Sous-cutanée
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
TZD	Thiazolidinediones
U	Unité

Introduction

Le jeudi 29 novembre 2012, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur la prise en charge médicalement efficace du diabète de type 2 en première ligne de soins.

La présente réunion de consensus est la 28^e de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis.

Il ressort de données épidémiologiques que la prévalence du diabète de type 2 augmente dans le monde entier. Nous pouvons observer une évolution analogue en Belgique, comme le montrent les données de Pharmanet, qui seront communiquées lors de cette conférence. Outre la prédisposition génétique, les causes en sont surtout des facteurs de mode de vie, comme l'obésité, la sédentarité, l'urbanisation et l'accroissement de l'âge de la population.

Le diabète de type 2 n'est pas seulement une affection caractérisée par des anomalies du métabolisme du glucose et des graisses mais également et surtout un facteur de risque de comorbidité cardiovasculaire. Le développement de la macroangiopathie et de la microangiopathie diabétiques cause des dégâts dans divers organes comme les reins, les yeux, le cœur, le système nerveux central et périphérique. Pour cette raison, le patient diabétique court un risque important d'insuffisance cardiaque ischémique, d'accidents cérébrovasculaires et d'insuffisance vasculaire périphérique. Il est clair qu'un traitement efficace du diabète de type 2 doit tendre non seulement à corriger les anomalies métaboliques mais surtout à prévenir ces dommages organiques.

Les réunions de consensus s'adressent aux prescripteurs des soins de première ligne. Par conséquent, le thème d'aujourd'hui se limitera aux aspects qui concernent directement les décisions médicales qui sont prises en première ligne. Des aspects importants du traitement du diabète ont déjà été abordés dans de récentes conférences de consensus. Pour la prévention notamment des affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires, nous vous renvoyons aux rapports de jury en la matière.

À l'échelle mondiale, toutes les directives s'accordent à considérer la metformine comme le médicament de première ligne pour le traitement du diabète de type 2. Aussi les discussions menées lors de la présente conférence porteront-t-elles surtout sur les alternatives à la metformine en cas de contre-indication ou d'intolérance, et sur la place des autres antidiabétiques et de l'insuline lorsque la metformine seule n'est pas assez efficace. De même, nous examinerons comment approcher le prédiabète dans les soins de première ligne. Enfin, la conférence s'achèvera sur un débat entre un médecin généraliste, un diabétologue et un pharmacien. Les sujets que les intervenants aborderont, chacun de leur propre point de vue, sont les facteurs qui font obstacle à un traitement optimal du diabète et la manière dont des améliorations peuvent y être apportées dans la pratique de tous les jours.

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de *Evidence Based Medicine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 29 novembre 2012. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions initialement posées.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE:

- Niveaux de preuve attribués aux conclusions**
- Niveaux de recommandation**

Niveaux de preuve

A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés ECR) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non convergents.

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

1. Epidémiologie et cibles thérapeutiques

Question 1

Quelle valeur d'HbA_{1c} faut-il viser en fonction de certaines caractéristiques du patient pour viser une balance efficacité - sécurité optimale ?

2. Prise en charge du diabète de type 2

Monothérapie

Question 2

Quelles sont les **contre-indications** absolues et relatives de la metformine et quelles sont les alternatives ?

Question 3

Comment utiliser la metformine de manière optimale et quelles sont les alternatives en cas d'intolérance ?

Quand la metformine seule ne suffit plus

Question 4

Quels sont les antidiabétiques à associer à la metformine quand la cible thérapeutique n'est pas atteinte ?

Question 5

Quelles sont les indications d'associer une (des) insuline(s) et laquelle (lesquelles) initialement ?

3. Prise en charge du prédiabète

Question 6

Prédiabète: quels sont les critères de définition et quelles sont les conséquences à long échéance en termes de survenue de diabète et de morbidité cardiovasculaire ?

Question 7

En cas de prédiabète, quels antidiabétiques utiliser pour freiner un passage au diabète et améliorer le pronostic cardiovasculaire ?

4. Traitement du diabète de type 2 : facteurs d'amélioration et obstacles dans la pratique quotidienne

Question 8

Traitement du diabète de type 2 : facteurs d'amélioration et obstacles dans la pratique quotidienne?

4. Définitions²

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'incidence cumulée (synonyme : le risque) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Temps de décalage

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

Quality Adjusted Life Years (QALY)

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

² Sources:

- van Driel M., Chevalier P. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2008
- Farmaco-economie, Prof. Simoens, KULeuven

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

Efficiences

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficiences** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficiences est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à la solution de remplacement actuellement la plus efficiente. Faute de quoi, on augmenterait l'efficiences de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

6. Considérations critiques du comité de lecture et du groupe bibliographique

Population

Les critères d'inclusion des études étaient souvent très étroits, impliquant l'exclusion des patients présentant des comorbidités et un risque élevé de complications, telles qu'une néphropathie, une hépatopathie et une pathologie cardiovasculaire. Il s'ensuit que les résultats de ces études ne sont pas applicables à l'entièreté de la population souffrant de diabète de type 2.

L'âge maximal d'inclusion était généralement compris entre 75 et 80 ans. Néanmoins, les patients inclus étaient souvent d'âge moyen : la moyenne d'âge dans les études était de 50-60 ans. Le diabète est une affection chronique dont la prévalence augmente avec l'âge. On dispose de trop peu d'informations sur l'utilisation des antidiabétiques chez les personnes âgées (>75 ans).

Critères de jugement

La grande majorité des études ont été conçues autour de critères de jugement intermédiaires ou de substitution. La plupart des études ont rapporté la variation de l'HbA_{1c}, d'autres ont rapporté des critères de jugement glycémiques et souvent également la variation du poids. Il n'est pas certain que ces marqueurs soient un bon reflet de la variation de résultats objectifs ou « forts » (« hard outcomes ») cliniquement importants.

Les données concernant des critères de jugement « forts » (« hard endpoints ») sont très peu nombreuses : de toutes les études incluses, seules 7 ont rapporté des critères forts comme critère de jugement primaire. Cinq de ces études étaient conçues pour évaluer la cible « optimale » d'HbA_{1c}.

L'objectif des antidiabétiques, outre l'éviction d'une hyperglycémie symptomatique, est de réduire le risque d'affections cardiovasculaires, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'affections microvasculaires et de mortalité précoce. Cependant, les informations relatives à ces critères de jugement sont très peu nombreuses.

Les résultats d'innocuité ont généralement été rapportés sous forme d'effets indésirables, sans test statistique, ce qui ne nous fournit que des informations limitées sur l'innocuité des médicaments.

Les études rapportant uniquement des résultats de « qualité de vie » n'ont pas été incluses dans cette revue. Pourtant, la qualité de vie peut être un facteur décisif dans le choix du traitement. Ainsi, la qualité de vie peut par exemple être moins bonne avec l'insuline ou une valeur plus faible d'HbA_{1c} peut ne pas forcément correspondre à une meilleure qualité de vie.

Durée d'étude

La durée des études est souvent courte. Or, le diabète de type 2 est une affection chronique nécessitant habituellement l'administration à vie d'antidiabétiques et d'autres médicaments. Il est possible que certains effets indésirables ne se manifestent qu'après plusieurs années. L'obtention d'informations sur des critères de jugement « forts » et sur l'innocuité à long terme nécessite un suivi de plus longue durée.

Cadre d'étude

Seules quelques études ont clairement rapporté leur cadre exact. Pour la majorité des données, on ne sait pas si l'étude a été réalisée en première ou en deuxième ligne.

Problèmes méthodologiques

- La quasi totalité des études a été sponsorisée par l'industrie.
- La qualité du modèle d'étude était souvent réduite par une description peu claire voire inexistante de la méthode de randomisation ou de mise en aveugle. Les études sur l'insuline ou les agonistes du GLP-1 ont suivi un modèle ouvert, tout comme les études qui ont évalué les interventions sur le mode de vie dans un bras. Ceci peut se comprendre vu la nature de l'intervention mais il en résulte une diminution de la qualité méthodologique de ces études.
- Les études utilisent souvent une période d'inclusion (« run-in ») (période d'inclusion sous placebo ou titrage/stabilisation du médicament), dans le but d'éviter l'inclusion de patients présentant des effets indésirables ou une mauvaise adhérence thérapeutique. Ceci réduit l'applicabilité des résultats d'études.
- Les études n'étaient pas initialement conçues pour évaluer l'innocuité.
- Les méta-analyses incluses étaient souvent évaluées comme étant de faible qualité (« low quality ») et n'ont qu'une applicabilité limitée en raison de l'hétérogénéité des interventions incluses et de l'inclusion d'études de faible qualité.

Le comité de lecture et le groupe de littérature souhaitent attirer l'attention sur les points suivants dans le cadre de l'évaluation critique des preuves issues de la littérature.

- Les études qui utilisent des critères de jugement composites nous posent plusieurs problèmes. Il arrive parfois que le critère de jugement soit composé à la fois d'événements graves (p.ex. mortalité) et d'événements moins graves, motivés par le clinicien (p.ex. nécessité d'une photocoagulation rétinienne). Lorsque les événements moins graves sont plus nombreux, ceci peut influencer l'importance clinique du critère de jugement composite.
- Les études sont conçues autour d'un critère de jugement primaire. Lorsque plusieurs critères de jugement secondaires sont rapportés (par exemple : UKPDS, PROactive), il convient d'être prudent. Le résultat significatif d'un critère de jugement secondaire ne peut être considéré comme preuve soutenant le résultat primaire que si le critère de jugement primaire de l'étude est statistiquement significatif.
- Le nombre de sujets qu'il est nécessaire de traiter ou « number needed to treat » (NNT) est toujours spécifique à une étude déterminée. Ce chiffre est influencé par le risque initial au sein de la population d'étude et par la durée d'étude. En règle générale, on peut affirmer que les NNT de différentes études ne peuvent pas être comparés entre eux.

Cible (« target »)

La fixation d'une cible d'HbA_{1c} dans une étude interventionnelle est arbitraire et cette cible varie au fil des années. Par exemple, la cible pour un traitement intensif dans l'étude UKPDS est comparable à la cible pour un traitement standard dans les études plus récentes.

Monothérapie

La revue de la littérature a tenté de rassembler des preuves sur les alternatives à la metformine en tant que traitement de première intention, en cas d'intolérance ou de contre-indications à la metformine. Cependant, les patients qui présentaient des contre-indications à la metformine (néphropathie, hépa-

topathie, insuffisance cardiaque) ont souvent été exclus des études. Par conséquent, ces études n'ont qu'une utilité limitée dans ce domaine.

Par ailleurs, il n'y avait aucune étude évaluant des sulfamides hypoglycémiantes en monothérapie qui répondaient aux critères d'inclusion.

Les études à long terme et les études comparatives évaluant les antidiabétiques plus récents sont rares. Il faut davantage d'études apportant des informations sur des critères de jugement « forts » et sur l'innocuité.

Traitement combiné

Bithérapie versus monothérapie :

Des études (plus anciennes) avec des sulfamides hypoglycémiantes ne répondaient souvent pas aux critères d'inclusion.

Il n'y a pas suffisamment de preuves pour déterminer si l'ajout d'un deuxième médicament à la monothérapie en cours réduit la mortalité et la morbidité.

Bithérapie versus bithérapie :

Ici aussi, le groupe bibliographique manque d'informations sur les critères de jugement forts. Les informations sur l'innocuité (à long terme) sont inexistantes ou insuffisantes.

Prédiabète

Les données d'études relatives à la prévention du diabète avec les antidiabétiques sont limitées. Ces études sont généralement de faible qualité et leur validité externe est basse. L'hétérogénéité des populations d'étude, l'intensité des interventions sur le mode de vie, l'acceptabilité des médicaments et les résultats étudiés réduisent tous l'applicabilité en pratique.

Les études menées au sein de populations pré-diabétiques ont été conçues pour évaluer la prévention du diabète de type 2 ou le ralentissement du développement de celui-ci comme critère de jugement primaire. Cependant, la vraie question est la suivante : le diabète est-il réellement évité (« disease-modifying ») ou le diabète n'est-il pas « visible » en raison de l'utilisation des antidiabétiques ?

La définition du diabète est une convention. Cette définition change au fil des années. Si la communauté scientifique accepte que le diabète est uniquement défini par des critères purement « glycémiques », alors un critère de jugement qui utilise cette définition stricte « d'éviction du diabète de type 2 » est correcte en soi. Cependant, ceci ne concerne aucun événement clinique. La question que nous devons nous poser est la suivante : que pouvons-nous faire pour réduire le risque cardiovasculaire (accru) chez ces patients ?

Aucune étude n'a examiné des critères de jugement forts comme critère de jugement primaire. Seule l'étude ORIGIN a inclus une petite sous-population de patients pré-diabétiques mais on ne peut tirer aucune conclusion du point de vue de critères forts pour cette sous-population.

8. Chiffres sur l'utilisation des médicaments antidiabétiques

(Basé sur le texte du Dr Marc Van de Casteele (Van de Casteele 2012)) (Rapports Annuels INAMI, Réunion de consensus 2008, Infospot INAMI 2010, Inzucchi 2012, Charlton 2011, Ussher 2012)

8.1. Données pharmaceutiques de l'INAMI

8.1.1. Dépenses pharmaceutiques

Les dépenses INAMI pour les médicaments antidiabétiques dans les officines publiques s'élèvent approximativement à 144,2 millions d'euro pour l'année 2011 (source: Pharmanet) et celles dans les hôpitaux à approximativement 1,1 million d'euro (extrapolation des chiffres du 1^e semestre en officine hospitalière à l'année 2011). Dans les hôpitaux, les médicaments antidiabétiques sont forfaitarisés.

Dans le Tableau 1, l'évolution des dépenses pharmaceutiques des antidiabétiques en officine publique est donnée pour les 10 dernières années. La source des données des Tableaux 1 à 11 est Pharmanet. Le Tableau 1 donne également la répartition budgétaire pour les 3 grandes classes pharmacologiques : les insulines et leurs analogues, les antidiabétiques oraux et les incrétinomimétiques à administration sous-cutanée. Le Tableau 1 indique le pourcentage du coût des analogues insuliniques dans la classe des insulines et analogues, ainsi que le pourcentage du coût des spécialités pharmaceutiques originales dans la classe des antidiabétiques oraux.

Tableau 1. Dépenses INAMI pour les médicaments antidiabétiques

EUR / année	Insulines & analogues 1	% analogues 1 = 100%	Antidiabétiques oraux 2	% spécialités originales 2 = 100%	Incrétinomimétiques SC 3	TOTAL EUR 1+2+3
2002	38.096.233	6	33.017.448	86	0	71.113.682
2003	41.219.458	7	35.667.130	88	0	76.886.588
2004	47.816.133	26	39.214.114	90	0	87.030.246
2005	51.113.349	36	40.529.243	92	0	91.642.593
2006	55.975.350	45	42.962.200	92	0	98.937.551
2007	59.739.554	51	44.864.899	93	0	104.604.453
2008	67.738.671	58	50.058.661	93	1.302.916	119.100.248
2009	70.741.618	67	50.348.206	94	3.448.291	124.538.115
2010	73.713.744	72	54.999.177	93	5.239.241	133.952.163
2011	76.020.575	76	59.327.078	93	8.881.721	144.229.374

Dans le Tableau 2, les volumes des différents médicaments antidiabétiques sont donnés pour les officines publiques. Les volumes sont exprimés en DDD, une mesure de calcul de volume définie par l'OMS pour tous les médicaments, à savoir la DDD ou Defined Daily Dose. A titre illustratif, l'unité de calcul pour toutes les préparations à base d'insuline est à 40 unités hypoglycémiantes par jour. Le Tableau 2 donne également le pourcentage du volume des analogues d'insuline dans la classe des insulines et analogues, ainsi que le pourcentage du volume des spécialités pharmaceutiques originales dans la classe des antidiabétiques oraux.

Tableau 2. Volumes des médicaments antidiabétiques

DDD / année	Insulines & analogues 1	% analogues 1 = 100%	Antidiabétiques oraux 100% 2	% spécialités originales 2 = 100%	Incrétino- mimétiques 3	TOTAL DDD 1+2+3
2002	38.922.434	5	95.499.016	85	0	134.421.449
2003	40.711.561	6	102.413.986	86	0	143.125.548
2004	43.916.359	21	107.728.476	87	0	151.644.835
2005	45.543.982	30	110.903.335	88	0	156.447.317
2006	48.905.286	37	115.885.021	88	0	164.790.307
2007	52.247.997	43	121.534.669	88	0	173.782.666
2008	58.267.267	51	135.678.462	89	420.561	194.366.290
2009	60.448.263	59	144.703.030	90	1.143.937	206.295.230
2010	63.696.856	64	161.303.131	90	1.722.139	226.722.126
2011	65.488.763	69	168.915.175	90	2.735.690	237.139.628

Dans le Tableau 1, le Tableau des dépenses pharmaceutiques INAMI, nous constatons la tendance suivante. Lors des 10 dernières années, les dépenses pharmaceutiques ont doublé mais il ressort du Tableau 2 que le volume n'a pas doublé : le volume n'a augmenté que de 76% seulement ces mêmes 10 dernières années. L'explication de cette tendance est la suivante: 1° une utilisation plus importante d'analogues insuliniques plus chers dans notre pays et 2° un marché d'antidiabétiques oraux à peine ouvert aux médicaments génériques. L'arrivée des glitazones et plus tard des gliptines a érodé l'utilisation d'antidiabétiques oraux génériques.

Ensuite, pour l'année 2011, le Tableau 3 donne le poids relatif aussi bien financier qu'exprimé en volume, des 3 classes principales d'antidiabétiques (code ATC A10).

Tableau 3. Dépenses INAMI et volumes d'antidiabétiques en 2011

2011	Dépenses INAMI (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
insulines & analogues	76.020.575	53	65.488.763	28
antidiabétiques oraux	59.327.078	41	168.915.175	71
incrétinomimétiques SC	8.881.721	6	2.735.690	1
TOTAL	144.229.374	100	237.139.628	100

Pour chacune des classes principales, les Tableaux 4, 5 et 6 montrent les données Pharmanet par médicament pour l'année 2011.

Chaque ligne dans ces Tableaux donne l'ensemble de tous les conditionnements remboursés pour une seule molécule en 2011.

Rappelons que pour le MIXTARD® au Tableau 5 et l'AVANDIA® au Tableau 6, l'année 2011 était par ailleurs la dernière année de commercialisation et de remboursement dans notre pays.

Tableau 4. Dépenses INAMI et volumes des insulines et analogues en 2011

Insulines et analogues en 2011	Médicament	code ATC de la molécule	dépenses INAMI (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
à durée d'action (ultra-) rapide	ACTRAPID humain	A10AB01	4.886.303	31	5.590.425	35
	HUMULINE REGULAR humain	"	388.503		438.688	
	INSUMAN RAPID humain	"	41.257		46.938	
	HUMALOG insuline lispro	A10AB04	2.626.541		2.398.100	
	NOVORAPID insuline aspart	A10AB05	13.795.837		12.429.613	
	APIDRA insuline glulisine	A10AB06	2.041.118		1.859.938	
à durée d'action intermédiaire	HUMULINE NPH humain	A10AC01	354.073	5	399.500	7
	INSULATARD humain	"	3.559.229		4.121.463	
	INSUMAN BASAL humain	"	55.153		71.825	
insulines pré-mélangées	HUMULINE xx/xx humain	A10AD01	842.610	32	951.450	36
	MIXTARD humain	"	8.182.284		8.739.550	
	HUMALOG MIX insuline lispro	A10AD04	1.886.870		1.699.125	
	NOVOMIX insuline aspart	A10AD05	13.247.237		12.182.325	
à longue durée d'action	LANTUS insuline glargine	A10AE04	19.499.480	32	12.021.075	22
	LEVEMIR insuline detemir	A10AE05	4.614.081		2.538.750	
Total		A10A	76.020.575	100	65.488.763	100

Tableau 5. Dépenses INAMI et volumes des antidiabétiques oraux en 2011

Anti-diabétiques oraux en 2011	Médicament	code ATC de la molécule	dépenses INAMI (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
biguanides	GLUCOPHAGE, METFORMAX metformine	A10BA02	20.330.440	34	89.425.454	53
sulfamides hypoglycémiants	DAONIL, EUGLUCON glibenclamide	A10BB01	783.077	22	2.623.079	30
	GLIBENESE, MINIDIAB glipizide	A10BB07	216.267		811.319	
	GLURENORM gliquidone	A10BB08	2.909.781		10.075.578	
	UNIDIAMICRON gliclazide	A10BB09	6.883.645		27.499.223	
	AMARYLLE glimépiride	A10BB12	2.169.397		10.006.756	
glitazones	AVANDIA rosiglitazone	A10BG02	2.562	2	2.184	< 1
	ACTOS pioglitazone	A10BG03	904.920		546.784	
glinides	NOVONORM répaglinide	A10BX02	6.958.118	12	12.124.556	7
gliptines (inhibiteurs de la DPP-4)	JANUVIA sitagliptine	A10BH01	9.469.068	26	6.306.062	6
	GALVUS vildagliptine	A10BH02	3.198.712		2.025.090	
	ONGLYZA saxagliptine	A10BH03	2.757.251		1.992.452	
	TRAJENTA linagliptine	A10BH05	0		0	
associations fixes	GLUCOVANCE metformine + glibenclamide	A10BD02	1.317.386	5	4.561.200	3
	AVANDAMET metformine + rosiglitazone	A10BD04	61		56	
	JANUMET metformine + sitagliptine	A10BD07	467.123		306.656	
	EUCREAS metformine + vildagliptine	A10BD08	959.271		627.570	
	KOMBOGLYZE metformine + saxagliptine	A10BD10	0		0	
Total			59.327.078	100	168.915.175	100

Tableau 6. Dépenses INAMI et volumes des incrétonomimétiques à administration SC en 2011

incrétinomimétiques SC en 2011	Médicament	code ATC de la molécule	dépenses INAMI (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
	BYETTA exénatide	A10BX04	4.131.865	47	1.403.420	51
	VICTOZA liraglutide	A10BX07	4.749.857	53	1.332.270	49
Total			8.881.721	100	2.735.690	100

8.1.2. Nombre de patients traités pharmacologiquement

Dans le Tableau 7, nous donnons le nombre de patients traités par médicament dans notre pays depuis l'année 2004. Il s'agit des patients qui reçoivent dans les officines publiques leur(s) médicament(s) antidiabétique(s), repérés par le code ATC A10. Un patient est considéré comme un assuré unique qui reçoit au moins un conditionnement d'un médicament antidiabétique remboursé dans notre pays au cours de l'année 2011. La source des données du Tableau 7 ainsi que des Tableaux suivants est, comme mentionné plus haut, Pharmanet.

Tableau 7. Nombre de patients diabétiques traités par médicament

Total (A10)	N
2004	396.481
2005	417.909
2006	436.483
2007	460.203
2008	509.354
2009	534.449
2010	560.168
2011	583.328

Le nombre de patients traités en 2011 s'approche des 6% de la population belge. Les Tableaux 8 jusqu'à 10 donnent ensuite la répartition dans ce groupe important selon les classes principales de médicaments antidiabétiques en 2011.

Tableau 8. Nombre de patients en 2011 pour les classes principales de médicaments antidiabétiques

2011	Nombre de patients N	%
Insulines & analogues (A10A)	141.171	
dont uniquement insuline et/ou analogue	71.932	12
Antidiabétiques oraux & incrétinomimétiques (A10B)	511.282	
dont sans insulinothérapie	441.800	76
Combinaisons d'insulinothérapie et d'un traitement non-insulinique	69.596	12
TOTAL	583.328	100

Les classes principales du Tableau précédent sont détaillées dans les Tableaux 9 et 10 suivants.

Tableau 9. Nombre de patients qui ont pris de l'insuline et/ou un analogue en 2011

Insulines et/ou analogues en 2011	Code ATC	nombre de patients N	tendance
à durée d'action (ultra-)rapide	A10AB	72.484	↑
à durée d'action intermédiaire	A10AC	24.077	↓
insulines prémélangées	A10AD	61.405	↓
à longue durée d'action	A10AE	59.449	↑
Total		141.171	↑

tendance = en se référant aux nombres de patients en 2010

L'insulinothérapie s'avère en croissance en termes de nombres de patients prenant des analogues à durée d'action ultrarapide et à longue durée d'action. Voir également le Tableau 4 sur les volumes pour ces préparations.

Tableau 10. Nombre de patients qui ont pris des antidiabétiques oraux et/ou des incrétinomimétiques à administration sous-cutanée en 2011

Antidiabétiques oraux & incrétinomimétiques SC en 2011	Code ATC	nombre de patients N	tendance
biguanides	A10BA	430.545	↑
sulfamides hypoglycémiant	A10BB	164.491	↓
glitazones	A10BG	2.571	↓
glinides	A10BX02	45.171	↓
gliptines	A10BH	38.642	↑
associations fixes per os	A10BD	17.405	↑
incrétinomimétiques à administration sous-cutanée	A10BX04 A10BX07	10.720	↑
Total		511.282	↑

tendance = en se référant aux nombres de patients en 2010

Parmi les antidiabétiques oraux, l'utilisation des sulfamides hypoglycémiant, des glitazones et les glinides sont en décroissance. Parmi les anciens antidiabétiques oraux, metformine est la seule molécule qui voit son volume augmenter. Voir également le Tableau 5 pour les volumes de ces préparations.

Le Tableau 11 donne ensuite la répartition des patients qui ont pris un ou plusieurs antidiabétiques en 2011 selon leur âge. Nous donnons les tranches d'âge de 0-17 ans, 18-65 ans, 66-79 ans, ainsi que les octogénaires et plus.

Tableau 11. La répartition selon l'âge des patients diabétiques selon la prise de leurs antidiabétiques en 2011

Classe des antidiabétiques / âge (années)		0 - 17	18 - 65	66 - 79	80+
Tous les antidiabétiques possibles		4.685	274.409	206.362	97.341
Uniquement insuline et/ou analogue		2.834	35.863	19.579	13.656
Antidiabétique oral et/ou incrétinomimétique SC, sans prise d'insuline ou analogue		1.747	207.819	159.842	72.392
dont	uniquement de la metformine	1.606	127.587	77.126	27.847
	uniquement un sulfamide hypoglycémiant	47	11.175	19.078	17.227
	uniquement un glinide	20	2.600	3.855	3.308
	metformine + sulfamide hypoglycémiant	37	40.431	38.690	16.853
	metformine + gliptine	2	17.544	11.924	2.707
	metformine + incrétinomimétique SC	1	5.211	2.331	239
Combinaison d'insuline et/ou analogue plus traitement non-insulinique		104	30.727	26.941	11.293
dont	metformine + insuline et/ou analogue	96	28.415	23.519	8.167

Plusieurs tendances peuvent être observées pour les différentes tranches d'âge. Nous nous limitons à quelques tendances marquées. Chez les personnes âgées de 80 ans ou plus, une prise proportionnelle moindre de metformine est observée. Le nombre de patients traités uniquement par insulinothérapie est (devenu) aussi important au-delà de 65 ans qu'en dessous de 65 ans. Chez les jeunes âgés de moins de 18 ans, l'utilisation de la metformine est presque à la même hauteur que l'utilisation de l'insulinothérapie seule.

8.2. Données INAMI sur les Conventions Diabète et sur les trajets de soins

8.2.1. Conventions Diabète

Tableau 12. Dépenses des conventions Diabète

Revalidation auto-régulation du diabète EUR	débuté en	2002	2010	2011
diabète sucré, adultes et enfants (n° 786)	1987	41.423.499	98.354.966	101.361.871
perfusion continue via une pompe à insuline portable (n° 7865)	1989	1.840.613	4.889.876	5.562.185
diabète sucré, enfants et adolescents (n° 7867)	1997	1.979.424	5.358.843	6.225.454
clinique podologique en 3ème ligne du pied du diabète (n° 7868)	2005		390.176	489.851
TOTAL		45.243.536	108.993.861	113.639.361

En complément des données du Tableau 12, le nombre de patients adhérant à la plus ancienne convention du diabète s'élève à n = 99.650 patients en 2011, soit environ 100.000 patients. Pour la convention d'une pompe à insuline portable, il s'agit de n = 1.970 patients en 2011, et pour la convention des enfants et adolescents diabétiques, de n = 2.996 patients, soit environ 3.000 jeunes diabétiques. Ces conventions diabétiques regroupent tout type de diabète, que ce soit le diabète de type 1, type 2, diabète de grossesse ou les formes secondaires de diabète. Les critères d'adhésion sont différents selon le type et le sous-type de la convention.

8.2.2. Trajet de soins Diabète de type 2

Les patients qui sont inclus dans le trajet de soins Diabète de type 2, présentent généralement un stade de maladie moins évolué que celui des patients inclus dans les conventions diabétiques. Il s'agit de diabétiques de type 2 traités par une ou deux injections d'insuline par jour ou de ceux chez qui un contrôle glycémique est insuffisant en dépit d'un traitement maximal par antidiabétiques oraux et chez qui une insulinothérapie est prise en considération. Le coût INAMI du trajet de soins Diabète de type 2 est donné ci-dessous dans le Tableau 13, sans le coût des interventions diététiques. Le coût des interventions diététiques est commun aux trajets de soins Insuffisance rénale et Diabète de type 2, et ne peut, par conséquent, pas être détaillé spécifiquement pour le diabète de type 2.

Tableau 13. Coût du Trajet de soins Diabète de type 2

Trajet de soins Diabète de type 2 EUR	débuté en	2009	2010	2011
		2009	873.113	4.576.955

En complément aux coûts du Tableau 13, il s'avère que le nombre de patients inclus dans le trajet de soins Diabète de type 2 a augmenté progressivement depuis son lancement. Au cours de l'année 2009, 3.412 patients ont signé ce trajet de soins, en 2010 il y avait déjà 10.058 nouveaux patients en plus et en 2011 encore 8.672 nouveaux patients. Cumulativement, il s'agit de 22.142 patients qui ont adhéré en 2011.

8.3. Conclusion

Dans le Tableau 14, les différents coûts INAMI susmentionnés concernant le traitement antidiabétique dans notre pays ont été additionnés. Le total des dépenses pharmaceutiques plus conventions plus trajet de soins est donné ; leur pourcentage dans l'entièreté des coûts assurance-maladie obligatoire est aussi fourni. Les dépenses ainsi obtenues restent tout de même une sous-estimation de la réalité, mais nous les utilisons car elles sont les plus illustratives pour le diabète.

Tableau 14. Total

Dépenses INAMI	EUR	2002	2010	2011
Pharmaceutiques		71.113.682	133.952.163	144.229.374
Conventions du diabète		45.243.536	108.993.861	113.639.361
Trajet de soins diabète de type 2		0	4.576.955	6.294.505
TOTAL pour le diabète	euro	116.357.218	247.522.979	264.163.240
	%*	0,8	1,1	1,1
Soins de Santé	milliards d'euro	≈ 14,2	≈ 22,8	≈ 24,1
	%	100	100	100

* Pourcentage de l'ensemble du coût des soins de santé cette année-là.

Les dépenses INAMI, financées par la collectivité et chacun d'entre nous, pour un traitement correct du diabète ont été importantes dans le passé. Ces dépenses seront encore plus importantes dans l'avenir.

Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 29 novembre 2012, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

1. Epidémiologie et cibles thérapeutiques

Quelle valeur d'HbA_{1c} faut-il viser en fonction de certaines caractéristiques du patient pour viser une balance efficacité - sécurité optimale ?

1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

L'étude UKPDS 33 (patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, non obèses - sulfamide hypoglycémiant ou insuline versus régime) a trouvé une réduction statistiquement significative au niveau du risque des critères d'évaluation 'liés au diabète' (critère d'évaluation primaire : événements macrovasculaires et microvasculaires) et au niveau des pathologies microvasculaires sous contrôle intensif de la glycémie (glycémie à jeun cible inférieure à 6 mmol/l) (UKPDS 1998a).

L'étude UKPDS 34 (patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, obèses - metformine versus régime) a également rapporté une réduction significative du risque par rapport à ce critère d'évaluation primaire dans un groupe de contrôle intensif de la glycémie ainsi que par rapport aux critères d'évaluation infarctus du myocarde et mortalité (UKPDS 1998b).

Les deux études datent de 1998 et depuis le contrôle intensif de la glycémie est devenu plus strict ce qui fait que dans les études plus récentes, ce groupe de traitement intensif serait comparable aux groupes standards.

Dix ans plus tard, au sein de l'étude ACCORD (durée médiane de 10 ans du diabète, risque cardiovasculaire élevé, HbA_{1c} cible <6%, 42 mmol/mol) un nombre plus élevé de décès a été constaté dans le groupe de traitement intensif et il a été décidé d'arrêter ce bras de l'étude après 3,5 ans et de mettre tous les patients sous traitement standard (ACCORD 2011).

L'étude ADVANCE (durée médiane de diabète de 8 ans, patients à risque cardiovasculaire, HbA_{1c} cible ≤6,5%, 48 mmol/mol) a constaté une réduction du critère d'évaluation primaire « événements macrovasculaires et microvasculaires » et du critère secondaire « événements microvasculaires », mais pas du critère « macrovasculaires » dans le groupe de contrôle glycémique intensif (ADVANCE 2008).

Enfin, dans l'étude VADT (durée médiane du diabète de 11,5 ans, vétérans, cible : différence de 1,5% de l'HbA_{1c} entre les groupes) les chercheurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux groupes en termes d'événements cardiovasculaires, de mortalité cardiovasculaire ou de mortalité de toute cause.

Effectuer une méta-analyse sur la base des études citées plus haut est difficile car d'une part leur population et d'autre part leur cible sont hétérogènes. Qui plus est, la manière d'atteindre les valeurs cibles énoncées diffère également fortement d'une étude à l'autre. La méta-analyse de Kelly et al. (2009) qui a comparé un traitement intensif vs un traitement traditionnel, a fait une distinction entre les premières études (UKPDS) et les études récentes et n'a trouvé de différence significative pour aucun des critères d'évaluation primaires.

(GRADE C pour les études plus anciennes et GRADE B pour les plus récentes)

Si l'on considère toutes les études, on constate une baisse significative du risque cardiovasculaire et du risque coronarien dans le groupe intensif, mais ce n'est le cas ni pour la mortalité totale, ni pour la mortalité cardiovasculaire. Une méta-analyse plus récente (Hemmingsen 2011) a utilisé des critères d'inclusion plus larges et examiné les données de 20 études. Dans cette méta-analyse non plus, les chercheurs n'ont trouvé aucune différence, pour aucun des principaux critères d'évaluation, entre le traitement intensif et le traitement traditionnel.

(GRADE C)

Chez les diabétiques de type 2, le contrôle intensif de la glycémie provoque significativement plus d'épisodes d'hypoglycémie sévère que dans le contrôle standard de la glycémie.

(GRADE B)

1.2. Avis de l'expert

1.2.1. Quelle valeur d'HbA_{1c} faut-il viser ?

Les études épidémiologiques montrent que toute augmentation de l'HbA_{1c} au-dessus de la normale s'accompagne d'une majoration du risque des complications micro- et macroangiopathiques, ainsi que de la mortalité d'une façon qui n'est pas linéaire mais exponentielle. Les premières grandes études interventionnelles contrôlées qui ont montré un bénéfice à baisser l'HbA_{1c} pour éviter les complications ont visé une cible d'HbA_{1c} à 7%, 53 mmol/mol pour leur groupe intensif. Voilà pourquoi un grand nombre de sociétés savantes de diabétologie et de médecine interne ont choisi un taux d'HbA_{1c} à 7%, 53 mmol/mol comme objectif thérapeutique principal.

La diminution significative des complications microangiopathiques et macroangiopathiques et de mortalité ont été obtenus au prix d'une augmentation de la fréquence des hypoglycémies.

Il faut rappeler que la prise en charge du patient diabétique de type 2 qui cumule souvent plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires se doit toujours d'être multifactorielle, en évitant un trop grand « gluco-centrisme ».

1.2.2. Cible d'HbA_{1c} différenciée en fonction des caractéristiques du patient ?

3 études (ADVANCE 2008, ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008) et VADT (Duckworth 2009)) ont testé la validité d'un abaissement supplémentaire de la moyenne glycémique dans des populations de diabétiques de type 2 âgés et à risque cardiovasculaire élevé (une baisse de l'HbA_{1c} au-dessous de 6,0%, 42 mmol/mol ; <6,5%, 48 mmol/mol pour ACCORD). Ces 3 études aient confirmé la réduction du risque microangiopathique. ADVANCE et VADT n'ont montré ni de réduction de la macroangiopathie ni de gain sur la mortalité. L'étude ACCORD a dû être interrompue précocement en raison d'une surmortalité (principalement cardio-vasculaire) dans le groupe intensif. Le follow-up observationnel qui a suivi l'arrêt de la phase interventionnelle a montré la persistance de la surmortalité dans le groupe intensif initial pendant les 4 ans de suivi supplémentaire.

De nombreuses analyses « post-hoc » n'ont pas réussi à prouver d'une manière indubitable la raison de cette surmortalité (ACCORD 2011). Il en ressort néanmoins une corrélation positive significative entre la mortalité et la survenue d'un ou de plusieurs épisodes d'hypoglycémie sévère (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group 2008, Bonds 2010). Il est physiologiquement plausible que des épisodes d'hypoglycémie sévère chez des sujets fragilisés puissent augmenter la mortalité. Ceci est d'autant plus probable en présence d'une neuropathie autonome (risque de mort subite) et/ou d'hypoglycémies mal ressenties, plus fréquentes chez les personnes âgées (âge moyen de 62 ans dans ACCORD) et souffrant d'un diabète de longue date (10 ans de durée moyenne du diabète dans ACCORD) (Skyler 2009). Comme ACCORD, ADVANCE et VADT ont été réalisées sur des populations de diabétiques diagnostiqués de longue date (durée moyenne 8-11 ans) et avec soit un an-

técédent cardio-vasculaire connu soit de multiples facteurs de risque, suggérant la présence d'une maladie athéromateuse déjà bien établie pouvant amoindrir le bénéfice attendu d'une intervention sans doute trop tardive.

A l'appui de cette hypothèse, des sous-analyses de ces trois études ont suggéré un gain cardio-vasculaire significatif chez les participants avec un diabète de plus courte durée, une meilleure HbA_{1c} à l'inclusion et l'absence d'antécédent cardio-vasculaire (Skyler 2009). D'autre part, il a fallu 10 ans supplémentaires à l'UKPDS pour arriver à démontrer chez des diabétiques de type 2 une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde et de la mortalité (Holman 2008). Ceci semble donc indiquer que le bénéfice en terme de complications macroangiopathiques n'apparaît qu'après une période très prolongée de contrôle du diabète et que le bénéfice à attendre est probablement moindre quand les complications sont plus avancées (Skyler 2009).

Une approche raisonnée de l'utilisation de l'HbA_{1c} comme cible thérapeutique en intégrant les données de la littérature explicitées plus haut et en tenant compte d'une part du bénéfice attendu d'une baisse de l'HbA_{1c} en fonction de l'âge du patient et de la présence ou non de complications et d'autre part du risque encouru par la survenue d'hypoglycémies sévères chez un individu diabétique de longue date, à risque cardio-vasculaire élevé et/ou sujet aux hypoglycémies mal ressenties est résumée dans le tableau 15.

Tableau 15 : Proposition d'objectif thérapeutique d'HbA_{1c} différencié en fonction des caractéristiques cliniques du patient diabétique de type 2.

Age	Durée du diabète*	Complication(s) chronique(s) ou facteur(s) de risque cardiovasculaire(s) [§]	Valeur cible d'HbA _{1c}
<45 ans	Toutes durées	NON	≤6,5% (48 mmol/mol)
		OUI	≤7,0% (53 mmol/mol)
45-65 ans	Courte	NON	≤6,5% (48 mmol/mol)
	Longue	NON	≤7,0% (53 mmol/mol)
	Toutes durées	OUI	≤7,5% (58 mmol/mol)
>65 ans	Courte	NON	≤7,0% (53 mmol/mol)
	Longue	NON	≤7,5% (58 mmol/mol)
	Toutes durées	OUI	≤8,0% (64 mmol/mol)
>75 ans	Toutes durées	OUI ou NON	≤8,0% (64 mmol/mol)

* Une durée courte signifie un diabète de diagnostic de moins de 5 à 10 ans. Une durée longue signifie un diabète de plus de 10 ans de diagnostic.

§ Un risque élevé d'hypoglycémies sévères devrait être considéré comme équivalant à la présence de complications.

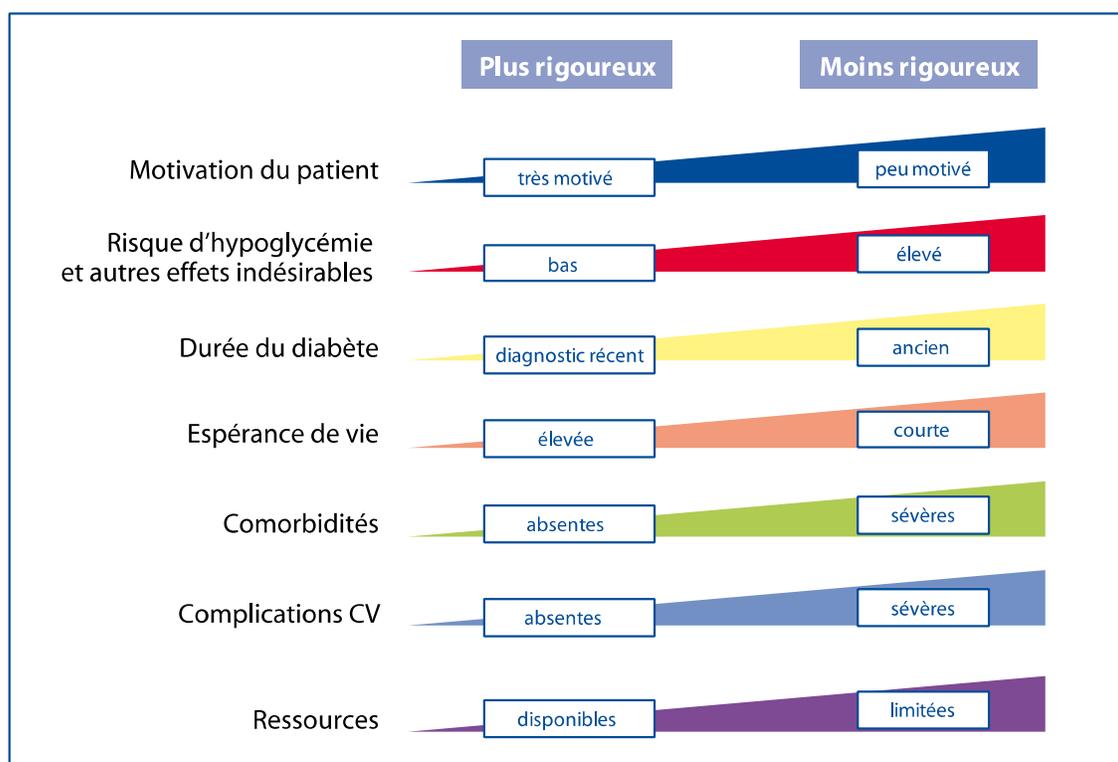
1.3. Conclusion du jury

Le jury a attribué au tableau 15 un grade de recommandation 1B (Forte recommandation, GRADE B), mais il insiste sur le fait que la détermination d'une valeur optimale d'HbA_{1c} chez un patient constitue un exercice individuel, qui nécessite de tenir compte des spécificités du patient. Dans la littérature, on parle d'approche centrée sur le patient : une prestation de soins qui soit respectueuse du patient, qui réponde à ses préférences personnelles, à ses besoins et à ses valeurs et qui s'assure que ces

valeurs guident toutes les décisions cliniques (Inzucchi 2012). Les éléments que le clinicien doit prendre en compte au moment de déterminer la valeur optimale d'HbA_{1c} pour chaque patient individuellement sont détaillés dans la Figure 1 (Inzucchi 2012).

Figure 1

Représentation des éléments du processus décisionnel utilisé afin de déterminer les efforts nécessaires pour atteindre les objectifs glycémiques. Les préoccupations les plus grandes à propos d'un domaine particulier sont représentées par un épaississement de l'échelle horizontale croissante. Les caractéristiques/situations indiquées à gauche justifient donc des efforts plus exigeants pour diminuer l'HbA_{1c}, tandis que celles mentionnées à droite de l'illustration sont compatibles avec des efforts moins exigeants. Si la situation le permet, il est préférable de prendre ce genre de décisions en concertation avec le patient, afin qu'elles reflètent ses préférences, ses besoins et ses valeurs. Cette « échelle » n'a pas été conçue pour être appliquée de manière rigide, mais pour servir d'orientation globale afin de guider les décisions cliniques. Adaptation réalisée avec l'autorisation d'Ismail-Beigi et al. (Ismail-Beigi 2011).



2. Prise en charge du diabète de type 2

2.1. Monothérapie

Remarque préliminaire : Les recommandations de bonne pratique (evidence-based) pour la première ligne de soins choisissent quasi unanimement la metformine comme traitement initial chez la plupart des patients. Plutôt que d'effectuer une recherche systématique de la littérature sur la metformine comme traitement initial, le comité d'organisation a décidé de considérer la metformine comme un premier choix, sur base d'une étude et d'une analyse des guides de pratique récents. Avec cette recherche de la littérature et les questions au jury, le comité d'organisation souhaite surtout apporter des éclaircissements dans les situations où l'on ne peut pas donner de metformine ou lorsque la monothérapie par metformine est insuffisante.

2.1.1. Quelles sont les contre-indications absolues et relatives de la metformine et quelles sont les alternatives ?

2.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Considérations critiques du comité de lecture et du groupe de littérature : La revue de la littérature a tenté de rassembler des preuves sur les alternatives à la metformine en tant que traitement de première intention, en cas de contre-indications à la metformine. Cependant, les patients qui présentaient les contre-indications généralement admises à la metformine (néphropathie, hépatopathie, insuffisance cardiaque) ont souvent été exclus des études. Par conséquent, ces études n'ont qu'une utilité limitée dans l'évaluation de la fréquence et de la gravité des effets secondaires.

2.1.1.1.1. Guides de pratique

Dans ses guides de pratique, l'ACP contre-indique la metformine en cas d'insuffisance rénale, de diminution de la perfusion tissulaire, d'instabilité hémodynamique, d'affection hépatique, d'alcoolisme, d'insuffisance cardiaque et de toute condition qui pourrait conduire à une acidose lactique (degré d'évidence non rapporté). NICE recommande d'adapter la dose de metformine si l'eGFR est inférieur à 45 mL/minute/1,73 m² et de stopper la metformine si la créatinine sérique est inférieure à 30 mL/minute/1,73 m².

Les sulfamides hypoglycémiantes sont considérés comme le traitement de premier choix en cas de contre-indication à la metformine (SIGN – Niveau A ; NICE, OSTEBA – Niveau A). La pioglitazone peut être envisagée lorsque les autres antidiabétiques oraux sont contre-indiqués (OSTEBA – Niveau B).

2.1.1.1.2. Etudes

La comparaison des monothérapies entre elles n'a pas été incluse dans la recherche de la littérature. Les conclusions du rapport de l'AHRQ (Bennett 2011a) y ont été reprises. En ce qui concerne le risque d'acidose lactique sévère, les conclusions du rapport sont les suivantes :

Un niveau de preuve modéré indique qu'il n'existe pas de risques supplémentaires d'acidose lactique chez les patients traités à la metformine par rapport à ceux traités avec des sulfamides hypoglycémiantes ou avec une association de sulfamides hypoglycémiantes et de metformine.

2.1.1.2. Avis des experts

L'acidose lactique constitue le plus grand risque perçu associé à la metformine, mais est aussi l'acidose métabolique la plus courante chez l'être humain. Elle constitue généralement une séquelle tardive de problèmes médicaux graves, comme une septicémie, une hypoxie ou une insuffisance cardiaque.

La plupart des recherches épidémiologiques n'arrivent toutefois pas à démontrer qu'il existe une relation significativement plus élevée entre la survenue d'une acidose lactique et la prise de metformine (Brown 1998, Salpeter 2010, Bodmer 2008, Cryer 2005, Kamber 2008).

Les analyses des rapports de cas ont minimisé à maintes reprises l'idée d'un simple rapport de cause à effet entre l'acidose lactique et la prise de metformine chez les patients atteints de diabète sucré. Les critiques visaient en particulier les points suivants : l'information inadéquate ou de faible qualité des rapports, l'impossibilité de mesurer les concentrations en metformine et une concentration normale de metformine au moment de l'acidose lactique. Dans la majorité des cas, d'autres événements se révèlent être la cause première de l'acidose lactique, comme la septicémie, l'hypovolémie, les événements ischémiques ou l'insuffisance hépatique, la metformine n'étant simplement qu'un « spectateur innocent » (Stades 2004, Lalau 2001, Scale 2011).

Les insuffisances rénales chroniques sévères (IRC) (4/5 5D) peuvent induire une accumulation de metformine et une acidose lactique fatale. Les insuffisances rénales constituent un prérequis pour l'accumulation de metformine, sauf dans le cas d'un surdosage de metformine.

Dans la plupart des rapports de cas décrivant des acidoses lactiques graves avec de la metformine, les insuffisances rénales aiguës (dans le cas d'une affection chronique) tiennent une place cruciale, de même que la déshydratation, qui semble jouer un rôle important, voire essentiel.

Toutes les circonstances induisant une déshydratation sévère peuvent mener à une insuffisance rénale aiguë de même qu'à une hypoperfusion et à un dysfonctionnement hépatiques. Par conséquent, la metformine (excrétée sous la même forme dans l'urine) et le lactate peuvent s'accumuler en raison de la diminution de la clairance hépatique (inhibition de la néoglucogenèse) et rénale (diminution de l'élimination urinaire).

Selon une approche pragmatique, les contre-indications potentielles à la prise de metformine peuvent être catégorisées comme suit :

- 1) réduction de la clairance de la metformine (à savoir une insuffisance rénale (concentration de créatinine > 132 $\mu\text{mol/l}$ ou > 1,5 mg/dL chez les hommes et > 124 $\mu\text{mol/l}$ ou > 1,4 mg/dL chez les femmes, selon les recommandations de la FDA concernant la prise de metformine)) ;
- 2) risque d'hypoxie tissulaire (entre autres : insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, maladie vasculaire périphérique et maladie pulmonaire chronique) ;
- 3) réduction de la clairance du lactate (par exemple une maladie du parenchyme hépatique).

En revanche, le degré de déficience de n'importe quel organe qui devrait empêcher la prise de metformine n'a pas encore été correctement défini (Nye 2011). On évitera toujours de prescrire de la metformine aux patients dont la fonction rénale se dégrade de manière aiguë, et chez ceux dont l'oxygénation, la perfusion tissulaire ou la fonction hépatique souffrent d'une déficience sévère.

Plusieurs rapports (Emslie-Smith 2001, Holstein 1999) confirment l'idée selon laquelle la metformine serait une cause extrêmement rare d'acidose lactique chez les patients atteints de diabète de type 2, même dans le cas de contre-indications, comme l'insuffisance rénale, hépatique et cardiaque. Des études plus récentes suggèrent que la metformine pourrait ne pas être totalement contre-indiquée et pourrait même être bénéfique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (Roussel 2010, Eurich 2007, Masoudi 2005).

Alors que les avantages d'un traitement par metformine sont clairs, les risques qui y sont liés semblent être exagérés. Certains auteurs suggèrent que la simple liste des contre-indications liées à la metformine a un effet négatif sur la santé (Holstein 2005, McCormack 2005).

L'association de biguanide et d'alcool induit une augmentation significative de la lactatémie. Une intoxication alcoolique peut mener directement à une acidose lactique, tandis que l'abus chronique d'alcool peut provoquer des lésions hépatiques, mais aussi prédisposer les individus traités à la metformine au développement d'acidose lactique (Dubas 1981).

2.1.1.3. Conclusion du jury

La question des contre-indications relatives et absolues à l'initiation du traitement seront seules reprises ici. Les interruptions temporaires ou définitives sont considérées comme bon usage du médicament et seront traitées à la question 3.

Utilité ou futilité ? Rappelons que le contrôle de l'hyperglycémie n'est qu'une des facettes du traitement du diabète et de la prévention de ses complications. En l'absence d'éléments probants interprétables sur les complications liées à la metformine dans la littérature, le praticien doit peser les risques à court terme d'un traitement dont le bénéfice sur la microcirculation et macrocirculation attendra cinq à dix ans pour se manifester.

2.1.1.3.1. Quelles sont les contre-indications absolues et relatives de la metformine ?

Un effet indésirable extrêmement rare, mais parfois mortel, de la metformine est l'acidose lactique. Les situations dans lesquelles la production d'acide lactique peut fortement augmenter ou dans lesquelles l'élimination de celui-ci est perturbée représentent de ce fait une contre-indication.

Contre-indications absolues

Compte tenu du fait que l'acidose lactique se manifeste quasi toujours conjointement à une apparition ou une majoration de l'insuffisance rénale, une fonction rénale présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/minute constitue une contre-indication absolue pour la metformine. (GRADE C, Forte recommandation)

Les patients dont la fonction rénale est instable ou dont la fonction hépatique est sévèrement altérée éviteront de prendre de la metformine. L'abus chronique d'alcool, et les lésions du foie qui en résultent, peuvent également prédisposer les individus traités à la metformine à l'acidose lactique. (GRADE C, Forte recommandation)

La contre-indication de la metformine en cas d'insuffisance cardiaque congestive mérite d'être réévaluée. Notre choix est de la considérer comme une contre-indication relative. Rappelons à ce propos notre remarque sur l'utilité ou la futilité de ce traitement : il peut être futile de commencer un traitement dans ce cas, et il peut être utile de le poursuivre s'il a déjà été instauré. (GRADE C, Faible recommandation)

Le problème de l'utilisation de la metformine en cours de grossesse a été exclu de la recherche dans la littérature : nous ne nous prononcerons donc pas sur cette circonstance particulière. Signalons que la notice considère la grossesse comme une contre-indication à la prescription de la metformine.

Contre-indications relatives (GRADE C, Faible recommandation)

L'insuffisance rénale stable doit entraîner une adaptation du dosage, mais pas nécessairement le choix d'un autre traitement ou l'arrêt de celui-ci. L'adaptation des doses est traitée à la question 3.

Age avancé (supérieur à 80 ans) : voir question 3.

Insuffisance cardiaque congestive (cf. supra).

Risque chronique de déshydratation ou d'hypovolémie.

2.1.1.3.2. Quelles sont les alternatives à la metformine en cas de contre-indication ?

Les sulfamides hypoglycémifiants sont considérés comme le traitement alternatif de premier choix en cas de contre-indication à la metformine. (GRADE A, Forte recommandation)

La préférence va aux sulfamides hypoglycémiantes dont l'élimination n'est pas majoritairement rénale (glimépiride) ou dont la demi-vie est courte, sans métabolites actifs (gliclazide, glipizide).

2.1.2. Comment utiliser la metformine de manière optimale et quelles sont les alternatives en cas d'intolérance ?

2.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.2.1.1. Guides de pratique

Les guides de pratique ACP et NICE recommandent d'initier la metformine lorsque des modifications du style de vie (régime, activité physique, perte de poids) ne sont pas suffisantes pour contrôler la glycémie de façon adéquate ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$, 48 mmol/mol – NICE) (ACP - strong recommendation; high-quality evidence ; NICE – Level 1++). L'ADA recommande d'initier la metformine au moment du diagnostic de diabète de type 2, en même temps que des modifications du style de vie (Niveau A).

Cinq guidelines sur six considèrent la metformine comme le traitement de premier choix pour tous les patients. Les guidelines SIGN considèrent la metformine comme le traitement de premier choix pour les patients obèses (SIGN - Niveau A).

Les sulfamides hypoglycémiantes sont considérés dans différents guides de pratique comme le traitement alternatif de premier choix en cas d'intolérance à la metformine (SIGN – Niveau A ; NICE, OSTEBA – Niveau A).

La pioglitazone peut être substituée à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiantes en cas d'intolérance (SIGN – Niveau A ; OSTEBA – Niveau B).

2.1.2.1.2. Etudes

La comparaison des monothérapies entre elles n'a pas été incluse dans la recherche de la littérature. Les conclusions du rapport de l'AHRQ (Bennett 2011a) y ont été reprises. En ce qui concerne la sécurité d'un traitement par la metformine par rapport aux autres traitements, les conclusions du rapport sont les suivantes :

Effets secondaires gastro-intestinaux

Un niveau de preuve modéré a montré que la metformine était associée à des effets indésirables gastro-intestinaux plus fréquents que ceux attribués à la seconde génération de sulfamides hypoglycémiantes.

Un niveau de preuve élevé a montré que la metformine était associée à des événements indésirables gastro-intestinaux plus fréquents que dans le cas des thiazolidinediones.

Un niveau de preuve modéré a montré que la metformine était associée à des événements indésirables gastro-intestinaux plus fréquents que dans le cas des gliptines (inhibiteurs de la DPP-4).

Hypoglycémie

Un niveau de preuve élevé conclut que le risque d'hypoglycémie avec les sulfamides hypoglycémiantes est plus important qu'avec la metformine. En effet, l'odds ratio global (OR) concernant les incidents hypoglycémiques d'intensité légère à modérée s'élève à 4,6 (95% IC 3,2 à 6,5) pour les sulfamides hypoglycémiantes par rapport à la metformine.

Un niveau de preuve modéré a montré que le risque d'hypoglycémie avec la metformine était comparable à celui lié aux thiazolidinediones.

Un niveau de preuve élevé conclut que le risque d'hypoglycémie avec les sulfamides hypoglycémiantes est plus important qu'avec les thiazolidinediones. En effet, l'odds ratio global (OR) concernant

les incidents hypoglycémiques d'intensité légère à modérée s'élève à 3,9, 95% IC 3,0 à 4,9 pour les sulfamides hypoglycémiants par rapport aux thiazolidinediones.

Fractures de la hanche et autres

Un niveau de preuve élevé a montré que les thiazolidinediones en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments sont associées à un risque plus important de fracture osseuse, par rapport à la metformine prise seule ou en association avec des sulfamides hypoglycémiants.

2.1.2.2. Avis des experts

Les données scientifiques concernant l'intolérance à la metformine sont limitées. Dans un premier temps, il est possible d'obtenir des informations en examinant les études qui évaluent l'adhésion thérapeutique. Les études de grande envergure montrent une adhésion thérapeutique initiale de 80% avec la metformine, qui tombe ensuite à 60% avec le temps (Bocuzzi 2001, Rubin 2005).

Les facteurs déterminants de l'adhésion thérapeutique sont les suivants (Rubin 2005) :

- effets secondaires ;
- compréhension de la nécessité du traitement et perception des bénéfices à terme ;
- complexité du régime ;
- comorbidité telle que la dépression.

D'un point de vue macro-économique, il est conseillé de consacrer tout le temps nécessaire à la réussite du traitement par metformine, dès le début de celui-ci. Afin de favoriser l'adhésion thérapeutique, il est conseillé d'adopter les comportements suivants :

- augmenter progressivement la dose afin d'éviter le risque d'effets indésirables ;
- mettre clairement en évidence la nature temporaire des effets indésirables éventuels ;
- insister sur les avantages par rapport aux risques de complications micro- et macrovasculaires à long terme ;
- maintenir un régime thérapeutique aussi simple que possible.

Si on administre un produit de contraste à un patient atteint d'IRC 3, la prise de metformine doit être arrêtée le soir précédent la procédure, et ne pourra recommencer qu'à l'obtention de la garantie du laboratoire selon laquelle la fonction rénale fonctionne correctement, 48 heures plus tard. La prise de metformine devra certainement être interrompue dans les cas d'IRC 3, en cas de maladie aiguë ou d'opération chirurgicale élective. Les interventions cardiaques, les opérations nécessitant une hypotension volontaire et les interventions vasculaires majeures sont autant d'exemples dans lesquels la metformine devrait être arrêtée 24 heures avant la procédure.

Recommandations de dosage pour les insuffisances rénales stables (avis d'expert) (Colagiuri 2009, Nathan 2009, NICE 2010, Canadian diabetes Association 2008)

eGFR > 60	IRC 1-2	3 x 850 mg
eGFR 60-45	IRC 3a	2 x 850 mg
eGFR 45-30	IRC 3b	1 x 850 mg
eGFR < 30	IRC 4-5-D	STOP

Les études ont montré que la metformine pouvait être utilisée sans risque et de manière efficace chez les patients plus âgés atteints de diabète de type 2, pour autant que les précautions de prescription usuelles soient respectées (posologie adaptée à la fonction rénale) (Knight 1986, Josephkutty 1990, Lalau 1990).

Les médecins sont tenus d'informer tous les patients diabétiques traités par metformine qu'ils doivent arrêter leur traitement dans toutes les situations où ils risquent une déshydratation, comme en cas de vomissements ou de diarrhée.

La prise de diurétiques et/ou de laxatifs peut favoriser la déshydratation, particulièrement chez les personnes âgées. Plusieurs médicaments peuvent interférer avec la fonction rénale. Les AINS et les inhibiteurs du SRAA peuvent favoriser une insuffisance rénale aiguë, spécialement chez les sujets déshydratés.

Au cas où la metformine ne serait pas tolérée par le patient, il existe deux alternatives : les sulfamides hypoglycémisants ou l'insuline. Il est évidemment conseillé de fournir une explication concernant le risque d'hypoglycémie. Les gliptines ne sont pas remboursés en monothérapie en cas d'intolérance à la metformine.

2.1.2.3. Conclusion du jury

2.1.2.3.1. Comment utiliser la metformine de manière optimale ?

Un traitement pharmacologique devrait être initié tôt chez les patients diagnostiqués avec un diabète de type 2 lorsque des modifications du style de vie (régime, activité physique, perte de poids) ne sont pas suffisantes pour améliorer adéquatement la glycémie. (GRADE A, Forte recommandation)

Les recommandations de bonne pratique (evidence-based) pour la première ligne de soins choisissent quasi unanimement la metformine comme traitement initial chez la plupart des patients, en particulier chez les patients obèses. La metformine est perçue comme un médicament peu coûteux, sûr et efficace, auquel n'est associé ni prise de poids ni hypoglycémie.

Les effets secondaires les plus fréquents de la metformine (>10%) sont de nature gastro-intestinale (goût métallique, anorexie, nausées, vomissements, gonflement ou douleurs abdominales et diarrhées). Pour atténuer ces effets secondaires, le patient doit de préférence prendre la metformine pendant ou après le repas et jamais à jeun. De même, il vaut mieux débiter le traitement par une faible dose prise le matin au petit déjeuner. La dose doit ensuite être progressivement augmentée sans dépasser 3 x 850 mg/jour. En cas de troubles gastro-intestinaux persistants, il faut réduire la dose ou cesser l'administration du produit. (GRADE C, Forte recommandation)

L'acidose lactique est un effet secondaire rare mais qui peut s'avérer très grave. Le risque de développer cette complication augmente surtout lorsque le patient présente une insuffisance rénale ou une acidose provoquée par d'autres causes (voir question 2).

Il est recommandé d'arrêter la prise de metformine la veille d'un examen impliquant le recours à des produits de contraste iodés et de ne reprendre le traitement qu'après s'être assuré de la stabilité de la fonction rénale. (GRADE C, Forte recommandation)

La metformine est arrêtée 24 heures avant une chirurgie non urgente, en particulier en cas de chirurgie majeure (cardiaque, vasculaire...) et n'est reprise qu'un ou deux jours plus tard, si la possibilité d'acidose ou d'insuffisance rénale est écartée avec certitude. Même si des arguments pharmacocinétiques suggèrent qu'un arrêt le matin d'une intervention bénigne est peut-être suffisant, le jury estime qu'une règle simple s'appliquant à tous les cas a plus de chance d'être observée. (GRADE C, Forte recommandation)

Les médecins doivent informer tous les patients diabétiques traités par metformine qu'ils doivent arrêter leur traitement dans toutes les situations où ils risquent une déshydratation, comme en cas de vomissements ou de diarrhée.

La prise de diurétiques et/ou de laxatifs peut favoriser la déshydratation, particulièrement chez les personnes âgées. Plusieurs médicaments peuvent interférer avec la fonction rénale. Les AINS et les inhibiteurs du SRAA peuvent favoriser une insuffisance rénale aiguë, spécialement chez les individus déshydratés. (GRADE C, Forte recommandation)

Les études ont montré que la metformine pouvait être utilisée sans risque et efficacement chez les patients plus âgés atteints de diabète de type 2, pour autant que les précautions de prescription

usuelles soient respectées (posologie adaptée à la fonction rénale). (GRADE C, Forte recommandation)

En cas d'infection grave, il est également conseillé d'interrompre temporairement la prise de metformine. (GRADE C, Forte recommandation)

Un traitement de longue durée à base de metformine entraîne chez certains patients une carence modérée en vitamine B12. Un contrôle périodique peut être conseillé, même si la signification clinique de cette constatation est équivoque. (GRADE C, Faible recommandation)

2.1.2.3.2. Quelles sont les alternatives à la metformine en cas d'intolérance ?

Les sulfamides hypoglycémiantes sont considérés comme le traitement alternatif de premier choix en cas d'intolérance à la metformine. (GRADE A, Forte recommandation)

Elles provoquent moins de troubles gastro-intestinaux, mais sont à l'origine d'une prise de poids et d'un risque plus élevé d'hypoglycémie.

L'insuline est une alternative possible, elle nécessite une parfaite collaboration du patient : le passage à cette forme de traitement nécessite son adhésion après information. (GRADE C)

Les gliptines ne sont indiqués que dans les cas où l'hypoglycémie doit être évitée à tout prix, pour des raisons professionnelles par exemple. (GRADE C)

Compte tenu des réticences des experts quant à l'avenir de la molécule, le jury ne se prononce pas quant à la place de la pioglitazone comme alternative à la metformine.

D'un point de vue macro-économique, il est conseillé de consacrer tout le temps nécessaire à la réussite du traitement au début de la prise de metformine. Afin de favoriser l'adhésion thérapeutique, il est conseillé d'adopter les comportements suivants :

- augmenter progressivement la dose afin d'éviter les risques d'effets indésirables ;
- mettre clairement en évidence la nature temporaire des effets indésirables éventuels ;
- insister sur les avantages par rapport aux risques de complications micro- et macrovasculaires à long terme.

(Voir aussi Question 8)

2.2. Quand la metformine seule ne suffit plus

2.2.1. Quels sont les antidiabétiques à associer à la metformine quand la cible thérapeutique n'est pas atteinte ?

2.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.2.1.1.1. Bithérapie versus monothérapie

2.2.1.1.1.1. Sulfamide hypoglycémiant + metformine versus placebo + metformine

Glimépiride 4 mg/jour + metformine 2000 mg/jour versus placebo + metformine 2000 mg/jour (Nauck 2009)

Il s'agissait d'une étude à six bras au cours de laquelle le liraglutide a été comparé, à différentes doses, au glimépiride et à un placebo, toujours combinés à la metformine, chez des patients atteints d'un diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée.

La comparaison glimépiride + metformine versus placebo + metformine n'a pas été statistiquement testée.

(GRADE: NA)

Aucune autre étude n'a répondu aux critères d'inclusion.

2.2.1.1.1.2. Répaglinide + metformine versus placebo + metformine

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion.

2.2.1.1.1.3. Pioglitazone + metformine versus placebo + metformine

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion.

2.2.1.1.1.4. Critères de jugement forts: PROactive. Pioglitazone versus placebo, ajouté à un traitement existant

Pioglitazone versus placebo (avec d'autres médicaments hypoglycémisants) (Dormandy 2005: PROactive)

Cette étude a comparé la pioglitazone versus placebo (ajouté à un traitement antidiabétique oral existant) au niveau d'un critère d'évaluation primaire composite, chez des diabétiques de type 2 souffrant d'une maladie macrovasculaire.

Aucune différence significative n'a été observée entre la pioglitazone et le placebo en ce qui concerne la première survenue des événements du critère d'évaluation composite suivant: mortalité totale, infarctus du myocarde non fatal (y compris l'infarctus silencieux), AVC, syndrome coronarien aigu, intervention endovasculaire ou chirurgicale sur les coronaires ou les artères fémorales et amputation au-dessus de la cheville.

On n'a pas, non plus, observé de différence significative au niveau de la mortalité totale considérée séparément.

(GRADE B)

Un critère composite secondaire (premier événement: mortalité totale, infarctus du myocarde non fatal (hors infarctus silencieux), AVC) a toutefois montré une différence significative à l'avantage de la pioglitazone (HR=0,84 (IC à 95% 0,72–0,98). Etant donné que le critère d'évaluation primaire composite n'a pas montré de différence significative, ce résultat doit être considéré en termes d'hypothèse.

(GRADE C)

Un nombre significativement plus élevé de patients avec insuffisance cardiaque (11% versus 8%, $p < 0,0001$) et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (6% versus 4%, $p = 0,0007$) a été rapporté sous pioglitazone que sous placebo.

(GRADE B)

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des tumeurs malignes de la vessie.

(GRADE C)

2.2.1.1.1.5. Linagliptine + metformine versus placebo + metformine

Linagliptine 5 mg/jour + metformine \geq 1500 mg/jour versus placebo + metformine \geq 1500 mg/jour (Taskinen 2011)

Une RCT s'est penchée sur la comparaison linagliptine 5 mg/jour et metformine ≥ 1500 mg/jour versus metformine ≥ 1500 mg/jour en monothérapie.

La linagliptine a présenté des réductions significatives de l'HbA_{1c} versus l'ajout d'un placebo (p<0,0001).
(GRADE A)

La différence du changement de poids entre les deux groupes n'a pas été statistiquement testée.
(GRADE: NA)

Le risque d'hypoglycémie a été rapporté sans toutefois être testé statistiquement.
(GRADE: NA)

2.2.1.1.1.6. Saxagliptine + metformine versus placebo + metformine

Saxagliptine 2,5 – 5 – 10 mg/jour versus placebo, ajoutée au traitement par metformine existant
(DeFronzo 2009, Yang 2011)

La saxagliptine a été comparée, à différents dosages, à un placebo toujours combiné au traitement par metformine existant chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée sous metformine.

Toutes les doses de saxagliptine induisent une diminution de l'HbA_{1c} qui diffère considérablement du placebo d'un point de vue statistique quand elle est combinée au traitement par metformine existant.

(GRADE B à A)

Le changement de poids n'a pas été rapporté dans ces études.

Des effets indésirables, comme des infections des voies respiratoires supérieures et une hypoglycémie, ont été rapportés sans toutefois avoir été statistiquement testés.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.1.7. Sitagliptine + metformine versus placebo + metformine

Sitagliptine 100 mg/jour + metformine ≥ 1500 mg/jour versus placebo + metformine ≥ 1500 mg/jour
(Charbonnel 2006)

Cette étude a comparé une gliptine, la sitagliptine, à un placebo ajouté à la metformine chez des diabétiques de type 2 chez lesquels la metformine seule ne donnait pas les effets escomptés.

A la fin de l'étude (24 semaines) la sitagliptine + metformine a entraîné une baisse plus importante de l'HbA_{1c} que la metformine en monothérapie.

(GRADE A)

Les auteurs ont rapporté que le traitement de sitagliptine n'avait pas entraîné un nombre plus élevé d'épisodes d'hypoglycémie comparativement à la metformine en monothérapie. Aucun test statistique n'a été rapporté.

(GRADE:NA)

Il n'y a pas eu de différence significative au niveau du changement de poids entre les différents groupes de traitement.

(GRADE B)

2.2.1.1.1.8. Vildagliptine + metformine versus placebo + metformine

Vildagliptine 50-100 mg/jour + metformine 1000 - ≥ 1500 mg/jour versus placebo + metformine ≥ 1500 – 2000 mg/jour
(Bosi 2007, Goodman 2009, Filozof 2010a, Pan 2012)

Trois études ont comparé la metformine en monothérapie ≥1500 mg/jour à une thérapie combinée de metformine ≥1500 mg/jour et vildagliptine en dose quotidienne unique de 50 mg et 100 mg chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée. L'une de

ces études n'incluaient que des participants chinois. Une autre de ces études s'est penchée sur la différence éventuelle entre la dose de 100 mg de vildagliptine du matin et celle du soir.

Une seule étude a comparé la metformine en monothérapie 2000 mg/jour avec une thérapie combinée de metformine 1000 mg/jour et de vildagliptine 100 mg/jour.

Tous les traitements combinés par vildagliptine ont induit une réduction significativement plus élevée de l'HbA_{1c} par rapport à la metformine en monothérapie.

(GRADE B)

Les résultats relatifs au changement du poids corporel ne sont pas univoques. Trois comparaisons présentent un avantage pour la metformine en monothérapie alors qu'une seule présente un avantage pour la combinaison vildagliptine-metformine. Bien que ces différences soient statistiquement significatives, elles sont cliniquement peu pertinentes (différence moyenne de +/- 0,5 à 1,2 kg).

(GRADE C)

Les effets indésirables n'ont pas été statistiquement testés. Aucune de ces études n'a enregistré de cas de décès bien qu'une étude n'ait pas rapporté la mortalité.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.1.9. Exénatide + metformine versus placebo + metformine

Exénatide 5 µg 2 fois par jour ou exénatide 10 µg 2 fois par jour versus placebo, ajouté au traitement par metformine existant (DeFronzo 2005)

Cette étude a comparé l'ajout d'exénatide (5 µg ou 10 µg – 2x/jour) versus l'ajout d'un placebo à un traitement existant de metformine, chez des diabétiques de type 2 ayant une glycémie insuffisamment contrôlée.

Comparativement au placebo, l'exénatide a été associé à une baisse significative de l'HbA_{1c}.

(GRADE B)

Comparativement au placebo, l'exénatide a été associé à une baisse significative du poids.

(GRADE B)

Des effets indésirables ont été rapportés mais ils n'ont pas été testés statistiquement.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.1.10. Liraglutide + metformine versus placebo + metformine

Liraglutide 0,6 - 1,2 - 1,8 mg/jour + metformine 2000 mg/jour versus metformine 2000 mg/jour (Nauck 2009)

Dans une étude de 26 semaines, des diabétiques de type 2 ayant une glycémie insuffisamment contrôlée ont été randomisés dans différents groupes de traitement: liraglutide (0,6, 1,2 ou 1,8 mg/jour SC) d'une part et un groupe placebo d'autre part. Tous les traitements ont été associés à de la metformine deux fois par jour 1 g.

Une différence significative a été observée au niveau du changement de l'HbA_{1c} entre les groupes de traitement (actif ou placebo).

(GRADE A)

Dans les groupes liraglutide à une dose quotidienne de 1,2 et de 1,8 mg, le poids corporel a significativement diminué comparativement au placebo (p≤0,01).

(GRADE A)

Cette étude n'a pas effectué de test statistique sur l'incidence des effets indésirables.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.1.11. Insuline + metformine versus placebo + metformine

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion.

2.2.1.1.1.12. Critères de jugement forts : Origin trial: Insuline glargine ajouté au traitement existant versus traitement standard

Insuline Glargine (ajouté au traitement existant) versus Standard care (ORIGIN trial investigators 2012)

Dans cette étude, des patients présentant une pathologie cardiovasculaire documentée et un diabète de type 2, valeurs anormales de la glycémie à jeun ou trouble de la tolérance au glucose ont été randomisés dans un groupe avec ajout d'insuline glargine au traitement existant et un groupe avec poursuite du traitement standard. Après un suivi médian de 6,2 ans, on ne constate pas de différence significative au niveau du critère d'évaluation composite d'infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et mortalité cardiovasculaire (HR=1,02 avec IC à 95%: 0,94-1,11).

(GRADE B)

Dans le groupe traité avec l'insuline glargine on constate une incidence d'hypoglycémie significativement plus élevée que dans le groupe ayant reçu le traitement standard (1,00/100 personnes-années versus 0,31/100 personnes-années, $p < 0,001$).

(GRADE B)

Dans une analyse en sous-groupe préalablement définie et réalisée chez des patients initialement non diabétiques, on ne constate pas de différence significative en termes de développement du diabète (OR=0,80 avec IC : 0,64-1,00).

(GRADE C)

2.2.1.1.2. Bithérapie versus bithérapie

2.2.1.1.2.1. Pioglitazone+ metformine versus sulfamides hypoglycémifiants + metformine

2.2.1.1.2.1.1. Pioglitazone + metformine versus gliclazide + metformine

Pioglitazone 15-45 mg/jour versus gliclazide 80-320 mg/jour; ajouté au traitement par metformine existant (Matthews 2005, Charbonnel 2005)

Cette étude démontre que chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée sous metformine en monothérapie, la combinaison metformine-pioglitazone induit une diminution de l'HbA_{1c} identique après 1 et 2 ans à celle de la combinaison metformine-gliclazide. Les patients présentant des antécédents de morbidité cardiovasculaire ont été exclus.

(GRADE A)

Aucun test statistique n'a été rapporté pour les effets indésirables.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.1.2. Pioglitazone + metformine versus glimépiride + metformine

Pioglitazone 15 mg/jour versus glimépiride 2 mg/jour, ajouté au traitement par metformine existant (Pfützner 2011)

Chez des patients atteints de diabète de type 2, la combinaison metformine-pioglitazone induit une diminution de l'HbA_{1c} identique à celle de la combinaison metformine-glimépiride. Il n'y a aucune différence d'effet sur le poids corporel.

(GRADE C)

Aucun test statistique n'a été réalisé sur les effets indésirables.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.2. Gliptines + metformine versus sulfamide hypoglycémiant + metformine

2.2.1.1.2.2.1. Linagliptine + metformine versus glimépiride + metformine

Linagliptine 5 mg/jour + metformine \geq 1500 mg/jour versus glimépiride max 4 mg/jour + metformine \geq 1500 mg/jour (Gallwitz 2012b)

Au cours de cette étude de deux ans, des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'HbA_{1c} était entre 6,5 et 10 % (48 en 86 mmol/mol) sous metformine en monothérapie ou sous un seul antidiabétique oral complémentaire (développé pendant le dépistage) ont été randomisés en linagliptine 5 mg/jour et glimépiride 1-4 mg/jour.

La diminution de l'HbA_{1c} moyenne était identique dans les deux groupes (différence : 0,20 %), ce qui satisfait au critère de non-infériorité préétabli de 0,35 %.

(GRADE B)

Le poids corporel a diminué avec la linagliptine mais a augmenté avec le glimépiride. La différence entre les groupes de traitement s'élevait à -2,7 kg ($p < 0,0001$).

(GRADE B)

L'incidence d'épisodes hypoglycémiques était significativement (env. 5x) inférieure sous linagliptine que sous glimépiride.

(GRADE B)

La linagliptine a par ailleurs induit significativement moins d'effets indésirables cardiovasculaires que le glimépiride.

(GRADE C)

2.2.1.1.2.2.2. Saxagliptine + metformine versus glipizide + metformine

Saxagliptine 5 mg/jour versus glipizide max 20 mg/jour, ajouté au traitement par metformine existant (Göke 2010)

Chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée sous metformine (HbA_{1c} \geq 6,5 %, 48 mmol/mol), la combinaison saxagliptine-metformine n'est pas inférieure à la combinaison glipizide-metformine pour le critère d'évaluation de la diminution de l'HbA_{1c} après 52 semaines.

(GRADE B)

Le poids augmente avec le glipizide et diminue avec la saxagliptine. La différence moyenne de -2,2 kg entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 0,0001$).

(GRADE B)

La saxagliptine présente moins de risques d'hypoglycémie par rapport au glipizide.

(GRADE B)

2.2.1.1.2.2.3. Sitagliptine + metformine versus glimépiride + metformine

Sitagliptine 100 mg/jour versus glimépiride max 6 mg/jour, ajouté au traitement par metformine existant (Arechavaleta 2011)

Chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée (HbA_{1c} \geq 6,5%, 48 mmol/mol) sous metformine en monothérapie, la sitagliptine confère une diminution identique de l'HbA_{1c} après 30 semaines par rapport au glimépiride.

La sitagliptine induit une perte de poids alors que le glimépiride induit une prise de poids. La différence moyenne entre les deux groupes est de -2,0 kg ($p < 0,001$).

(GRADE A)

Par rapport au glimépiride, la sitagliptine présente un risque plus faible d'hypoglycémie.
(GRADE A)

2.2.1.1.2.2.4. Sitagliptine + metformine versus glipizide + metformine

Sitagliptine 100 mg versus glipizide 5 mg (dosé jusqu'à un maximum de 20 mg) (Nauck 2007, Seck 2010)

Cette étude (chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie est insuffisamment contrôlée) s'est penchée sur la sitagliptine versus le glipizide et rapporte des résultats après 1 et 2 ans. Elle n'a noté aucune différence au niveau de la baisse de l'HbA_{1c} des diabétiques de type 2 entre la sitagliptine et le glipizide lorsqu'ils étaient associés à de la metformine.
(GRADE A)

Le poids diminue avec la sitagliptine et augmente avec le glipizide. La différence de prise de poids entre les deux groupes est de 2,5 kg, ce qui est statistiquement significatif.
(GRADE A)

Comparativement au glipizide, la sitagliptine a entraîné moins d'hypoglycémies.
(GRADE B)

On a noté une mortalité significativement supérieure dans le groupe glipizide.
La sitagliptine a entraîné un risque significativement supérieur d'infection des voies urinaires et d'asthme.
Il y a plus de cataractes et hypoesthésies dans le groupe glipizide.
(GRADE C)

2.2.1.1.2.2.5. Vildagliptine + metformine versus gliclazide + metformine

Vildagliptine 2 x 50 mg/jour versus gliclazide max 320 mg/jour, ajouté au traitement par metformine existant (Filozof 2010b)

Chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ne sont pas suffisamment sous contrôle (HbA_{1c} ≥ 7,5%, 58 mmol/mol) avec la metformine en monothérapie, la vildagliptine comparée au gliclazide confère une diminution équivalente de l'HbA_{1c} après 52 semaines.
(GRADE B)

Le poids ne diminue pas avec la vildagliptine (+ 0,08 kg) et augmente avec le gliclazide (+ 1,36 kg). La différence de prise de poids entre les deux groupes est statistiquement significative (p<0,001).
(GRADE B)

Aucun test statistique n'a été rapporté pour les effets indésirables.
(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.2.6. Vildagliptine + metformine versus glimépiride + metformine

Vildagliptine 2 x 50 mg/jour versus glimépiride max 6 mg/jour, ajouté au traitement par metformine existant (Matthews 2010, Ferranini 2009)

Chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ne sont pas suffisamment sous contrôle (HbA_{1c} ≥ 6,5%, 48 mmol/mol) avec la metformine en monothérapie, la vildagliptine comparée au glimépiride confère une amélioration équivalente de l'HbA_{1c} après 52 semaines.
(GRADE B)

L'on observe une légère perte de poids avec la vildagliptine et une prise de poids avec le glimépiride. La différence moyenne entre les deux groupes est de 1,5 kg ($p < 0,001$).
(GRADE B)

Aucun test statistique n'a été rapporté pour les effets indésirables.
(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.3. Gliptines + metformine versus pioglitazone + metformine

2.2.1.1.2.3.1. Vildagliptine + metformine versus pioglitazone + metformine

Vildagliptine 100 mg/jour versus pioglitazone 30 mg/jour, ajouté au traitement par metformine existant (Bolli 2008 (24 semaines), Bolli 2009 (suivi d'1 an))

Chez des patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé ($HbA_{1c} > 7,5\%$, 58 mmol/mol) sous metformine, l'ajout de vildagliptine s'avère aussi efficace que l'ajout de pioglitazone au critère d'évaluation HbA_{1c} après 24 et 52 semaines.
(GRADE B (24 semaines) en GRADE C (52 semaines))

Après 24 semaines, la pioglitazone présente une prise de poids plus élevée que la vildagliptine ($p < 0,001$).
(GRADE B)

Aucun test statistique n'a été rapporté pour les effets indésirables.
(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.4. Gliptines + metformine versus insuline + metformine

2.2.1.1.2.4.1. Insuline glargine + metformine versus sitagliptine + metformine

Insuline glargine (adaptation du dosage) versus sitagliptine 100 mg, ajouté au traitement par metformine existant (Aschner 2012)

Chez des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé ($HbA_{1c} > 7\%$, 53 mmol/mol) sous metformine, après 24 semaines, on obtient avec l'insuline glargine une plus forte diminution de l' HbA_{1c} par rapport à la sitagliptine ajoutée à la metformine.
(GRADE B)

Au cours de cette étude, on a enregistré plus d'épisodes hypoglycémiques et plus d'épisodes hypoglycémiques nocturnes sous insuline glargine que sous sitagliptine. Les épisodes hypoglycémiques graves étaient similaires dans les 2 groupes.
(GRADE B)

2.2.1.1.2.5. Analogues du GLP-1 + metformine versus sulfamides hypoglycémifiants + metformine

2.2.1.1.2.5.1. Exénatide + metformine versus glimépiride + metformine

Exénatide 20 µg/jour versus glimépiride 1-4 mg/jour ajouté au traitement par metformine existant (Gallwitz 2012a: EUREXA)

Cette étude a examiné l'effet de l'ajout d'exénatide à un traitement existant de metformine comparativement à l'ajout de glimépiride à un traitement existant de metformine chez des diabétiques de type 2 dont le contrôle de la glycémie était insuffisant sous metformine. Il convient de remarquer que la dose moyenne de glimépiride étudiée était plutôt faible comparativement à la dose maximum recommandée.

Le délai moyen jusqu'à 'l'échec thérapeutique' a été significativement plus long sous exénatide que sous glimépiride.

(GRADE C)

L'exénatide administré à une dose quotidienne moyenne de 17,35 µg a entraîné une baisse significativement plus élevée de l'HbA_{1c} que le glimépiride à une dose quotidienne moyenne de 2 mg.

(GRADE B)

On a noté une différence significative au niveau du changement du poids entre l'exénatide et le glimépiride.

(GRADE B)

Un plus grand nombre de patients ont eu des épisodes d'hypoglycémie (aussi bien la nuit qu'en dehors de la nuit) sous glimépiride que sous exénatide. Le nombre de patients ayant fait des hypoglycémies sévères n'a pas été significativement différent.

(GRADE B)

Il convient de remarquer que la différence au niveau de l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux n'a fait l'objet d'aucun test statistique.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.5.2. Liraglutide + metformine versus glimépiride + metformine

Liraglutide 0,6 - 1,2 - 1,8 mg/jour + metformine 2000 mg/jour versus glimépiride 4 mg + metformine 2000 mg/dag (Nauck 2009)

Cette étude de 26 semaines a randomisé des diabétiques de type 2 dont la glycémie était insuffisamment contrôlée: liraglutide (0,6, 1,2 ou 1,8 mg/jour SC) d'une part et glimépiride 4 mg d'autre part. Tous les traitements ont été combinés à de la metformine deux fois par jour 1 g.

Il n'y a pas eu de différence significative au niveau de la baisse de l'HbA_{1c} entre le liraglutide et le glimépiride.

(GRADE A)

Le changement de poids corporel est significativement différent entre les groupes liraglutide comparativement au groupe glimépiride ($p < 0,0001$): à toutes les doses étudiées, le liraglutide a entraîné un amaigrissement moyen tandis que dans le groupe glimépiride le poids corporel a augmenté.

(GRADE A)

Le glimépiride a donné significativement plus souvent lieu à des épisodes mineurs d'hypoglycémie que le liraglutide ($p < 0,001$).

(GRADE A)

Le nombre des effets indésirables gastro-intestinaux n'a pas été testé statistiquement.

(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.6. Analogues du GLP-1 + metformine versus gliptines + metformine

2.2.1.1.2.6.1. Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

Liraglutide 1,2 mg/jour ou 1,8 mg versus sitagliptine 100 mg/jour ajouté au traitement par metformine existant (Pratley 2010, Pratley 2011)

Cette étude a comparé le liraglutide et la sitagliptine ajoutés à un traitement existant de metformine chez des diabétiques de type 2 non suffisamment contrôlés.

Le liraglutide (aussi bien 1,2 mg que 1,8 mg) est associé à une baisse plus importante de l' HbA_{1c} que la sitagliptine 100 mg.
(GRADE B)

Le liraglutide est associé à une baisse de poids significativement plus élevée que la sitagliptine.
(GRADE B)

Des effets indésirables ont été rapportés mais ils n'ont pas été testés statistiquement.
(GRADE: NA)

2.2.1.1.2.7. Analogues de la GLP-1 + metformine versus insuline + metformine

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion.

2.2.1.1.2.8. Analogues insuliniques à longue durée d'action + metformine versus insuline NPH + metformine

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion.
Voir aussi 2.2.2.1.2.

2.2.1.1.3. Meta-analyses: bithérapie

Deux méta-analyses ont comparé l'ajout d'un deuxième antidiabétique à l'ajout d'un placebo chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant sous metformine (Phung 2010, McIntosh 2011). Ils ont réalisé une méta-analyse classique et une méta-analyse de traitement combiné.

Une seule méta-analyse a comparé les gliptines avec d'autres antidiabétiques, quand ceux-ci ont été ajoutés au traitement par metformine existant (Karagiannis 2012).

Les comparaisons portent sur des classes de médicaments plutôt que sur des médicaments individuels et seuls des critères d'évaluation intermédiaires ont été soumis à discussion. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de rapporter des données des essais individuels et de ne pas parler de ces méta-analyses.

2.2.1.1.4. Trithérapie versus bithérapie

2.2.1.1.4.1. Exénatide + metformine + sulfamide hypoglycémiant versus placebo +metformine + sulfamide hypoglycémiant

Exénatide 5-10 µg SC/jour versus placebo, ajouté au traitement par metformine existant+ sulfamide hypoglycémiant (Kendall 2005)

Comparativement au placebo, l'exénatide 5 et 10 µg SC entraîne une baisse significative de l'HbA_{1c} chez les diabétiques de type 2 non suffisamment contrôlés (en moyenne HbA_{1c} 8,5%, 69 mmol/mol) avec l'association de la metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant.

L'exénatide entraîne une plus grande perte de poids que le placebo.
(GRADE B)

Aucun test statistique n'a été effectué au niveau des effets indésirables.
(GRADE: NA)

2.2.1.1.4.2. Liraglutide + metformine + sulfamide hypoglycémiant versus placebo + metformine + sulfamide hypoglycémiant

Liraglutide 1,8 mg/jour versus placebo, ajouté au traitement par metformine existant+ sulfamides hypoglycémiant (Russel-Jones 2009)

Dans cette étude le liraglutide 1,8 mg par jour a été comparé à un placebo. Les patients inclus dans l'étude étaient déjà traités avec de la metformine et du glimépiride et avaient une HbA_{1c} de 8,3%, 67 mmol/mol.

Après 26 semaines, le liraglutide a montré une baisse supérieure statistiquement significative de l'HbA_{1c} et du poids.

(GRADE A)

Comparativement au placebo, le liraglutide provoque plus d'effets indésirables gastro-intestinaux.

(GRADE A)

2.2.1.1.5. Trithérapie versus trithérapie

2.2.1.1.5.1. Exénatide + metformine + sulfamide hypoglycémiant versus insuline glargine + metformine + sulfamide hypoglycémiant

Exénatide 2 x 10 µg/jour versus insuline glargine (1 injection/jour, adaptation du dosage), ajouté au traitement par metformine existant + sulfamides hypoglycémiant (Heine 2005)

L'exénatide 2 x 10 µg/jour et l'insuline glargine entraînent une baisse similaire de l'HbA_{1c} chez les diabétiques de type 2 qui n'arrivent pas à un contrôle suffisant avec une association de metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

(GRADE C)

Le poids diminue avec l'exénatide et augmente avec l'insuline glargine. La différence de variation de poids entre les deux groupes est statistiquement significative (-4,1 kg).

(GRADE C)

Comparativement à l'insuline glargine, l'exénatide entraîne plus d'effets indésirables gastro-intestinaux: plus de nausées, de vomissements et de diarrhée.

(GRADE C)

2.2.1.1.5.2. Liraglutide + metformine + sulfamide hypoglycémiant versus insuline glargine + metformine + sulfamide hypoglycémiant

Liraglutide 1,8 mg/jour versus insuline glargine (1 injection/jour, adaptation du dosage), ajouté au traitement par metformine existant + sulfamides hypoglycémiant (Russel-Jones 2009)

Dans cette étude la liraglutide 1,8 mg par jour a été comparé à l'insuline glargine à longue durée d'action à une dose titrée sur la base de la glycémie à jeun. Les patients inclus dans l'étude étaient déjà traités avec de la metformine et du glimépiride.

(GRADE B)

Le poids diminue avec la liraglutide et augmente avec l'insuline glargine. La différence de variation de poids entre les deux groupes est statistiquement significative (-3,34 kg).

(GRADE B)

Comparativement à l'insuline glargine, le liraglutide provoque plus d'effets indésirables gastro-intestinaux.

(GRADE B)

2.2.1.2. Avis de l'expert

2.2.1.2.1. Médicaments oraux et injectables autres que l'insuline pouvant être associés à la metformine

2.2.1.2.1.1. Les sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes agissent en se liant avec la sous-unité SUR1 du canal potassique ATP-dépendant (K_{ATP}) des cellules β -pancréatiques ce qui provoque sa fermeture et *in fine* une stimulation de la sécrétion d'insuline. Leur principal désavantage est d'induire des hypoglycémies. Les 5 molécules appartenant à cette classe thérapeutique commercialisées en Belgique ont toutes le même mécanisme d'action mais différent dans leurs propriétés pharmacocinétiques. Elles sont métabolisées par le foie en métabolites actifs ou inactifs à des degrés variables et excrétées essentiellement par voie rénale à l'exception de la gliquidone qui a une excrétion biliaire. Tous les sulfamides hypoglycémiantes se lient aux protéines plasmatiques et peuvent donc être déplacés par d'autres médicaments (coumariniques, fibrates, anti-inflammatoires non stéroïdiens, salicylates ...) avec amplification de leur action hypoglycémiant. Aux doses maximales recommandées, l'effet hypoglycémiant des différents sulfamides hypoglycémiantes est pratiquement identique. Certaines données suggèrent néanmoins que le glibenclamide, en raison de sa plus longue durée d'action, serait plus souvent responsable d'hypoglycémies (Gangji 2007). Les sulfamides hypoglycémiantes sont en règle générale bien tolérés et leurs effets indésirables, hormis l'hypoglycémie, très rares. Ils consistent essentiellement en des manifestations cutanées, une cholestase biologique et des agranulocytoses.

Bien que largement utilisés depuis plus de 50 ans, il persiste un doute quand à leur sécurité cardiovasculaire, notamment en association avec la metformine (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b, Rao 2008). Des données expérimentales *in vitro* et chez l'animal ont montré que ces molécules peuvent, en se liant à la sous-unité SUR2A exprimée sur les myocytes, inhiber le canal K_{ATP} cardiaque, ce qui prévient le processus de préconditionnement ischémique considéré comme un mécanisme de défense vis à vis d'une ischémie ultérieure. Bien que diverses études observationnelles et méta-analyses suggèrent que, par comparaison à la metformine, les sulfamides hypoglycémiantes pourraient induire une légère augmentation des événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 (Roumie 2012), elles comportent trop de biais méthodologiques et manquent de puissance pour arriver à une conclusion définitive (Bennett 2011b). En dehors du rapport de l'UGDP (University Group Diabetes Program) (Goldner 1971) dont la méthodologie était critiquable et d'un tout petit sous-groupe de l'étude UKPDS (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b), aucune étude prospective randomisée n'a démontré de surmortalité cardiaque chez les patients traités par sulfamides hypoglycémiantes (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a). Par ailleurs, les différents sulfamides hypoglycémiantes ayant une affinité variable pour le SUR2A (Abdelmoneim 2012), leurs effets sur les événements cardiovasculaires pourraient différer d'une molécule à l'autre (Schramm 2011).

Pour ce qui concerne le risque de cancer, les études observationnelles, dans leur ensemble, suggèrent qu'il serait légèrement augmenté sous sulfamides hypoglycémiantes en monothérapie ce qui cadre bien avec un rôle possible de l'insuline dans la croissance tumorale. En revanche, cet accroissement de risque disparaît quand les sulfamides hypoglycémiantes sont associés à de la metformine qui est réputée avoir un effet plutôt protecteur vis à vis du risque de cancer (Currie 2009). Ces données demandent néanmoins à être confirmées car sont entachées de multiples facteurs confondants (Andersson 2012).

Une autre préoccupation, plus récente, à propos des sulfamides hypoglycémiantes est qu'ils pourraient accélérer la dysfonction β -sécrétoire responsable de l'aggravation inéluctable du diabète au fil du temps. Ici aussi, il existe des données *in vitro* en faveur de cette hypothèse (Maedler 2005) et l'étude ADOPT a en effet montré que l'échappement à une monothérapie orale survenait plus rapidement avec le glibenclamide qu'avec les agents insulinosensibilisateurs auxquels il était comparé (Kahn 2006). Il faut cependant reconnaître qu'une partie de cet effet est du au fait qu'il s'est montré

nettement plus efficace pendant la 1^{ère} année de traitement et que cet effet d'échappement aux sulfamides hypoglycémiantes n'a pas été observé dans l'étude UKPDS (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a).

Rappelons pour terminer que cette classe médicamenteuse est particulièrement indiquée et efficace sur le contrôle glycémique dans certains types de diabète monogéniques rares dus à des mutations du gène HNF-1 α ou des diabètes néonataux dus à des mutations de gènes (ABCC8 et KCNJ11) codant pour les sous unités SUR1 & Kir6.2 du canal K_{ATP}.

2.2.1.2.1.2. Les glinides

Les glinides sont des agents sécrétagogues de structure chimique distincte des sulfamides hypoglycémiantes mais stimulant la sécrétion d'insuline par un mécanisme similaire. Leur action insulinosécrétoire est plus rapide et plus courte que celle des sulfamides hypoglycémiantes ce qui permet d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale tout en réduisant le risque d'hypoglycémies interprandiales (Gerich 2005). Le seul composé de cette classe médicamenteuse disponible en Belgique est le répaglinide (Novonorm[®]). Il est métabolisé par le foie et excrété principalement par voie biliaire sous forme de métabolites inactifs. En raison même de leur rapidité d'action, ces substances doivent être prises plusieurs fois par jour juste avant les principaux repas, ce qui peut limiter la compliance. Leur tolérance est excellente et, en dehors d'accidents hypoglycémiques ou de réactions d'hypersensibilité rarissimes, aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté jusqu'à présent.

2.2.1.2.1.3. Les thiazolidinediones

Les thiazolidinediones (TZD) réduisent l'insulinorésistance périphérique et hépatique chez des patients insulinorésistants, diabétiques ou non. Elles n'ont, comme la metformine aucun effet sécrétagogue, raison pour laquelle elles ne provoquent pas d'hypoglycémies. Elles agissent en activant des récepteurs nucléaires, appelés PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ), fortement exprimés au niveau du tissu adipeux, qui modulent l'expression d'une série de gènes impliqués dans la différenciation du tissu adipeux et la sensibilité à l'insuline. Elles modifient la taille et le nombre des adipocytes en privilégiant la multiplication de petits adipocytes, plus sensibles à l'insuline que les gros, principalement au niveau du tissu adipeux sous-cutané et modulent la production d'une série d'adipocytokines. Elles modifient le profil lipidique en réduisant les taux de triglycérides et en augmentant ceux de HDL et de LDL cholestérol (Deeg 2007). L'étude ADOPT (Kahn 2006) et d'autres études (DeFronzo 2010a) suggèrent que les TZD pourraient avoir une efficacité plus durable sur le contrôle glycémique que les sulfamides hypoglycémiantes.

Leurs principaux effets secondaires consistent en une prise de poids en raison d'une action orexigène (Martin 2010), un risque accru de fractures (Betteridge 2011), et une rétention hydrosodée (Guan 2005) pouvant conduire à une décompensation cardiaque chez des sujets prédisposés, ce qui contre indique leur utilisation en cas d'insuffisance cardiaque. Elles semblent augmenter le risque d'œdème maculaire (Idris 2012). Les TZD pourraient avoir un effet protecteur vis à vis du cancer colorectal (Chen 2012) et la pioglitazone favoriser le cancer de la vessie (Azoulay 2012) quoique le niveau d'évidence soit faible.

Le seul composé de cette classe médicamenteuse disponible en Belgique est la pioglitazone (Actos[®]). Elle est métabolisée par le foie en métabolites actifs et inactifs et excrétée majoritairement par voie biliaire de sorte que sa pharmacocinétique n'est que très peu altérée par l'insuffisance rénale.

Dans une vaste étude prospective portant sur des patients diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire avérée, l'adjonction de pioglitazone au traitement en cours s'est montrée légèrement plus efficace que le placebo à réduire un critère secondaire d'évaluation d'événements cardiovasculaires (Dormandy 2005). Cette étude a soulevé de nombreuses polémiques en raison de l'absence de

différence statistiquement significative pour le critère d'évaluation primaire et d'un risque accru de décompensations cardiaques dans le groupe pioglitazone (Yki-Järvinen 2005).

2.2.1.2.1.4. Les gliptines

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) (=gliptines) agissent, comme leur nom l'indique, en inhibant l'enzyme DPP-4, responsable de la dégradation du Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) en un composé inactif. De ce fait, ils augmentent les concentrations circulantes du GLP-1 actif qui stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle de glucagon de façon glucose-dépendante. Ils ne provoquent donc pas d'hypoglycémies par eux-mêmes et ont un effet neutre sur le poids. En adjonction à un traitement préalable par metformine, elles réduisent l'HbA_{1c} de 0,3 à 0,6% (Seck 2010, Matthews 2010, Gallwitz 2012b, Karagiannis 2012). Quatre molécules de cette classe thérapeutiques sont actuellement commercialisées en Belgique. En dehors d'une étude de courte durée ayant montré que, chez des patients déjà traités par de la metformine, la saxagliptine n'était pas inférieure à la sitagliptine en terme de contrôle glycémique, on ne dispose d'aucun argument pour privilégier une molécule plutôt qu'une autre (Scheen 2010).

Elles sont généralement bien tolérées et faciles à utiliser car ne nécessitent pas de titration. Leur dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale sauf pour la linagliptine qui est éliminée essentiellement par voie biliaire. En dehors de rares réactions d'hypersensibilité avec angio-œdème, aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté jusqu'à présent (Gooßen 2012). A noter néanmoins qu'en 2011, la FDA a publié un communiqué alertant sur la possibilité d'un risque accru de pancréatites et de cancer du pancréas chez les patients traités par sitagliptine mais ceci demande encore confirmation. Deux méta-analyses récentes ayant évalué la sécurité globale et cardiovasculaire des gliptines apparaissent rassurantes (Gooßen 2012, Patil 2012) mais on manque clairement de recul pour évaluer leurs effets à long terme. Plusieurs vastes études prospectives visant à évaluer cette question sont en cours (TECOS, CAROLINA, SAVOR-TIMI,... <http://www.clinicaltrials.gov>)

2.2.1.2.1.5. Les agonistes du récepteur du GLP-1

Les agonistes du récepteur du GLP-1 reproduisent tous les effets du GLP-1 endogène: stimulation de la sécrétion d'insuline et suppression de celle de glucagon de façon glucose-dépendante, ralentissement de la vidange gastrique et réduction de l'appétit. Leurs principaux avantages sont de ne pas provoquer en eux mêmes d'hypoglycémies, de ne pas nécessiter de titration et d'induire une perte de poids, généralement modeste (1 à 2 kg), chez la plupart des patients. Ils ont néanmoins le désavantage de devoir être administrés en injections. Leur principal effet secondaire est la survenue de nausées et de vomissements, surtout au début de traitement. Comme pour la sitagliptine, un signal d'alerte concernant un risque accru de pancréatites et de cancer du pancréas a été publié en 2011 (Elashoff 2011) mais attend d'être confirmé ou infirmé par une pharmacovigilance attentive. Dans l'attente de données plus claires, un antécédent de pancréatite doit être considéré comme une contre indication à un traitement incrétinomimétique. Un point qui mérite d'être mentionné à ce sujet est que la metformine semble avoir un effet protecteur sur la prolifération des cellules ductales conduisant à des lésions précancéreuses du pancréas (Gier 2012a).

Comme les études précliniques avaient montré que le liraglutide se lie aux récepteurs du GLP-1 présents sur les cellules C de la thyroïde en induisant leur prolifération avec augmentation du taux de calcitonine (Bjerre Knudsen 2010), la firme Novonordisk a mesuré les taux de calcitonine dans 9 études portant sur plus de 5.000 patients sans détecter d'effet particulier du liraglutide (Hegedüs 2011). Cependant, dans la mesure où le récepteur du GLP-1 est exprimé sur les cellules C humaines dans environ 30% des cas, il convient de rester vigilant (Gier 2012b).

Les récepteurs du GLP-1 étant également exprimés au niveau du cœur et de la paroi des vaisseaux, ces substances exercent divers effets cardiovasculaires. Les effets décrits jusqu'à présent dans des

modèles animaux ou in vitro sont généralement considérés comme bénéfiques (Ussher 2012) mais il faut bien entendu attendre les résultats des études de morbi-mortalité cardiovasculaires actuellement en cours pour savoir quelle en sera la traduction clinique (EXSCEL, LEADER, ... <http://www.clinicaltrials.gov>)

2.2.1.2.1.6. Les inhibiteurs des α -glucosidases intestinales

La seule molécule de cette classe commercialisée en Belgique est l'acarbose.

A doses thérapeutiques, l'acarbose ralentit la digestion des hydrates de carbone par inhibition compétitive des α -glucosidases intestinales ce qui a pour conséquence d'atténuer et de prolonger les excursions glycémiques post-prandiales. L'acarbose n'est pratiquement pas résorbé (<2%) de sorte que ses effets secondaires sont essentiellement d'ordre digestif : ballonnement, flatulences, météorisme, douleurs abdominales et diarrhées. Ils sont d'autant plus prononcés que le régime est riche en hydrates de carbone mais peuvent être atténués par une titration prudente.

Son efficacité est modeste. Ses seules contre-indications sont les affections du tractus digestif et la grossesse. L'acarbose ne provoque pas d'hypoglycémie *per se* mais peut aggraver les hypoglycémies induites par les sulfamides hypoglycémifiants ou l'insuline.

2.2.1.2.2. Passage à une bithérapie - Quelle molécule après la metformine ?

En l'absence de données comparatives suffisamment consistantes à propos de la mortalité globale, du risque cardiovasculaire ou de cancer ni même, pour les molécules les plus récentes, de leur sécurité à long terme (Bennett 2011b), le choix d'ajouter, quand la metformine ne suffit plus à atteindre les objectifs glycémiques, un médicament plutôt qu'un autre est forcément subjectif. Il repose essentiellement sur leur efficacité, leur tolérance, leurs effets indésirables et leurs contre indications.

2.2.1.2.2.1. Efficacité des molécules sur le contrôle glycémique

Même si l'objectif principal de la prise en charge thérapeutique est bien de réduire la morbi-mortalité, en particulier cardiovasculaire, l'action première des agents antidiabétiques est de contrôler l'hyperglycémie, responsable de la microangiopathie. Depuis les études DCCT pour le type 1 et UKPDS (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a) pour le type 2, il ne fait plus de doute qu'une amélioration du contrôle glycémique permet de réduire la survenue et/ou l'évolution des complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie et neuropathie). Dans ce contexte, il paraît légitime de comparer l'efficacité des différentes molécules à réduire l'HbA_{1c} chez des patients déjà traités par metformine. C'est une question difficile car l'efficacité d'un antidiabétique dépend du taux d'HbA_{1c} initial (il sera d'autant plus efficace que l'HbA_{1c} de départ est élevée) (DeFronzo 2010b) et varie avec le temps (les SU étant généralement plus rapidement efficaces que les autres classes médicamenteuses) (Kahn 2006).

Même la méta-analyse la plus complète (Bennett 2011b) concernant cette question simple ne fournit pas de réponse claire car on ne dispose pas de suffisamment de comparaisons « head to head ». Elle se borne à conclure, avec un degré d'évidence modéré, que les TZD et les sulfamides hypoglycémifiants ont une efficacité comparable et que les agonistes du récepteur du GLP-1 sont plus efficaces que les gliptines. Pour le reste, le degré d'évidence étant trop faible, on admet prudemment qu'elles ont une efficacité relativement similaire sur l'HbA_{1c} (Bennett 2011b). Cependant, même ces conclusions prudentes peuvent être contestées. En effet, si on analyse les 6 études, toutes d'assez courte durée (24 semaines à 18 mois), ayant comparé les sulfamides hypoglycémifiants et les TZD (Derosa 2005, Bakris 2006, Umpierrez 2006, Garber 2006, Home 2007, Hamann 2008), il apparaît clairement que les sulfamides hypoglycémifiants sont légèrement plus efficaces que les TZD dans les études les plus courtes (Umpierrez 2006, Garber 2006) et, inversement dans les études les plus longues (Derosa 2005, Bakris 2006, Home 2007, Hamann 2008), aucune n'atteignant la signification statistique. La

même observation peut être formulée pour les études de comparaison entre les sulfamides hypoglycémisants et les gliptines dans lesquelles l'effet des sulfamides hypoglycémisants sur l'HbA_{1c} est plus marqué pendant la première année de traitement (Seck 2010, Matthews 2010, Gallwitz 2012b). Compte tenu de cette cinétique d'action des sulfamides hypoglycémisants, il est logique d'adopter une posologie progressive en augmentant la dose sur base d'une élévation de l'HbA_{1c} et en s'assurant de l'absence d'hypoglycémies significatives ou inconfortables, comme on le fait en clinique diabéto-logique courante. Il est par conséquent remarquable et étrange de constater que dans la plupart des études mentionnées ci-dessus, les modalités d'introduction d'un sulfamide hypoglycémiant sont inadap-tées avec augmentation brutale de la posologie pendant les quelques premières semaines de traitement et l'absence de titration tardive.

Pour répondre à la question qui est posée (quelle molécule ajouter quand la metformine ne suffit plus ?), le NIH (National Institutes of Health) est en train de planifier l'étude GRADE (The Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness) (www2.bsc.gwu.edu/bsc/oneproj.php?pkey=60) dont le but est de comparer l'efficacité et la durabi-lité d'action sur la glycémie de 4 médicaments antidiabétiques (glimépiride, sitagliptine, liraglutide ou insuline glargine) chez des patients insuffisamment contrôlés par de la metformine en monothé-rapie. La durée moyenne prévue est de 4 ans et, jusqu'à présent, il n'est pas fait mention d'évaluation de la morbi-mortalité ! On ne peut qu'espérer que cela sera le cas dans le protocole dé-finitif.

2.2.1.2.2.2. Effets autres que le contrôle glycémique

Les effets sur le *profil lipidique* sont généralement modestes ou neutres. La metformine a plutôt une action favorable en comparaison des sulfamides hypoglycémisants. Seule la pioglitazone a une action nette mais équivoque; elle diminue le taux de triglycérides et augmente ceux de HDL et de LDL cho-lestérol (Bennett 2011b).

Il est en revanche relativement bien établi que la prise de *poids* est plus importante avec les TZD qu'avec les sulfamides hypoglycémisants, avec les sulfamides hypoglycémisants qu'avec les autres mo-lécules et que les agonistes injectables du récepteur du GLP-1 sont généralement associés à une perte de poids modérée (Bennett 2011b).

2.2.1.2.2.3. Risque d'hypoglycémies

Il est clair, qu'à l'inverse des autres médicaments, les sulfamides hypoglycémisants et les glinides sont susceptibles d'induire des hypoglycémies, parfois sévères, et ce d'autant plus que l'objectif glycé-mique est strict. La plupart des études récentes portant sur des comparaisons sulfamides hypogly-cémisants/gliptines ont inclus des patients dont l'HbA_{1c} de départ n'était pas très élevée (7,5%, 58 mmol/mol en moyenne) ce qui aboutit à un contrôle glycémique assez strict (HbA_{1c} ≤ 6,5%, 48 mmol/mol) pendant l'étude. Il n'est donc pas étonnant que les épisodes hypoglycémiques soient plus fréquents dans le groupe sulfamides hypoglycémisants, surtout en début de traitement (Seck 2010, Matthews 2010, Gallwitz 2012b). Les études de comparaison « head to head » sulfamides hypogly-cémisants /agonistes du récepteur du GLP-1 qui se sont adressées à des patients moins bien contrôlés au départ (HbA_{1c} 8,2%, 66 mmol/mol en moyenne) dont l'HbA_{1c} atteint 7,0 à 7,5% (53 à 58 mmol/mol) pendant l'étude rapportent moins d'hypoglycémies et aucun épisode sévère (Nauck 2009, Gallwitz 2012a, Derosa 2010).

L'évitement des hypoglycémies constitue le principal argument pour privilégier les TZD ou les médi-caments à effet incrétine par rapport aux sulfamides hypoglycémisants. Il est vrai que, bien que les hypoglycémies soient nettement moins fréquentes dans le diabète de type 2 que dans le type 1, elles peuvent constituer un réel handicap, si on vise un très bon contrôle glycémique (HbA_{1c} < 6,5-7,0%, 48 – 53 mmol/mol) (ACCORD Study Group 2011), chez les personnes âgées ou des personnes qui ne

peuvent pas se permettre le moindre épisode hypoglycémique en raison de leur profession (chauffeurs routiers, taxi,...). Certaines personnes peuvent, après un épisode sévère, développer une telle hantise des hypoglycémies qu'elles en arrivent à arrêter leur traitement ou à se sous-doser volontairement. Dans tous ces cas, il est évidemment préférable de privilégier les molécules qui n'induisent pas d'hypoglycémies.

2.2.1.2.2.4. Facteurs propres au patient à prendre en considération

Poids. La majorité des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses malgré une déperdition calorique liée à la glycosurie. Chez ces patients, toute amélioration du contrôle glycémique conduit inévitablement à une prise de poids s'ils ne réduisent pas leurs apports alimentaires. Une perte de poids de 5 à 10% peut déjà améliorer le contrôle glycémique et les facteurs de risque cardiovasculaire de façon appréciable (Wing 2011) quoique ce bénéfice ne semble pas se traduire en terme de réduction des événements cardiovasculaires (<http://www.theheart.org/article/1458351.do>). Certains médicaments antidiabétiques à effet anorexigène peuvent être utiles pour minimiser la prise de poids, ou parfois même aider à en perdre. La question cruciale, ici, est bien entendu celle du coût car, en dehors de la metformine, il s'agit des incrétinomimétiques qui sont les plus chers. Il faut donc mettre en balance le coût du médicament et le bénéfice attendu (largement inconnu), ce qui est du ressort des autorités de santé publique. Le recours à la chirurgie bariatrique est une option possible.

Age. Chez les patients âgés, atteints de maladies cardiovasculaires ou d'autres co-morbidités, dont l'espérance de vie est réduite, les objectifs de glycémiques doivent être moins ambitieux que pour des patients plus jeunes (voir exposé cible thérapeutique). Les hypoglycémies sont mal tolérées et potentiellement dangereuses pouvant conduire à des chutes (avec fractures), des troubles du rythme cardiaque ou, si elles sont prolongées, entraîner des séquelles neurologiques. Il est donc impératif, dans ces conditions, de réduire le risque d'hypoglycémie en évitant, dans la mesure du possible, les médicaments susceptibles d'en induire et en maintenant l'HbA_{1c} aux alentours de 8,0%, 64 mmol/mol. Ce n'est pas pour autant qu'il convient de laisser ces patients en hyperglycémie permanente car une glycosurie trop importante entraîne une fuite calorique (avec fonte musculaire), une déshydratation, des troubles électrolytiques et peut aggraver une incontinence urinaire. Un récent rapport de consensus de l'ADA sur la prise en charge du diabète chez les personnes âgées (> 65 ans) se contente d'énumérer des truismes et n'apporte aucune nouvelle données informatives sur le sujet (Kirkman 2012).

Chez les patients plus jeunes, en bon état général avec une longue espérance de vie pour qui la prévention des complications microangiopathiques garde tout son sens, un bon contrôle glycémique reste la priorité, éventuellement au prix de quelques hypoglycémies. Chez ces patients, il serait par ailleurs sage d'éviter la prescription de médicaments dont la sécurité à long terme n'est pas établie.

Insuffisance rénale. Environ 20 % des patients diabétiques de type 2 présentent une altération (eGFR < 60 mL/min. 1,73 m²) de la fonction rénale (de Boer 2011) qui, en elle-même est associée à un risque accru d'hypoglycémies (Moen 2009). En dehors du répaglinide, de la gliquidone, de la linagliptine et de la pioglitazone, tous les médicaments antidiabétiques ont une élimination rénale significative. Leur dose doit donc être adaptée en cas d'altération de la fonction rénale.

Insuffisance cardiaque. Une insuffisance cardiaque contre indique l'utilisation de pioglitazone.

Sur base de tout ce qui précède, et en dehors des contre indications claires, il n'est pas possible de formuler des recommandations précises et on ne peut que se ranger au consensus EASD-ADA 2012 qui conclut que le choix d'ajouter à la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une TZD, une glipatine ou une autre molécule doit être réfléchi en fonction des caractéristiques du patient, de son mode de vie, de son degré d'implication dans sa maladie et des objectifs glycémiques souhaitables en s'efforçant de préserver une bonne qualité de vie.

Il faut également être conscient du fait que la réponse à une molécule donnée est variable d'une personne à l'autre. Le diabète de type 2 est une maladie génétiquement et phénotypiquement hétérogène. On commence à identifier des polymorphismes génétiques prédictifs de l'efficacité de certains médicaments, notamment pour la metformine et les sulfamides hypoglycémiantes mais inutilisables en pratique clinique quotidienne. On ne peut donc que procéder par « trials and errors » sans tomber dans le piège de l'inertie thérapeutique. Quand un patient ne répond pas ou échappe rapidement à un traitement, il convient d'en essayer un autre et/ou de revoir le diagnostic (possibilité d'un diabète de type 1 lent ou de diabète monogénique)

2.2.1.2.3. Passage à la trithérapie

Quelques études, pour la plupart de courte durée, ont montré qu'il est possible d'améliorer le contrôle glycémique en ajoutant un troisième médicament (le plus souvent un agoniste du récepteur du GLP-1) à une bithérapie qui n'est pas ou plus suffisamment efficace (Kendall 2005, Russell-Jones 2009, Zinman 2009, Roberts 2005). Il s'agit alors de diabètes à un stade avancé, de longue durée qui nécessiteront assez rapidement un traitement insulinique et ce d'autant plus vite que l'HbA_{1c} est élevée. En règle générale un taux d'HbA_{1c} > 9,0%, 75 mmol/mol sous bithérapie orale maximale rend improbable l'efficacité d'une autre thérapeutique que l'insuline (Rosenstock 2006). On peut dès lors se demander, surtout si le patient est jeune, s'il ne serait pas plus logique d'entreprendre d'emblée une insulinothérapie qui sera rapidement efficace en cas de bonne adhérence au traitement. N'oublions pas qu'augmenter le nombre de médicaments accroît le risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses et impacte négativement l'observance du patient. Les caractéristiques cliniques des patients plus ou moins susceptibles de bien répondre à des combinaisons particulières sont malheureusement mal définies.

2.2.1.2.4. Une approche centrée sur le patient

Inversement à l'algorithme rigide publié en 2009, le consensus ADA-EASD 2012 insiste et revient à plusieurs reprises sur l'importance d'impliquer le patient dans le processus décisionnel. Le soin centré sur le patient est défini comme « *une démarche destinée à apporter un soin qui soit respectueux du patient, adapté à ses préférences individuelles, à ses besoins et ses valeurs, et qui fasse en sorte que les valeurs du patient guident l'ensemble des décisions cliniques* » ce qui est, pour le moins, assez vague. Les auteurs n'hésitent d'ailleurs pas à affirmer qu'il existe de bonnes preuves en faveur de l'efficacité de cette approche. Les articles sur lesquels ils s'appuient consistent en une dissertation théorique assez verbeuse (Tsapas 2008) et une étude pilote (publiée en doublon) qui montre que ce concept de décision partagée n'a pas d'impact sur la compliance, le bien être ni sur le contrôle glycémique des patients (Mullan 2009, Shah 2010). En réalité, dans cette étude pilote, les patients ont bien été informés des effets des différents médicaments sur le poids, le contrôle glycémique, le risque d'hypoglycémie ainsi que de leur tolérance immédiate mais absolument pas de nos incertitudes concernant les bénéfices ou risques à long terme. Il n'est néanmoins pas inintéressant de relever que, face au choix qui leur était offert, 67% des patients ont décidé de poursuivre leur traitement en cours, 10% ont commencé de la metformine, 13% un sulfamide hypoglycémiant, et 10% une TZD ou de l'exénatide (les gliptines ne figuraient pas dans les options) (Mullan 2009, Shah 2010).

Sans tomber dans une utopie excessive, il est évident que le médecin doit prendre en compte divers paramètres et caractéristiques propres au patient pour lui proposer, sur base des preuves disponibles et de son expérience personnelle, la stratégie et les objectifs thérapeutiques qui lui paraissent les plus appropriés, ce qui ne le dispense pas de lui fournir toutes les explications et informations nécessaires.

2.2.1.2.5. Conclusions

Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible de définir une stratégie thérapeutique optimale de façon « evidence-based ». Il faut donc faire confiance au bon sens des médecins ou leur imposer des contraintes pour orienter leurs prescriptions. Il est évident que si le choix entre un sulfamide hypoglycémiant et une gliptine est libre, la majorité des médecins choisira le 2^e qui est d'utilisation plus simple et plus confortable, non seulement pour le patient, mais également pour le médecin. Prescrire un médicament (sulfamide hypoglycémiant ou insuline) susceptible d'induire des hypoglycémies allonge considérablement la consultation car nécessite de longues explications et alourdit la prise en charge.

Le coût des médicaments n'a pas été abordé car, c'est le rôle des autorités de santé publique de chaque pays de se positionner sur ce sujet en fonction de ses ressources. Le rapport entre le prix (nécessairement plus élevé) d'un nouveau médicament et sa plus value en terme d'efficacité et de sécurité est évidemment difficile à établir et nécessairement subjectif.

2.2.1.3. Conclusion du jury

Au cas où une monothérapie par metformine suffisamment dosée ne suffit pas à contrôler la glycémie, le médecin peut envisager d'entamer un traitement supplémentaire.

Plusieurs études internationales ont examiné des combinaisons de médicaments en association avec la metformine. Elles les ont comparées soit avec un placebo, soit avec d'autres associations médicamenteuses possibles. Les résultats de ces études sont loin d'être unanimes, notamment en raison de paramètres de recherche différents, voire de données ou d'analyses lacunaires.

Les recherches montrent qu'une bithérapie associant la metformine à des sulfamides hypoglycémiant, à la pioglitazone ou à des gliptines induit une baisse identique de l'HbA_{1c}. Ces données constituent toutefois un critère de jugement intermédiaire. Seuls les sulfamides hypoglycémiant ont un effet prouvé sur les critères de jugement forts, en particulier les événements cardiovasculaires. Plusieurs données sont également disponibles à propos de la pioglitazone et de ses effets sur des critères de jugement forts composites.

En raison de l'absence de critères de jugement forts et de données à long terme en rapport avec les molécules plus récentes, il existe des arguments insuffisants pour modifier l'approche classique (prendre de la metformine dans un premier temps et ensuite ajouter des sulfamides hypoglycémiant). Conformément au guide de pratique de l'ADA-EASD, il existe plusieurs options d'individualisation du traitement afin de tenir compte des multiples caractéristiques de chaque patient (GRADE C, Forte recommandation). Cette approche centrée sur le patient est encouragée par les constatations de non-adhérence thérapeutique chez les patients diabétiques. Une adhérence thérapeutique plus élevée augmenterait évidemment les chances de réussite dans la réalisation des objectifs fixés.

Les différents éléments qu'il faut prendre en considération lors de la personnalisation de la thérapie sont les suivants : âge, poids, fonction rénale, fonction cardiaque, risque d'hypoglycémie, effets secondaires gastro-intestinaux, suspicion d'incidence plus élevée du cancer du pancréas ou de la vessie.

Risque d'hypoglycémie :

La pioglitazone, les gliptines et les incrétinomimétiques occasionnent moins d'hypoglycémies que les sulfamides hypoglycémiant ou le répaglinide.

Influence sur le poids :

Beaucoup de patients diabétiques sont en surpoids. Une perte pondérale peut contribuer à maintenir la glycémie sous contrôle. Les incrétinomimétiques peuvent conduire à une perte de poids consé-

quente. En revanche, les autres molécules entraînent une prise de poids plus ou moins importante. C'est avec la pioglitazone que cette prise de poids est la plus prononcée. Au contraire, c'est avec les gliptines qu'elle est la moins forte.

Effets secondaires gastro-intestinaux :

Dans une certaine mesure, tous les antidiabétiques sont à l'origine de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée), à l'exception de l'insuline. Ces désagréments ont essentiellement lieu en début de traitement.

Suspicion de cancer :

Une certaine inquiétude subsiste par rapport aux gliptines et aux incrétinomimétiques quant à une suspicion non confirmée d'incidence plus élevée de cancer du pancréas et de pancréatite. Les recherches récentes sont toutefois rassurantes à ce sujet. Dans le cas de la pioglitazone, il existe une suspicion d'incidence accrue de cancer de la vessie.

Insuffisance rénale :

La plupart des médicaments antidiabétiques sont éliminés par voie rénale. Ils doivent donc être dosés proportionnellement à la fonction rénale. Ces recommandations ne s'appliquent pas au répaglinide, à la gliclazide, à la gliquidone, à la linagliptine et à la pioglitazone, qui subissent principalement une métabolisation hépatique.

Insuffisance cardiaque :

En cas d'insuffisance cardiaque, il est contre-indiqué de prendre de la pioglitazone.

Âge :

C'est l'âge qui détermine la valeur-cible d'HbA_{1c}. En conséquence, il convient de contrôler plus strictement la glycémie chez les jeunes patients par rapport aux patients plus âgés. Ce n'est pas l'âge du patient en lui-même qui induit le type de molécule à choisir. Il n'existe aucune contre-indication absolue ou relative à l'usage des différents médicaments en fonction de l'âge du patient. Il faut toutefois tenir compte des facteurs suivants : comorbidités, espérance de vie, fonction rénale, conséquences possibles d'une hypoglycémie, qualité de vie, etc.

Préférences du patient :

Contrairement aux autres antidiabétiques, qui peuvent être administrés par voie orale, l'exénatide et la liraglutide sont uniquement disponibles sous forme injectable. La préférence du patient en la matière détermine son adhérence thérapeutique.

Coût :

Le coût des nouveaux médicaments antidiabétiques est plus élevé que la metformine et les sulfamides hypoglycémifiants.

La littérature prouve qu'une trithérapie peut s'avérer utile en cas de contrôle insuffisant, en particulier l'association d'exénatide ou de liraglutide avec un traitement existant par metformine ou par sulfamides hypoglycémifiants. Ils assurent une diminution supplémentaire de l'HbA_{1c}. (GRADE A, Forte recommandation)

2.2.2. Quelles sont les indications d'associer une (des) insuline(s) et laquelle (lesquelles) initialement ?

2.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.2.2.1.1. Analogues insuliniques à longue durée d'action + metformine + sulfamide hypoglycémiant versus insuline NPH + metformine + sulfamide hypoglycémiant

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion.

2.2.2.1.2. Analogues insuliniques à longue durée d'action + traitement existant versus insuline NPH + traitement existant

2.2.2.1.2.1. Insuline glargine + traitement existant versus insuline NPH + traitement existant

Insuline glargine versus insuline NPH ajouté au traitement existant (Waugh 2010)

Une méta-analyse a comparé l'insuline glargine et l'insuline NPH, ajoutée à un traitement (oral) existant chez des diabétiques de type 2. Une étude avait été réalisée sur des patients qui prenaient déjà de l'insuline.

Le changement de l'HbA_{1c} n'a pas montré de différence significative entre les deux interventions. (GRADE A)

Une méta-analyse n'a pu être effectuée sur le changement du poids corporel. (GRADE: NA)

Le risque d'hypoglycémie sévère n'a pas montré de différence significative entre les deux interventions.

Le risque total d'hypoglycémie et le risque d'hypoglycémie symptomatique a été significativement inférieur dans le groupe insuline glargine (Risk ratio 0,89 (IC à 95% 0,83 à 0,96) et 0,80 (IC à 95% 0,68 à 0,93)).

Comparativement au groupe insuline NPH, les auteurs ont constaté un risque significativement inférieur d'hypoglycémie nocturne dans le groupe insuline glargine (Risk Ratio=0,54 (95% IC 0,43 – 0,69)).

L'enregistrement et la notification d'hypoglycémies symptomatiques ont été le plus souvent effectués par le patient et variaient d'une étude à l'autre. La méthode de mesure des hypoglycémies nocturnes n'était pas claire.

(GRADE B)

2.2.2.1.2.2. Insuline détémir + traitement existant versus insuline NPH + traitement existant

Aucune étude n'a répondu aux critères d'inclusion.

2.2.2.2. Avis de l'expert

La metformine fait l'objet d'un large consensus : quand elle est bien tolérée, et si on n'y voit aucune contre-indication, elle constitue le médicament de choix dans le traitement du diabète de type 2. Si on ne parvient pas à atteindre/maintenir la valeur d'HbA_{1c} avec une monothérapie par metformine, un second traitement oral peut être administré, comme de l'insuline ou un agoniste du récepteur du GLP-1. Les moyennes indiquent une réduction supplémentaire absolue de l'HbA_{1c} de $\pm 1\%$ (Bennett 2011b). L'effet peut être très différent selon les patients, et est généralement d'autant plus important que l'HbA_{1c} est élevée. L'insuline produit, bien entendu, un effet beaucoup plus important, parce qu'on peut en augmenter la dose et intensifier le schéma insulinaire si le besoin s'en fait sentir.

Il n'existe toutefois qu'une seule étude de qualité réalisée sur des patients dont le contrôle glycémique est insuffisant ($HbA_{1c} > 7\%$, 53 mmol/mol) en monothérapie par metformine : elle compare la prise d'insuline avec un second antidiabétique oral. Ainsi, on compare l'association de metformine et de sitagliptine à celle de metformine et de SC glargine 1 fois par jour (dosage sur la base de la glycémie à jeun) (Aschner 2012). Après 24 semaines, la valeur moyenne d' HbA_{1c} est passée de 8,5% à 6,8% (-1,7%) (69 à 51 mmol/mol) avec la glargine et à 7,4% (-1,1%) (57 mmol/mol) avec la sitagliptine. On a constaté un plus grand nombre d'hypoglycémies (4,2 par patient par an contre 0,5 par patient par an avec la sitagliptine) avec la glargine, de même qu'une prise de poids de 0,44 kg (par rapport à une baisse de poids de 1,08kg avec la sitagliptine, soit une différence de 1,5 kg). Comme dans la plupart des études, il n'existait aucune donnée concernant la qualité de vie, pas plus qu'on n'a demandé ses préférences au patient.

L'insuline constitue dès lors une bonne option comme seconde étape après la metformine, certainement quand l' HbA_{1c} reste relativement élevée (par exemple $\geq 9\%$, 75 mmol/mol) et que les chances d'obtenir un bon résultat avec un traitement oral sont donc limitées. Dans la pratique clinique, on remarque cependant que les patients sont très réticents à entamer une insulinothérapie. Plusieurs facteurs contribuent à rendre les patients frileux par rapport à cette thérapie : préoccupation à propos des inconvénients liés à l'injection et d'un sentiment de perte de liberté, hypoglycémie, prise de poids et association psychologique entre l'insulinothérapie et la détérioration de l'état de santé. La plupart du temps, l'insulinothérapie n'est donc proposée qu'en troisième lieu, dans le cas où l'association de deux antidiabétiques oraux a échoué. La plupart des guidelines scientifiques sont également favorables à cette approche.

Certaines études ont démontré un effet bénéfique de la trithérapie sans insuline, à savoir l'administration d'un troisième antidiabétique oral si la combinaison des deux premiers médicaments n'a pas donné de résultats suffisants (l'expert n'inclut pas ici l'usage des agonistes du récepteur du GLP-1) (Rosenstock 2006, Hermansen 2007). C'est toutefois l'insuline qui offre les résultats les plus puissants à ce stade. Il est préférable d'éviter une trithérapie sans insuline lorsque l'hyperglycémie est à ce point importante qu'elle rend improbable un effet suffisant de l'adjonction d'un troisième antidiabétique oral (par exemple, en cas d' $HbA_{1c} \geq 9,5\%$, 80 mmol/mol) (Rosenstock 2006). Lorsqu'on tente une trithérapie sans insuline, le patient doit toujours être surveillé de près et il ne faut pas hésiter à passer à l'insuline si les effets sont insuffisants. En effet, il faut éviter à tout prix que le patient conserve une glycémie élevée trop longtemps.

2.2.2.2.1. Quel schéma de départ adopter ?

Les patients atteints de diabète de type 2 conservant habituellement une certaine sécrétion insulinaire endogène, les stratégies insuliniques complexes et intensives qui sont mises en place lors du diabète de type 1 ne sont donc pas nécessaires ici, certainement lorsque l'on poursuit partiellement ou entièrement le traitement par antidiabétiques oraux.

Un débat est en cours quant à savoir quel schéma insulinaire est le plus efficace afin d'améliorer le contrôle glycémique et de prévenir les complications. L'administration d'insuline à action lente (aussi appelée « insuline basale ») améliorera principalement la glycémie à jeun, tandis que l'insuline à action rapide prise avant les repas (aussi appelée « insuline prandiale ») permettra de réduire les excursions glycémiques postprandiales. Les patients qui ont à la fois besoin d'insuline prandiale et basale peuvent se les injecter séparément ou s'injecter un produit prémélangé (appelé « insuline biphasique »).

Plusieurs essais randomisés ont étudié la question du meilleur schéma de départ. Ces diverses études montrent que chacun d'entre eux comporte des avantages et des inconvénients (Lasserson 2009). Ils sont parfaitement illustrés dans l'étude Treat to Target in Type 2 Diabetes (4-T) (Holman 2009). Au cours de cet essai d'une durée de trois ans, 708 patients atteints de diabète de type 2 avec une valeur d' $HbA_{1c} \geq 7\%$, 53 mmol/mol sous metformine et une sulfonylurée ont été randomisés entre de

l'insuline basale (detemir, 1 ou 2 fois par jour), de l'insuline biphasique prémélangée (l'aspart jouant le rôle d'insuline rapide, 2 fois par jour) et de l'insuline prandiale (aspart, 3 fois par jour). En moyenne, aucune différence d'HbA_{1c} médiane n'a été constatée au cours des 3 années entre les trois groupes (respectivement 6,9 ; 7,1 ; 6,8% (52, 54 et 51 mmol/mol)). Le protocole autorisait l'administration d'un second type d'insuline à partir de la 2^e année afin d'atteindre les objectifs glycémiqes. Cette seconde insuline s'était révélée nécessaire chez environ ¾ des patients, le plus souvent ceux du groupe basal (respectivement chez 82, 68 et 74% des patients). Les patients dans le groupe basal atteignent plus lentement les objectifs HbA_{1c} par rapport aux autres patients, mais leur prise de poids est limitée (respectivement 3,6 ; 5,7 ; 6,4 kg) et ils souffrent de beaucoup moins d'hypoglycémies (quelques épisodes par patient par an, respectivement 1,7 ; 3,0 ; 5,7). Chaque schéma peut faire l'objet de remarques, mais le schéma basal simple n'est certainement pas mauvais.

Nous ne connaissons pas le schéma insulinique qui permet le mieux d'éviter les complications à long terme. Dans l'essai HEART2D, des critères de jugement cardiovasculaires forts ont été comparés auprès de 1.115 patients souffrant de diabète de type 2 après un infarctus du myocarde aigu (Raz 2009). Ils ont été randomisés entre de l'insuline prandiale (lispro, 3 fois par jour) et de l'insuline basale (NPH 2 fois par jour ou glargine 1 fois par jour). Après 2,7 ans de suivi, l'étude n'a révélé aucune différence d'HbA_{1c} entre le groupe prandial et basal (7,7 contre 7,8% (61 contre 62 mmol/mol)), pas plus qu'une différence au niveau du délai s'écoulant jusqu'à un critère de jugement cardiovasculaire ultérieur (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour un syndrome coronarien aigu). À ce jour, il n'existe aucune étude portant sur les critères de jugement microvasculaires.

2.2.2.2. Dans la pratique

Il n'existe pas de preuve concluante démontrant la supériorité d'un schéma insulinique par rapport à un autre en début de traitement. Par conséquent, et sur la base de raisons pragmatiques, on opte généralement pour un schéma insulinique unique avec une injection d'insuline basale, en supplément aux antidiabétiques oraux. Cette méthode permet de garder la glycémie à jeun sous contrôle (« fix fasting first ») de manière à ce que les antidiabétiques oraux puissent agir correctement pendant la journée. Quand il est correctement mis en place, ce schéma donne de bons résultats et offre plusieurs avantages pratiques. Il est confortable pour le patient, qui ne doit pratiquer qu'une seule injection à distance des repas (donc à des moments où son intimité est respectée) et n'implique qu'un auto-contrôle glycémique. Les patients qui ne sont pas capables de mettre ce traitement en œuvre tout de suite peuvent facilement avoir accès à une infirmière à domicile. On peut imaginer qu'il sera plus facile de convaincre un patient d'accepter un schéma insulinique simple de ce type qu'un autre schéma plus complexe.. Ce régime insulinique peut facilement être instauré en première ligne. Le médecin traitant ne devra pas partir de zéro, mais il pourra s'appuyer sur les thérapies existantes par antidiabétiques oraux. Le schéma de dosage est simple. Ainsi, on commence avec 0,1 U d'insuline basale par kg de poids corporel et on décide, par exemple, de se baser sur 3 mesures de glycémie à jeun hebdomadaires afin d'adapter la dose chaque semaine, et de la faire passer de 2 à 4 U (pour autant qu'aucune hypoglycémie nocturne n'ait eu lieu) pour atteindre une valeur à jeun satisfaisante. A ce propos, il ne faut pas oublier que des doses très importantes d'insuline sont parfois nécessaires chez les patients présentant une insulino-résistance marquée.

Ce schéma, qui n'inclut pas d'injection d'insuline à action rapide avant les repas, induit généralement une valeur glycémique postprandiale trop élevée. C'est pourquoi il est important de parvenir à une bonne valeur d'HbA_{1c} et de maintenir la glycémie à jeun à un niveau suffisamment bas, en d'autres termes, en augmentant suffisamment la dose d'insuline basale. Afin de maintenir la valeur d'HbA_{1c} sous 7,5%, 58 mmol/mol, il est nécessaire de viser une glycémie à jeun qui soit inférieure à 125 mg/dL. Pour une valeur d'HbA_{1c} inférieure à 7,0%, 53 mmol/mol, la glycémie à jeun ne doit pas dépasser 100 mg/dL (Yki-Järvinen 1999). Pour atteindre ces objectifs, le risque d'hypoglycémie noc-

turne augmente évidemment de manière significative. Dans la pratique, l'augmentation de la dose d'insuline ne se passe souvent pas bien (en dehors des études cliniques) par crainte d'hypoglycémie nocturne.

Pour que le démarrage de cette insulinothérapie se passe sans heurt, il est évident que le patient et/ou ses proches doivent recevoir une formation adaptée. A ce propos, il est essentiel de fournir une information à propos de l'autocontrôle de la glycémie de la technique d'injection d'insuline, de la conservation de l'insuline, de la reconnaissance/de la prévention/du traitement de l'hypoglycémie et de l'attitude à adopter en cas de maladie. Le patient doit être informé de l'adaptation de la dose et doit intégrer l'insulinothérapie à sa vie quotidienne. Il est recommandé de faire appel à un éducateur en diabétologie. Le trajet de soins pour le diabète constitue également une excellente possibilité.

2.2.2.2.3. Quelle insuline à action lente ?

La plupart du temps, dans ce schéma insulinique basal, on utilise de l'insuline NPH au coucher. Le moment de l'injection dépend évidemment du profil glycémique du patient (certains d'entre eux ont plutôt besoin d'une injection dans la matinée). L'insuline NPH ne possède pas de profil d'action égal, se mélange difficilement et présente, même en cas de bon mélange, de fortes variations dans sa rapidité d'absorption (Jehle 1999). L'insuline doit être soigneusement mélangée dans la seringue ou dans le stylo, en secouant au moins 10 fois (les préparations d'insuline basale NPH Insuman® contiennent des petites billes qui facilitent le mélange). Compte tenu des variations d'assimilation, l'insuline NPH n'est presque plus utilisée pour traiter les diabétiques de type 1, qui ne sécrètent plus d'insuline endogène. Chez les patients atteints de diabète de type 2, la sécrétion d'insuline endogène peut encore absorber les variations d'action de l'insuline NPH, dans une certaine mesure.

La glargine et le detemir constituent une alternative à l'insuline analogue lente (Waugh 2010, Gale 2012). Elles possèdent un profil d'action égal, elles ne doivent pas être mélangées et leur assimilation dans le sang est plus facilement prévisible, ce qui implique qu'elles occasionnent moins d'hypoglycémies nocturnes. Avec le detemir, il est possible de prendre moins de poids. La glargine présente un atout supplémentaire : elle peut être injectée à n'importe quel moment. Elle est donc d'autant plus facile à administrer pour un membre de la famille ou par une infirmière à domicile. Ces deux insulines sont plus chères que la NPH. En général, une dose légèrement plus élevée de detemir est nécessaire. L'usage de la glargine suscite encore des inquiétudes par rapport au risque accru de cancer qu'elle induit. La glargine présente une affinité plus élevée que l'insuline humaine pour le récepteur IGF-1, un élément qui peut contribuer au risque de cancer. L'insuline glargine est un médicament qui n'aboutit pratiquement pas dans le sang circulant. Les métabolites circulants actifs possèdent une affinité beaucoup plus basse que la glargine pour le récepteur IGF-1, inférieure encore à celle de l'insuline humaine (Gale 2012). La récente étude Origin, qui a traité plus de 6.000 patients pendant 6 ans à l'insuline glargine, s'avère rassurante (ORIGIN Trial Investigators 2012).

2.2.2.2.4. Et ensuite ?

Lorsqu'un schéma simple combinant une injection avec des antidiabétiques oraux se révèle insuffisant pour contrôler l'HbA_{1c}, il doit être converti en schéma insulinique complexe, et inclure des injections d'insuline prandiale pour compléter le traitement. Cette évolution peut être effectuée de deux manières : soit en passant à des mélanges d'insulines biphasiques, soit en adoptant un système basal/bolus. Un système basal/bolus offre davantage de souplesse et permet de prescrire plus facilement des doses élevées d'insuline aux patients particulièrement insulino-résistants. Les mélanges d'insulines biphasiques offrent moins de souplesse, mais limitent le nombre d'injections. Il est crucial d'agir au cas par cas, en tenant compte des possibilités et des désirs du patient.

2.2.2.2.5. Qu'en est-il des antidiabétiques oraux ?

Le schéma d'insuline basale vise à administrer de la metformine et des sécrétagogues de l'insuline afin de contrôler la glycémie tout au long de la journée. La metformine occasionne des prises de poids moins importantes (Hemmingsen 2012). Dès l'instant où le patient commence à prendre de l'insuline prandiale, il est logique d'arrêter les sécrétagogues de l'insuline. Il vaut mieux arrêter les TZD quand le patient commence à prendre de l'insuline, pour éviter la rétention d'eau et une prise de poids excessive. Chez de rares patients présentant une insulino-résistance très élevée, les TZD peuvent s'avérer utiles pour réduire les énormes besoins en insuline et garder la glycémie sous contrôle (en Belgique, les traitements de ce type ne sont pas remboursés) (Strowig 2005). Des données préliminaires suggèrent que la combinaison d'insuline avec de nouveaux traitements à effet « incrétine » peut s'avérer efficace dans certains cas (Vilsboll 2010). Le coût de ces régimes combinés devra toutefois être examiné avec la plus grande attention.

2.2.2.3. Conclusion du jury

Plusieurs indications plaident en faveur de l'injection d'insuline : insuffisance rénale sévère, contrôle glycémique insuffisant avec les antidiabétiques oraux (certainement si l'HbA_{1c} ≥ 9%, 75 mmol/mol), dosage plus flexible et programme d'injection flexible (par exemple : population active, voyageurs, sportifs...).

Le passage à l'insuline dépend aussi du patient (et de sa volonté).

L'insuline peut être administrée comme traitement additionnel à la metformine, ou bien faire partie d'une trithérapie combinant la metformine et les sulfamides, mais il existe actuellement d'autres alternatives à cette solution. (GRADE A, Forte recommandation)

Le passage à l'insuline a lieu soit avec une insuline à action lente, soit avec une intermédiaire (insuline NPH) soit avec une insuline à action prolongée (insuline glargine). Il n'existe aucune différence d'efficacité entre ces diverses alternatives. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'efficacité de l'insuline detemir. (GRADE A, Forte recommandation)

La mise en balance de l'insuline NPH et de l'insuline glargine est fonction des propriétés pharmacologiques, du coût du produit et des facteurs liés au patient.

L'insuline NPH ne possède pas de profil d'action égal, est difficile à mélanger et présente une résorption changeante. La glargine possède un profil d'action plus égal, ne doit pas être mélangée et occasionne moins d'hypoglycémies nocturnes, mais elle est plus chère que l'insuline NPH. L'usage de la glargine suscite encore des inquiétudes par rapport au risque accru de cancer qu'elle pourrait induire (non prouvé). La récente étude Origin, qui a traité plus de 6.000 patients pendant 6 ans à l'insuline glargine, s'avère rassurante.

Le schéma de départ reste simple : on commence par une injection d'insuline basale, en plus du traitement par antidiabétiques oraux. La dose de départ habituelle est de 0,1 E d'insuline basale/kg du poids corporel total. L'injection aura de préférence lieu le soir, afin de maintenir la glycémie nocturne à jeun à un niveau suffisamment bas. (GRADE C, Forte recommandation)

3. Prise en charge du prédiabète

3.1. Prédiabète: quels sont les critères de définition et quelles sont les conséquences à long échéance en termes de survenue de diabète et de morbidité cardiovasculaire ?

3.1.1. Définition du prédiabète

Il n'existe aucune définition unanime du prédiabète. Les différentes études citées se basent toutes sur leur définition propre.

3.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

3.1.1.1.1. American Diabetes Association 2012

(Grade E = Consensus d'experts ou expérience clinique)

OGTT ou HGPO 2 heures après 75 g	140mg/dL à 199 mg/dL
FG	100-125mg/dL
HbA _{1c}	5,7 (39 mmol/mol) à 6,4% (46 mmol/mol)

3.1.1.1.2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008

(Grade non mentionné)

OGTT ou HGPO 2 heures après 75 g	140-200 mg/dL
FG	110-125 mg/dL (OMS et FID)
HbA _{1c}	Non envisagé

3.1.1.1.3. NICE = The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012

(Grade non mentionné)

On entend par prédiabète une augmentation du taux de glucose dans le sang, sans toutefois atteindre le niveau du diabète. Il est également connu sous le nom de « hyperglycémie non diabétique » ou « intolérance au glucose ».

Le guide de pratique n'emploie pas le terme « prédiabète ».

Après une évaluation des risques à l'aide d'un outil d'évaluation validé ou d'un test sanguin (si nécessaire), les patients sont répartis en trois groupes : risque modéré, risque élevé et possibilité de diabète de type 2.

Risque modéré	FG < 99 mg/dL ou HbA _{1c} < 6 %, 42 mmol/mol
Risque élevé	FG 99 – 125 mg/dL ou HbA _{1c} 6 – 6,4 %, 42 – 46 mmol/mol
Possibilité de diabète de type 2	FG ≥126 mg/dL ou HbA _{1c} ≥6,5%, 48 mmol/mol

3.1.1.2. Synthèse du groupe bibliographique

Valeurs sanguines en cas de prédiabète :

FG	ADA 2012	100 – 125 mg/dL
	OMS/ FID / OSTEBA	110 – 125 mg/dL
OGTT ou HGPO (2 h < 75 g)		144 – 199 mg/dL
HbA _{1c}		5,7 – 6,4 %, 39 – 46 mmol/mol

3.1.1.3. Avis de l'expert

Avant d'évaluer la question de la méthode propre à diagnostiquer le prédiabète, il est nécessaire d'envisager le point d'ordre philosophique suivant : le terme « diagnostic » est-il approprié dans ce cas-ci ? (Shaw 2011). Le vocable « diagnostic » est normalement spécifiquement réservé à la catégorisation ou à l'identification des individus atteints d'une maladie distincte. Le prédiabète est toutefois considéré comme un état de risque, et non comme une maladie à part entière. Le terme « diagnostic » est donc, d'une certaine manière, inapproprié. Le diagnostic d'une maladie nécessite des tests supplémentaires pour le confirmer, mais cette recommandation ne s'applique pas aux évaluations du risque.

Le diabète de type 2 est précédé d'une longue période asymptomatique, appelée « prédiabète » et caractérisée par une hyperglycémie modérée, une insulino-résistance et une diminution précoce de l'insulino-sécrétion (Tabak 2012, Aroda 2008, Buysschaert 2011). Les définitions les plus courantes du prédiabète sont l'intolérance au glucose (IGT) et une anomalie de la glycémie à jeun (IFG).

Définir le point de référence pour IFG à 100 mg/dL ou à 110 mg/dL présente à la fois des avantages et des inconvénients.

Définition de l'IFG : 100 ou 110 mg/dL

La valeur-seuil originale (110 mg/dL) émane de la Paris Prospective Study, lorsque le cut-off du diabète était de 140 mg/dl à jeun (par opposition à la valeur actuelle de 126 mg/dl). Cette étude voulait comparer IFG et IGT en matière de détection du diabète.

Pro 100 mg/dL:

- risque plus élevé de diabète : les meilleures sensibilité et spécificité ont été évaluées en matière de prédiction du diabète
- risque de rétinopathie (en forme de J)
- ne dépend pas du risque de complications macrovasculaires (continu)

Contre 100 mg/dL:

– Augmentation (x5) de la prévalence de l'IFG

Avantages et désavantages des différents tests en laboratoire :

Les avantages et les désavantages d'un dépistage du diabète sont repris dans le Tableau 16 (Sacks 2011). Le recours au dosage de l'HbA_{1c} semble intéressant, et l'expert le recommande comme procédure de dépistage dans les groupes à risque élevé, en tant qu'alternative à la FG. Pour un praticien, il est actuellement peu commode d'effectuer un OGTT au quotidien.

Tableau 16 : Avantages et désavantages des tests de dépistage du diabète

Méthode de dépistage	Avantages	Désavantages
Glycémie à jeun (FG)	Longue expérience, large disponibilité, faible coût	Nécessite d'être à jeun, ne reflète la glycémie qu'au moment précis du prélèvement, variabilité biologique importante, influence potentielle des maladies aiguës, instabilité des échantillons en éprouvette, pas de normalisation à l'échelle mondiale
Test de tolérance orale au glucose (OGTT)	Test le plus précis, marqueur le plus précoce du dérèglement du glucose	Nécessite d'être à jeun, variabilité biologique importante, reproductibilité médiocre de jour en jour, faible association des résultats avec les complications au fil du temps, instabilité des échantillons en éprouvette, nécessite plus de temps, incommode, coût plus élevé, manque de normalisation à l'échelle mondiale des mesures de la glycémie plasmatique
Hémoglobine glyquée (HbA _{1c})	Ne nécessite pas d'être à jeun, variabilité biologique faible, marqueur d'une glycémie à long terme, stable durant les maladies aiguës, stabilité des échantillons en éprouvette, normalisation à l'échelle mondiale, association étroite entre les résultats et les complications	Manque de fiabilité chez les patients souffrant d'hémoglobinopathies (par exemple la drépanocytose ou la thalassémie, habituellement avec des valeurs réduites), manque de fiabilité dans certaines anémies avec un taux de renouvellement des globules rouges élevé (comme les anémies hémolytiques, habituellement avec des valeurs réduites) ou faible (par exemple, en cas de carence en fer, habituellement avec des niveaux élevés), manque de fiabilité après une transfusion récente (dans les 2 à 3 mois précédents), résultats faussement bas dans les cas de maladie rénale avancée (stade 4 ou 5), différences ethniques et raciales (les résultats sont légèrement supérieurs chez les personnes à la peau noire), possibilité d'un écart de glycation (glycation différentielle entre les personnes en réponse à l'exposition ambiante au glucose), coût plus élevé, manque de disponibilité à l'échelle mondiale

3.1.1.4. Conclusion du jury

On parle de prédiabète lorsqu'on constate un IFG, un IGT ou une HbA_{1c} élevée dans des proportions telles qu'elles induisent un risque accru d'apparition du diabète, et un risque cardiovasculaire plus important que chez les personnes ne présentant aucune élévation de la glycémie.

Le diagnostic de prédiabète n'est pas absolu. Plusieurs valeurs sont proposées pour fixer la limite inférieure du prédiabète (voir tableau). Selon que l'on pose le diagnostic sur la base de l'IFG, de l'IGT ou de l'HbA_{1c} élevée, un groupe chevauchant mais non identique de patients est considéré comme étant prédiabétique. Les valeurs limites proposées sont les suivantes :

Glycémie à jeun (FG)	ADA 2012	100 – 125 mg/dL
	OMS / FID / OSTEBA	110 – 125 mg/dL
OGTT (2 h < 75 g)		144 – 199 mg/dL
HbA _{1c}		5,7 – 6,4 %, 39 – 46 mmol/mol

Il est évident qu'au sein de l'intervalle spécifié, le risque augmente au fur et à mesure qu'on se rapproche des valeurs diabétiques.

Il semble également évident que l'abaissement de la valeur limite induise une hausse de la sensibilité tout en augmentant le nombre de personnes diagnostiquées avec un prédiabète. C'est aussi la raison

pour laquelle l'OMS tient à conserver la précédente valeur limite de 110 mg/dL : baisser la valeur à 100 mg/dL multiplierait par deux ou par trois le nombre de prédiabètes. (Borch-Johnsen 2004)

Les avantages et les inconvénients des différentes méthodes employées pour diagnostiquer un pré-diabète sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 16 : Avantages et désavantages des tests de dépistage du diabète

Méthode de dépistage	Avantages	Désavantages
Glycémie à jeun (FG)	Longue expérience, large disponibilité, faible coût	Nécessite d'être à jeun, ne reflète la glycémie qu'au moment précis du prélèvement, variabilité biologique importante, influence potentielle des maladies aiguës, instabilité des échantillons en éprouvette, pas de normalisation à l'échelle mondiale
Test de tolérance orale au glucose (OGTT)	Test le plus précis, marqueur le plus précoce du dérèglement du glucose	Nécessite d'être à jeun, variabilité biologique importante, reproductibilité médiocre de jour en jour, faible association des résultats avec les complications au fil du temps, instabilité des échantillons en éprouvette, nécessite plus de temps, incommode, coût plus élevé, manque de normalisation à l'échelle mondiale des mesures de la glycémie plasmatique
Hémoglobine glyquée (HbA _{1c})	Ne nécessite pas d'être à jeun, variabilité biologique faible, marqueur d'une glycémie à long terme, stable durant les maladies aiguës, stabilité des échantillons en éprouvette, normalisation à l'échelle mondiale, association étroite entre les résultats et les complications	Manque de fiabilité chez les patients souffrant d'hémoglobinopathies (par exemple la drépanocytose ou la thalassémie, habituellement avec des valeurs réduites), manque de fiabilité dans certaines anémies avec un taux de renouvellement des globules rouges élevé (comme les anémies hémolytiques, habituellement avec des valeurs réduites) ou faible (par exemple, en cas de carence en fer, habituellement avec des niveaux élevés), manque de fiabilité après une transfusion récente (dans les 2 à 3 mois précédents), résultats faussement bas dans les cas de maladie rénale avancée (stade 4 ou 5), différences ethniques et raciales (les résultats sont légèrement supérieurs chez les personnes à la peau noire), possibilité d'un écart de glycation (glycation différentielle entre les personnes en réponse à l'exposition ambiante au glucose), coût plus élevé, manque de disponibilité à l'échelle mondiale

3.1.2. Conséquences du prédiabète sur le long terme s'agissant de l'évolution vers un diabète et de la comorbidité cardiovasculaire

3.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Dans son introduction, le groupe bibliographique met en garde contre le prédiabète :

La question que nous devons nous poser est la suivante : que pouvons-nous faire pour réduire le risque cardiovasculaire (accru) chez ces patients ?

Aucune étude n'a examiné des critères de jugement forts comme critère de jugement primaire. Seule l'étude ORIGIN a inclus une petite sous-population de patients pré-diabétiques mais on ne peut tirer aucune conclusion du point de vue de critères forts pour cette sous-population.

3.1.2.1.1. À propos d'une évolution vers un diabète de type 2

Les études menées au sein de populations pré-diabétiques ont été conçues pour évaluer la prévention du diabète de type 2 ou le ralentissement du développement de celui-ci comme critère de jugement primaire. Cependant, la vraie question est la suivante : le diabète est-il réellement évité (« disease-modifying ») ou le diabète n'est-il pas « visible » en raison de l'utilisation des antidiabétiques ?

La définition du diabète est une convention. Cette définition change au fil des années. Si la communauté scientifique accepte que le diabète est uniquement défini par des critères purement « glycémiqes », alors un critère de jugement qui utilise cette définition stricte « d'éviction du diabète de type 2 » est correcte en soi. Cependant, ceci ne concerne aucun événement clinique.

Il n'existe aucune mention d'études qui auraient spécifiquement décrit les conséquences à long terme du prédiabète sur l'évolution vers un diabète.

Les groupes-témoins enrôlés dans les études portant sur les interventions dans les cas de prédiabète peuvent donner un aperçu des risques que comporte un prédiabète non traité dans le cadre d'une évolution vers un diabète de type 2.

3.1.2.1.2. À propos des risques cardiovasculaires

Il n'existe aucune mention d'études qui auraient spécifiquement décrit les conséquences à long terme du prédiabète sur la comorbidité cardiovasculaire.

Les groupes-témoins enrôlés dans les études portant sur les interventions dans les cas de prédiabète peuvent donner un aperçu des risques (accrus) que comporte un prédiabète non traité en matière de maladies cardiovasculaires. Les seuls chiffres avancés sont ceux de l'étude Pioglitazone 30-45 mg/jour versus placebo (Ramachandran 2009, DeFronzo 2011a), dans le cas de deux groupes de patients présentant des maladies cardiovasculaires très spécifiques.

ÉTUDE	Évolution vers un diabète dans le groupe-témoin	Événement cardiovasculaire
Diabetes Prevention Program Research Group 2002/2009	28,9% après 3 ans	
Ramachandran 2009 (Pioglitazone 30-45mg/jour versus placebo)	31,6% (2,6 ans en moyenne)	Pioglitazone : 1 % Placebo : 0,5 % non testé statistiquement
DeFronzo 2011a (Pioglitazone 30-45mg/jour versus placebo)	7,6% par an	Pioglitazone 8,6 % Placebo 7,7 % P = 0,8

3.1.2.2. Avis de l'expert

3.1.2.2.1. Risque d'évolution vers un diabète de type 2

3.1.2.2.1.1. Sur base de l'IFG ou de l'IGT

Prediabète et risque d'apparition d'un DM

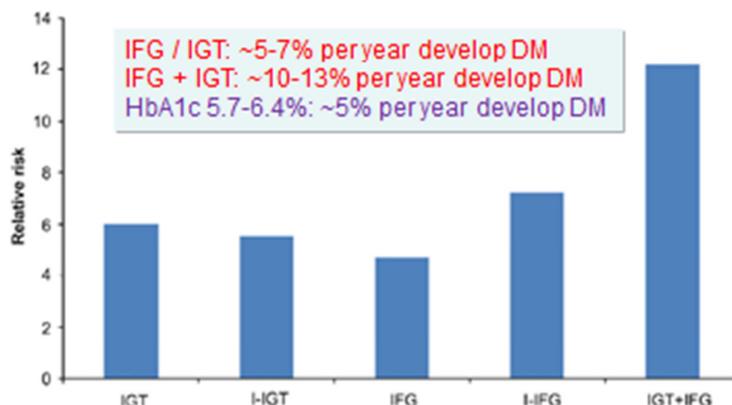


Fig. 1. Relative risk of developing diabetes in different categories of prediabetes. Reference group is those with normal glucose tolerance (defined in each study). I-IGT, isolated IGT; I-IFG, isolated IFG; IGT + IFG, combined IFG and IGT. (Data from Santaguida PL, Ballion C, Hunt D, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2005;128:1-11.)

Shaw J, Mec Clin N Am 2011

Il est important de garder à l'esprit qu'il n'existe qu'un chevauchement limité entre les catégories IGT et IFG. En effet, environ 25 à 50% seulement des individus identifiés comme atteints de l'une le sont aussi de l'autre.

3.1.2.2.1.2. Sur base de l'HbA_{1c}

Les individus dont la HbA_{1c} est comprise entre 5,7 et 6,4% (39 et 46 mmol/mol) ont une incidence annuelle de diabète avoisinant les 5% par an. (International Expert Committee 2009, Droumaguet 2006). Logiquement, le risque augmente davantage à mesure que l'hémoglobine glyquée approche d'un taux de 6,5%, avec un risque relatif comparatif supérieur à 10 (et une incidence annualisée se situant autour de 5 à 10% par an) (Zhang 2010). Le risque de diabète à n'importe quel niveau d'hémoglobine glyquée donné augmente en présence d'autres facteurs de risque (par exemple l'obésité ou des antécédents familiaux de diabète).

Selvin 2010		
Taux de HbA _{1c}	Incidence cumulative sur 15 ans de diabète diagnostiqué	Rapport des risques (hazard ratio) entre le diabète nouvellement diagnostiqué et les issues cardiovasculaires (attaque et maladie coronarienne)
< 5% (31 mmol/mol)	6 %	0,53
5 à < 5,5% (31- < 37 mmol/mol)	12%	1,00 (référence)
5,5 à < 6% (37- < 42 mmol/mol)	21%	1,86

6 à < 6,5% (37- < 48 mmol/mol)	44%	4,48
> ou égal à 6,5% (> ou égal à 48 mmol/mol)	79%	16,47

3.1.2.2.2. Risque de complications microvasculaires

Au cours des dernières décennies, les valeurs glycémiques pour diagnostiquer un diabète ont été réévaluées. Désormais, pour déterminer une valeur-seuil de diabète, on prend en compte la glycémie à partir de laquelle des complications microvasculaires typiques du diabète commencent à apparaître. On a toutefois remarqué que les niveaux de glucose existaient sur un continuum et que les rétinopathies, néphropathies et neuropathies diabétiques apparaissent également avec une glycémie inférieure chez les individus atteints de prédiabète ou même présentant une normoglycémie. Même si ces changements microvasculaires sont minimes, ils sont cliniquement significatifs dans certains cas et peuvent amener à une meilleure compréhension des mécanismes et de l'histoire naturelle de la vasculopathie diabétique. Les complications microvasculaires présentes dans les cas de prédiabète ont généralement été attribuées uniquement à l'hyperglycémie. Des preuves récentes ont toutefois mis en évidence un rôle pathogène potentiel d'autres facteurs métaboliques, comme l'obésité, la dislipidémie et l'hypertension (Milman 2011).

3.1.2.2.2.1. Rétinopathie

La prévalence de la rétinopathie diabétique typiquement précoce est de 8% chez les populations atteintes de prédiabète, avec des taux plus importants observés en cas d'hyperglycémie grave (association d'IFG et d'IGT)(Wong 2005, Diabetes Prevention Program Research Group 2007, Rajala 1998, Gabir 2000). Dans les Programmes de Prévention du Diabète (DPP - Diabetes Prevention Program), 7,9% des participants présentaient des résultats correspondant à une rétinopathie diabétique, tandis que 12,6% des patients atteints de diabète montraient des preuves de rétinopathie diabétique tôt dans la phase de conversion au diabète. (Diabetes Prevention Program Research Group 2007).

La signification clinique de la rétinopathie prédiabétique est toutefois incertaine, parce qu'elle est décrite dans la plupart des études comme étant minime, souvent un simple microanévrisme ou une hémorragie pouvant se résorber au cours du suivi (Cugati 2006). Il existe une confusion entre les études sur la rétinopathie chez les sujets atteints de prédiabète et celles traitant de l'association d'une rétinopathie avec de l'hypertension et une obésité (Van Leiden 2003, Wong 2004a). La rétinopathie hypertensive a beaucoup de caractéristiques en commun avec la rétinopathie diabétique, ce qui les rend parfois difficiles à distinguer (Wong 2004b). Il existe peu de preuves permettant de déterminer si d'autres facteurs non glycémiques (par exemple, une dyslipidémie) interviennent de manière significative dans la rétinopathie prédiabétique.

3.1.2.2.2.2. Néphropathie

L'intolérance au glucose est associée à de l'albuminurie et à un dysfonctionnement rénal. Les données du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) entre 1999 et 2006 révèlent que la prévalence de la micro- et de la macroalbuminurie augmente lorsque la glycémie s'élève – à savoir, d'une normoglycémie (6% de prévalence de la microalbuminurie et 0,6% de la macroalbuminuries, on passe à une IFG (10% et 1,1%), à un diabète non diagnostiqué (29% et 3,3%), ou à un diabète diagnostiqué (29% et 7,7%)(Platinga 2010). Il semble exister un effet de seuil pour ce phénomène, avec un doublement de la prévalence de l'albuminurie (jusqu'à 20%) à un niveau d'HbA1c de 6,1%, 43 mmol/mol (Tapp 2006). Les individus sujets à la microalbuminurie et atteints d'IGT ou d'IFG ont un eGFR nettement plus élevé par rapport à ceux présentant une tolérance au glucose normale, ce qui suggère que l'hyperfiltration normalement associée aux néphropathies diabétiques précoces existe déjà en phase prédiabétique (Jia 2009). L'albuminurie est également un

indicateur d'événements cardiovasculaires et d'une mortalité cardiovasculaire, même en l'absence d'une évolution vers une néphropathie clinique (Gerstein 2001, Hemmalgarn 2010).

D'autres données concernant l'élévation de l'albuminurie et du taux de filtration glomérulaire appuient l'idée qu'il pourrait exister des changements néphropatiques en phase de prédiabète, avant l'apparition du diabète (Gabor 2000, Melsom 2011). Des études longitudinales suggèrent que le prédiabète constitue un facteur de risque pour l'apparition des maladies rénales chroniques. Il est toutefois difficile de déterminer si cette association prospective découle des effets du prédiabète en lui-même, de l'incidence accrue du diabète, ou à des causes communes contribuant à la fois à l'hyperglycémie et aux pathologies rénales (Fox 2005). Chez les individus atteints de prédiabète, les facteurs de risque non glycémiques peuvent contribuer à l'apparition de maladies rénales. Des études menées sur divers groupes ethniques ont documenté des associations indépendantes d'albuminurie avec des cas d'obésité, d'hypertension et de dyslipidémie (Atkins 2004, Wahba 2007).

3.1.2.2.3. Neuropathie

	Prédiabétique IGT	Prédiabétique IFG	Tolérance au glucose normale
Neuropathies périphériques et autonomes	13%	11,3%	7,4%

Il est établi que la neuropathie périphérique et la neuropathie autonome sont liées au prédiabète. Leur prévalence semble en effet être plus élevée dans les cas de prédiabète (13% et 11,3% en cas d'IGT et d'IFG, respectivement) par rapport aux sujets du même âge présentant une tolérance au glucose normale (7,4%) (Ziegler 2008). La prévalence exacte est toutefois difficile à estimer, notamment parce que les neuropathies diabétiques ne se distinguent pas des neuropathies liées à d'autres causes ni par leurs symptômes ni par leurs résultats d'examens.

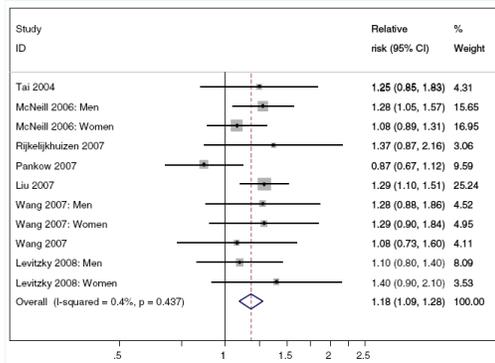
Les neuropathies apparaissant dans les cas de prédiabète affectent généralement les petits axones non myélinisés ou les axones légèrement myélinisés, chargés de transmettre les sensations de douleur et les signaux nerveux (Singleton 2007). D'après les patients souffrant de prédiabète, les symptômes les plus communs d'une neuropathie périphérique sont des troubles sensitifs. Ils ne diffèrent pas des symptômes associés aux neuropathies diabétiques typiques (Singleton 2001). Les neuropathies associées à l'IGT sont toutefois moins graves que celles liées au diabète, comme le prouvent la densité fibreuse des nerfs cutanés, l'amplitude des nerfs et la vitesse de conduction nerveuse (Sumner 2003). Il a également été démontré que les manifestations de neuropathie autonome étaient liées au prédiabète, la plupart étant attribuées à une dysautonomie vagale (Panzer 2002, Putz 2009). Les sujets d'âge moyen souffrant d'IFG présentent un taux de récupération cardiaque moins élevé après une épreuve à l'effort, un marqueur d'activité parasympathique réduite, contrairement aux sujets du même âge présentant une tolérance au glucose normale. En outre, dans cette étude, une récupération anormale du rythme cardiaque est venue s'ajouter à l'IFG pour la prédiction de la mortalité (Panzer 2002). D'autres manifestations de dysfonctionnement autonomes ont été identifiées en cas d'IGT : diminution de la variation de la fréquence cardiaque et troubles de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en cas de changement de posture (Putz 2009). Le tour de taille, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle et l'âge sont autant de facteurs de risque pour la polyneuropathie chez les sujets prédiabétiques (Ziegler 2008, Vincent 2009, Barr 2006).

3.1.2.2.3. Risque de complications macrovasculaires

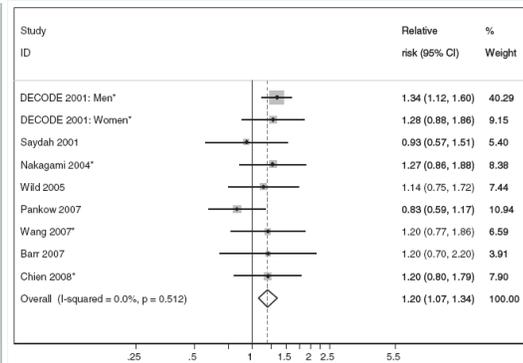
Ford et al. ont vérifié les données mettant en relation un prédiabète et les maladies cardiovasculaires (Ford 2010). Au total, 27 études longitudinales ont été retenues, portant sur une IFG définie selon un seuil inférieur de 100 mg/dL (IFG 100) ou de 110 mg/dL (IFG 110) de même que sur l'IGT.

Complications macrovasculaires

IFG 100 vs CaVa disease



IGT vs CaVa disease



Ford et al. JACC 2010

Les données concernant les 175.000 participants aux 18 publications sont disponibles pour l'IFG 110. Sur les 18 publications, 15 démontrent des risques de maladie cardiovasculaire, mais ils ne sont statistiquement significatifs que dans 7 publications sur les 15. En prenant en compte les 18 publications, le risque général de développer des maladies cardiovasculaires chez les personnes présentant une IFG 110 est de 20% (risque relatif 1,20 ; 95% IC 1,12-1,28). Sans surprise, le risque relatif annoncé par les études adaptées aux autres facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires s'avère être plus bas que dans les études non adaptées à ces facteurs de risque.

Il existe 8 publications qui apportent des informations sur l'IFG 100 chez 53.000 participants. Toutes ont été adaptées aux autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Parmi ces 8 publications, 7 démontrent un risque accru de maladie cardiovasculaire chez les individus avec une IFG 100, bien que les résultats ne se soient statistiquement significatifs que dans seulement 2 des publications individuelles. De manière générale, un risque statistiquement significatif majoré de 18% a été mis en évidence (risque relatif 1,18 ; 95% IC 1,09-1,28).

Les données des 54.000 participants concernant la relation entre l'IGT et les maladies cardiovasculaires ont été étudiées dans 8 publications. Toutes les publications sauf 2 mentionnaient un risque accru lié à l'IGT, mais seule une publication faisait état de résultats statistiquement significatifs. De manière générale, un risque statistiquement significatif accru de 20% a été mis en évidence (risque relatif 1,20 ; 95% IC 1,07-1,34). Les risques mis à jour dans les 6 publications adaptées aux maladies cardiovasculaires ne diffèrent pas dans les 2 publications qui ne le sont pas.

Il existe 4 publications qui ont utilisé, à juste titre, les critères FG et OGTT 2 heures pour définir l'IGT. Ce sont ces 4 publications qui présentent les risques de maladie cardiovasculaire les moins élevés, et ensemble, elles ne montrent aucune association entre l'IGT et les maladies cardiovasculaires (risque relatif 0,97 ; 95% IC 0,79-1,21). Seules les publications ayant défini l'IGT par le seul OGTT 2 heures présentent des risques de maladie cardiovasculaire significativement accrus, ce qui suggère que certains des risques associés à l'IGT peuvent, en réalité, être attribués au diabète en phase de jeune.

De manière générale, l'IFG et l'IGT semblent toutes deux aller de pair avec un risque plutôt modérément majoré de maladie cardiovasculaire (Ford 2010, Levitan 2005).

3.1.2.3. Conclusion du jury

3.1.2.3.1.1. Quelles sont les conséquences du prédiabète à long terme : du point de vue d'une évolution vers un diabète ?

Les personnes présentant une IFG, une IGT ou une HbA_{1c} élevée ont environ 5% de chance par an de développer un diabète. Le risque passe à 10-15% lorsque la glycémie à jeun (FG) et la tolérance au glucose (GT) sont toutes les deux perturbées. Dans le cas d'une HbA_{1c} de 5,5 à < 6 % (37 à < 42 mmol/mol), le risque augmente encore pour atteindre 20% sur 15 ans, quand elle est de 6 à <6,5% (42 à <48 mmol/mol) : 44%.

Prediabète et risque d'apparition d'un DM

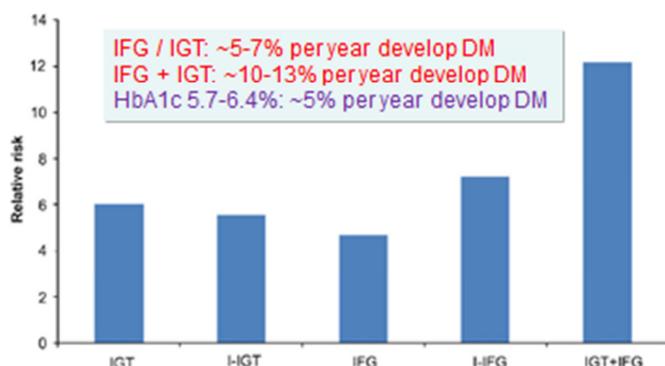


Fig. 1. Relative risk of developing diabetes in different categories of prediabetes. Reference group is those with normal glucose tolerance (defined in each study). I-IGT, isolated IGT; I-IFG, isolated IFG; IGT + IFG, combined IFG and IGT. (Data from Santaguida PL, Balion C, Hunt D, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2005;128:1-11.)

Shaw J, Med Clin N Am 2011

3.1.2.3.2. Quelles sont les conséquences du prédiabète à long terme : du point de vue des complications cardiovasculaires ?

Le prédiabète a des effets néfastes, tant au niveau microvasculaire que macrovasculaire.

3.1.2.3.2.1. Conséquences microvasculaires

Même sans atteindre les valeurs propres au diabète, des anomalies peuvent apparaître. La plupart du temps, elles sont modérées, parfois cliniquement significatives. Les autres facteurs qui interviennent sont les suivants : surpoids, dyslipidémie et hypertension.

Rétinopathie

Environ 8% des patients atteints de prédiabète présentent une rétinopathie diabétique débutante. Son importance clinique n'est pas toujours évidente, car elle est souvent modérée, mais elle s'accroît néanmoins lorsque la glycémie augmente. Par ailleurs, il est difficile de mesurer son importance clinique parce que l'hypertension occasionne souvent des anomalies similaires.

Néphropathie

Toute régulation glycémique anormale est associée à une albuminurie et à une insuffisance rénale. La prévalence de la microalbuminurie et de la macroalbuminurie augmente si la glycémie s'élève.

Des facteurs de risque non liés au diabète peuvent mener à une insuffisance rénale chez les prédiabétiques. Il existe une association indépendante entre l'albuminurie et l'obésité, l'hypertension et la dyslipidémie.

Neuropathie

Les neuropathies périphériques et autonomes sont associées au prédiabète. En déterminer la prévalence exacte s'avère une tâche difficile. Les signes de la neuropathie sont moins forts qu'en cas de diabète, mais ils sont de la même nature. D'autres facteurs de risque de la neuropathie interviennent en cas de prédiabète : circonférence abdominale, troubles lipidiques, hypertension et âge du patient.

3.1.2.3.2.2. Conséquences macrovasculaires

La plupart des études (mais pas toutes) montrent que le prédiabète augmente le risque de problèmes cardiovasculaires, mais que ce risque est moins prononcé lorsque les autres facteurs de risques ont été exclus. Bien souvent, l'augmentation du risque n'était pas significative. Les études semblent globalement conclure qu'il existe un risque cardiovasculaire légèrement plus élevé, qui correspond approximativement à l'augmentation du risque de pathologies cardiaques et cérébrovasculaires.

3.2. En cas de prédiabète, quels antidiabétiques utiliser pour freiner un passage au diabète et améliorer le pronostic cardiovasculaire ?

3.2.1. Que disent les guides de pratique ?

3.2.1.1. American Diabetes Association 2012

IGT 140 mg/dL à 199 mg/dL 2 heures après 75 g	Programme efficace de soutien permanent <ul style="list-style-type: none">• Perte de 7% du poids corporel• Augmentation de l'activité physique pour atteindre au moins 150 minutes par semaine d'activité modérée, comme la marche.• Metformin	Grade A
IFG FG 100-125 mg/dL		Grade E
HbA _{1c} 5,7 (39 mmol/mol) à 6,4% (46 mmol/mol)		Grade E

3.2.1.2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA) 2008

Les interventions structurées (exercice physique et régime) réduisent le risque de développer un diabète [RR 0,51 (IC 95% : 0,44-0,60) ; NNT 6,4] chez les patients atteints de prédiabète.	Grade 1++
Les interventions avec médicaments antidiabétiques (metformine et acarbose) réduisent le risque de développer un diabète [RR 0,70 (IC 95%: 0,62-0,79); NNT 11 (8 à 15)].	Grade 1++
Une prise en charge intensive du style de vie – régime hypocalorique pauvre en graisses, exercice physique (au moins deux heures par semaine) et un programme de séances d'éducation – est plus efficace que la metformine pour empêcher le développement du diabète.	Grade 1++
Les programmes structurés favorisant exercice physique et régime sont conseillés pour les patients souffrant d'intolérance au glucose et présentant une modification de la glycémie basale.	Grade A
Les traitements pharmaceutiques chez les patients souffrant d'une intolérance au glucose ou présentant une modification de la glycémie basale ne sont pas recommandés.	Grade A

3.2.1.3. NICE = The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2012

<p>Risque modéré (FG < 99 mg/dL ou HbA_{1c} < 6%, 42 mmol/mol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Offre une brève intervention pour aborder les risques de développement du diabète • Aide à modifier les risques individuels • Offre un service de soutien personnalisé
<p>Risque élevé (FG 99 – 125 mg/dL ou HbA_{1c} 6 – 6,4%, 42 – 46 mmol/mol)</p>	<p>Propose un programme d'aménagement intensif du mode de vie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmenter l'activité physique • Perdre du poids et se maintenir au poids atteint • Augmenter l'absorption de fibres alimentaires • Réduire la consommation de graisses (particulièrement les graisses saturées) <p>A recours au jugement clinique pour déterminer s'il faut utiliser ou non de la METFORMINE chez les adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont la mesure de la glycémie (glycémie plasmatique à jeun ou HbA_{1c}) montre qu'ils évoluent toujours vers un diabète de type 2, malgré leur participation au programme intensif d'aménagement du mode de vie. • qui sont incapables de prendre part au programme intensif d'aménagement du mode de vie à cause d'un handicap ou pour des raisons médicales <p>(Le HR (0,64, 95% IC 0,53-0,67) pour les médicaments antidiabétiques oraux est établi sur la base de douze études : trois études dans plusieurs pays, toutes notées ++)</p> <p>Recours au jugement clinique pour déterminer s'il faut utiliser ou non de l'Orlistat chez les adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> • dont l'IMC est de 28,0 kg/m² ou plus et dont la glycémie (glycémie plasmatique à jeun ou HbA_{1c}) montre qu'ils évoluent toujours vers un diabète de type 2, • qui ne bénéficient pas du programme intensif d'aménagement du mode de vie ou qui ne peuvent y participer à cause d'un handicap ou pour des raisons médicales <p>(Pour les médicaments anti-obésité, le HR (0,67, 95% IC 0,55-0,81) est déterminé sur la base de deux études, toutes les deux notées ++)</p>
<p>Possibilité de diabète de type 2 FG ≥126 mg/dL ou HbA_{1c} ≥6,5%, 48 mmol/mol</p>	<p>Fait une prise de sang pour confirmer ou infirmer la présence d'un diabète de type 2.</p>

CONCLUSION : Le prédiabète se rapporte à une glycémie élevée (mais pas dans les proportions propres au diabète). Les guides de pratiques sélectionnés font appel à des critères de diagnostic différents. Ils mettent l'accent sur les aménagements du mode de vie, notamment les régimes ou l'exercice physique. Deux guides de pratiques sur 3 envisagent un traitement médicamenteux par metformine chez certains patients comme une option, tandis qu'un des guides de pratiques ne recommande pas la metformine.

3.2.2. Que disent les études ?

3.2.2.1. Metformine versus placebo ou intervention sur le style de vie

Metformine 500-1700 mg/jour versus contrôle (Ramachandran 2006 en 2009, Diabetes Prevention Program Research Group 2002 en 2009)

Deux études ont comparé l'administration de metformine versus un changement radical du mode de vie (régime, activité physique, éducation) et versus placebo chez des personnes présentant des troubles de la tolérance au glucose. Ces études étaient hétérogènes : l'étude 1 a étudié une dose de 500 mg uniquement chez des Indiens, tandis que l'étude 2 a étudié une dose de 2 x 850 mg chez des Américains de race blanche. Après une période de transition, l'étude 2 a été prolongée d'une période de suivi ouverte au cours de laquelle des données ont été rassemblées pendant 10 ans.

Metformine versus contrôle/placebo :

En termes de prévention du diabète, la metformine est significativement plus efficace que le placebo. Cet effet semble persister après 10 ans de traitement. Il y a aussi peut-être une légère baisse de poids.

(GRADE B)

Metformine versus mode de vie :

Un changement radical du mode de vie pourrait s'avérer plus efficace que la metformine en termes de prévention du diabète. Dans une grande étude, on constate, après 3 ans, une différence de 39% en moins de diabètes dans le groupe de changement radical du mode de vie que dans le groupe metformine. L'autre étude ne montre toutefois pas de différence significative.

(GRADE C)

Nous souhaitons faire remarquer que dans les deux études, l'intervention sur le mode de vie a été significativement plus efficace que le placebo.

Les effets indésirables n'ont pas toujours été rapportés et n'ont pas fait l'objet de tests statistiques. Dans ces études, les informations relatives aux critères d'évaluation forts (mortalité, événements cardiovasculaires) n'ont été rapportées que de manière limitée et n'ont pas fait l'objet de tests statistiques. Nous ne pouvons donc pas nous prononcer sur ces critères d'évaluation.

(GRADE C (very low))

3.2.2.2. Pioglitazone versus placebo

Pioglitazone 30-45 mg/jour versus placebo (Ramachandran 2009, DeFronzo 2011a)

En ce qui concerne la comparaison de pioglitazone 30-45 mg/jour versus placebo, on dispose de deux études de qualité variable effectuées sur des populations hétérogènes de personnes présentant des troubles de la tolérance au glucose. Une première étude n'a été effectuée que sur des Indiens ayant un IMC quasi normal; l'autre étude a été effectuée sur des Américains obèses. Chez les Indiens, la pioglitazone n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur le critère «progression vers le diabète» comparativement au placebo (HR ajusté= 0,98, IC à 95%: 0,67-1,44). Dans l'étude américaine, il y a par contre eu un avantage significatif de la pioglitazone par rapport au placebo (HR ajusté = 0,28, IC à 95%: 0,16-0,49).

(GRADE C)

Nous ne disposons pas de suffisamment d'informations pour nous prononcer de manière plus précise sur l'impact sur les principaux critères d'évaluation comme la mortalité ou les maladies cardiovasculaires.

(GRADE: NA)

On note une prise de poids significative et une incidence plus élevée de l'œdème dans le groupe pioglitazone. Comparativement au placebo, le traitement par pioglitazone est lié à une augmentation moins importante des enzymes hépatiques. Pour toutes ces comparaisons, la valeur p est inférieure à 0,001.

3.2.2.3. Analogues de la GLP-1 versus placebo ou intervention sur le style de vie

Aucune étude n'a été retrouvée.

3.2.2.4. Insuline glargine ajouté au traitement existant versus traitement standard

Insuline Glargine (en supplément au schéma existant) versus Formule de soins standard (ORIGIN trial investigators 2012)

Dans cette étude, des patients présentant une pathologie cardiovasculaire documentée et un diabète de type 2, valeurs anormales de la glycémie à jeun ou trouble de la tolérance au glucose ont été randomisés dans un groupe avec ajout d'insuline glargine au traitement existant et un groupe avec poursuite du traitement standard. Après un suivi médian de 6,2 ans, on ne constate pas de différence significative au niveau du critère d'évaluation composite d'infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et mortalité cardiovasculaire (HR=1,02 avec IC à 95%: 0,94-1,11).

(GRADE B)

Dans le groupe traité avec l'insuline glargine on constate une incidence d'hypoglycémie significativement plus élevée que dans le groupe ayant reçu le traitement standard (1,00/100 personnes-années versus 0,31/100 personnes-années, $p < 0,001$).

(GRADE B)

Dans une analyse en sous-groupe préalablement définie et réalisée chez des patients initialement non diabétiques, on ne constate pas de différence significative en termes de développement du diabète (OR=0,80 avec IC à 95%: 0,64-1,00).

(GRADE C)

3.2.3. Avis de l'expert

3.2.3.1. Résultats des études de prévention par des mesures hygiéno-diététiques (Schwarz 2012)

La plupart des études de prévention du diabète ont démontré que des modifications hygiéno-diététiques sont capables de freiner le développement du diabète chez des sujets en excès de poids avec prédiabète. Il est intéressant de constater que les résultats obtenus sont assez semblables que les études aient été réalisées aux USA, en Europe ou en Asie.

Un programme comportant perte de poids (5-10 kg), activité physique (30 minutes/jour), réduction de l'apport en graisses surtout saturées et augmentation de la ration de fibres réduit d'un tiers à une moitié l'incidence du diabète. Cet effet protecteur persiste même plusieurs années au-delà de la période d'intervention. L'effet protecteur est indépendant de la présence d'un risque génétique ou familial de diabète.

Plusieurs mécanismes contribuent sans aucun doute à cet effet protecteur : perte de poids, activité physique, consommation d'un nutriment ou d'un aliment spécifique. Une analyse post-hoc suggère

que la perte de poids est probablement l'élément protecteur dominant, même si l'activité physique y contribue indéniablement. En effet, une perte de poids de 5 à 7% est déjà suffisante pour prévenir le développement du diabète. Parmi les nutriments, la réduction de l'apport en graisses saturées et l'augmentation de la ration de fibres sont également des facteurs prédictifs de protection. Une étude récente suggère qu'une alimentation méditerranéenne réduit de moitié l'incidence du diabète, sans changement du poids ou du niveau d'activité physique. Ces données suggèrent donc que certains nutriments ou aliments pourraient prévenir le diabète, indépendamment de leur effet sur le poids.

Non seulement l'effet de ces mesures hygiéno-diététiques a été démontré dans le cadre d'études prospectives contrôlées et randomisées, mais plusieurs études ont confirmé leur efficacité dans la prévention du diabète dans la pratique quotidienne.

Sur base de ces études, une alimentation raisonnable ou « prudent diet » caractérisée par un apport élevé en céréales complètes, légumineuses, légumes, fruits, poisson, volaille et produits laitiers allégés peut être encouragée pour la prévention du diabète. Une alimentation méditerranéenne riche en huile d'olive constitue une alternative valable.

Malgré ces études encourageantes, plusieurs questions demeurent. Ainsi, il n'est pas encore démontré que la prévention du diabète par ces mesures hygiéno-diététiques réduit la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires. Néanmoins, plusieurs arguments suggèrent une amélioration du profil de risque cardio-vasculaire. Un effet bénéfique dans la prévention de la rétinopathie diabétique a été démontré néanmoins. En outre, la prévention du diabète par des mesures hygiéno-diététiques n'est efficace que dans 50% des cas. Ceci laisse donc une place importante pour la recherche d'autres facteurs de risque modifiables et le développement d'une prévention médicamenteuse de cette affection.

3.2.3.2. Résultats des études de prévention par des agents pharmacologiques (Aroda 2008, DeFronzo 2011b, Ramachandran 2011, Phung 2012, DeFronzo 2011c)

Plusieurs classes médicamenteuses ont été évaluées dans la prévention du diabète. Dans la plupart des cas, les sujets inclus dans ces études présentaient une anomalie de la glycémie à jeun et/ou (le plus souvent) une intolérance glucidique, c'est-à-dire un prédiabète. Toutes les molécules testées, sauf l'orlistat, sont des médications utilisées pour le traitement du diabète.

3.2.3.2.1. Glitazones

Les molécules les mieux étudiées dans la prévention du diabète sont les glitazones ou thiazolidinediones, dont le seul représentant actuel sur le marché belge est la pioglitazone. Les études DPP, DREAM, TRIPOD, PIPOD, ACTNOW (DeFronzo et al 2011) ont montré que ces molécules préviennent le développement du diabète avec une réduction relative du risque de 52 à 72%. Il s'agit le plus souvent d'une véritable prévention et non du traitement déguisé du diabète. En effet, à l'arrêt de la médication, l'effet de prévention persiste. Cette prévention résulte d'une double action, à la fois sur la sensibilité à l'insuline, mais aussi, et probablement surtout, sur la fonction de la cellule β . Cette prévention est, dans certaines études, deux fois plus efficace que celle obtenue avec la metformine. Cette classe de médications est cependant associée à un profil d'effets secondaires assez défavorable, qui a conduit au retrait de la rosiglitazone. Parmi les effets secondaires reconnus de la pioglitazone, il faut citer : la rétention d'eau, l'insuffisance cardiaque, le gain de poids, les fractures osseuses, le cancer de la vessie, l'œdème maculaire,... Le profil d'effets secondaires et le coût de ces médications font que le traitement du prédiabète par glitazones n'est recommandé à l'heure actuelle par aucune Société scientifique savante, et ce malgré une efficacité incontestable.

3.2.3.2.2. Biguanides

La metformine, le seul biguanide disponible en Belgique, a été évalué dans la prévention du diabète au cours de plusieurs études. Selon une méta-analyse, reprenant 31 études incorporant environ 4.500 sujets, le risque de diabète est réduit de 40% sous Metformine par rapport au placebo. La metformine se révèle cependant moins efficace pour prévenir le diabète que les mesures hygiéno-diététiques et les glitazones. Son efficacité est surtout démontrée chez les sujets de moins de 60 ans et avec une obésité de grade 2 ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) (Knowler 2002). Par contre, la combinaison de la metformine aux mesures hygiéno-diététiques ne semblent apporter aucun bénéfice. La question de savoir s'il s'agit d'une véritable prévention ou d'un traitement déguisé du diabète reste discutée, car l'action de la metformine s'exerce surtout sur la sensibilité à l'insuline en particulier au niveau du foie et elle n'exerce pas d'effet sur le déclin de la fonction de la cellule β . Néanmoins, dans l'étude DPP, peu de temps après l'arrêt du traitement (11 jours), le risque de diabète était encore réduit de 25% au lieu de 31%, suggérant un certain effet de prévention. Mais le plus souvent, l'effet de prévention du diabète disparaît après plusieurs semaines d'arrêt de la metformine. La metformine est recommandée par plusieurs Sociétés scientifiques savantes, dont l'American Diabetes Association, chez le sujet à haut risque de diabète, combinant un prédiabète avec une obésité ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et une $HbA_{1c} \geq 6\%$, 42 mmol/mol. Comme pour les mesures hygiéno-diététiques, le rapport « coût-bénéfice » est favorable à la metformine dans la prévention du diabète. La longue expérience acquise avec cette molécule, son profil d'effets secondaires très acceptables et son faible coût jouent clairement en sa faveur dans l'arsenal des agents pharmacologiques utilisables dans la prévention du diabète.

3.2.3.2.3. Inhibiteurs des amylases

L'acarbose, un inhibiteur des amylases intestinales, a été testé dans la prévention du diabète. L'étude Stop-NIDDM montre que l'acarbose réduit de 25% le risque de développer un diabète. Comme pour la metformine, l'effet de prévention disparaît progressivement à l'arrêt du traitement. Il ne s'agit donc probablement pas à proprement parler d'une réelle prévention du diabète. De façon intéressante, la prise d'acarbose était associée à une réduction de 49% des événements cardio-vasculaires. En raison des effets secondaires digestifs induits par cette médication, un tiers des patients sous acarbose a interrompu l'étude avant la fin.

3.2.3.2.4. Incrétinomimétiques

Les incrétines, en particulier le GLP-1, sont de puissants stimulants de la sécrétion d'insuline produits par l'intestin en réponse aux repas. Deux classes de médicaments utilisent cette voie pour stimuler la sécrétion d'insuline chez des patients diabétiques. D'une part, les analogues du GLP-1 (exénatide et liraglutide) qui agissent directement en mimant le GPL-1 endogène et d'autre part, les gliptines qui agissent en inhibant l'enzyme responsable de sa dégradation (sita-, saxa- vilda- ou lina-gliptine), augmentant ainsi les taux de GLP-1 endogène.

A ce jour, aucune de ces médicaments n'a été testée dans la prévention du diabète. Cependant, elles présentent de nombreux atouts théoriques qui suggèrent qu'elles pourraient prévenir le diabète. En effet, ces molécules agissent directement sur la cellule β et la stimulation de la sécrétion d'insuline qu'elles induisent est glucose-dépendante, limitant de ce fait le risque d'hypoglycémie. Elles n'occasionnent aucune prise de poids, et tendent même à le diminuer le poids, surtout avec les analogues du GLP-1. Elles exercent également une inhibition sur la sécrétion de glucagon, un facteur qui contribue à l'hyperglycémie. Enfin, des données chez l'animal et certaines préliminaires obtenues chez l'homme indiquent qu'elles pourraient freiner le déclin de la fonction de la cellule β , responsable de la conversion du prédiabète en diabète. Dans une étude, l'administration de liraglutide chez des sujets obèses réduit la prévalence du prédiabète (Astrup 2009). Ces classes thérapeutiques constituent donc un réel espoir dans la prévention du diabète, d'autant qu'à ce jour, leur profil d'effets secondaires est rassurant.

3.2.3.2.5. Orlistat

L'orlistat, un inhibiteur des lipases intestinales, indiqué dans le traitement de l'obésité conjointement à des modifications hygiéno-diététiques a également été évalué dans la prévention du diabète. Dans l'étude XENDOS, la prise d'orlistat est associée à une réduction de 37% du risque de diabète. Comme pour l'acarbose, les effets secondaires digestifs de la molécule ont engendré une attrition marquée du nombre de patients dans le bras orlistat.

3.2.3.2.6. Insuline glargine

Au cours de l'étude ORIGIN, l'administration de glargine, un analogue de l'insuline à longue durée d'action, a été testé chez des sujets prédiabétiques dans l'espoir de ralentir l'apparition du diabète. Cette intervention a permis de réduire l'incidence du diabète, mais cet effet de prévention s'atténue aussi avec le temps, suggérant qu'il ne s'agit peut-être pas d'une véritable prévention. Cette étude montre en outre que le contrôle optimal de la glycémie chez le patient prédiabétique ne modifie pas la morbi-mortalité cardio-vasculaire au terme de 6 ans de traitement (Gerstein 2012)

3.2.3.3. Comparaison des mesures hygiéno-diététiques et des agents pharmacologiques

Comparées aux agents pharmacologiques, les mesures hygiéno-diététiques se révèlent extrêmement intéressantes à plusieurs égards. En termes d'efficacité, hormis les glitazones, la plupart des médications masquent le diabète plus qu'elles ne préviennent réellement son apparition. En effet, à l'arrêt du médicament, le diabète ne tarde pas à réapparaître. Par contre, les mesures hygiéno-diététiques exercent un effet de prévention durable qui persiste même au-delà de la période active de traitement. En termes de tolérance, toutes les médications présentent un certain nombre d'effets secondaires, contrairement aux mesures hygiéno-diététiques qui sont parfaitement tolérées. En termes de rapport « coût-bénéfice », seules les mesures hygiéno-diététiques et la metformine se montrent intéressantes. En termes de prévention cardiovasculaire, les mesures hygiéno-diététiques sont associées à une amélioration du profil de risque cardiovasculaire. Pour les médications, cet effet est variable selon les molécules utilisées. Aucun traitement du prédiabète, que ce soit par des moyens hygiéno-diététiques ou par des agents pharmacologiques, n'a montré à ce jour une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

3.2.3.4. Résultats des études de prévention par des moyens chirurgicaux

La chirurgie de l'obésité ou chirurgie bariatrique s'est fortement développée au cours des dernières années. Cette augmentation est certainement à mettre sur le compte d'une augmentation de la prévalence de l'obésité, en particulier morbide, mais surtout d'une prise de conscience de l'efficacité marquée et soutenue de cette forme de chirurgie dans la prise en charge de l'excès de poids et de ses complications, notamment métaboliques. Comme l'obésité joue un rôle-clé dans la physiopathologie du diabète de type 2, il n'est guère étonnant que la chirurgie bariatrique, qui induit une perte de poids impressionnante, améliore de façon spectaculaire le diabète. Le fait que bon nombre de patients diabétiques demeurent mal contrôlés malgré les progrès récents de la pharmacothérapie suscite clairement l'intérêt pour cette approche chirurgicale du traitement du diabète.

La chirurgie bariatrique peut non seulement induire la rémission du diabète, mais elle peut aussi le prévenir. Ainsi, dans l'étude SOS, chez les patients indemnes de diabète lors de l'intervention, la chirurgie bariatrique réduisait l'incidence de diabète de 8 fois à 2 ans et de 3,5 fois à 10 ans dans le groupe chirurgical par rapport au groupe médical. Des données récentes confirment ces résultats 15 ans après la chirurgie (Carlsson 2012). De façon intéressante, ni le BMI de départ ni la procédure chirurgicale utilisée ne semblent influencer l'effet de prévention du diabète. De toutes les approches testées pour traiter le prédiabète, la chirurgie bariatrique est la seule qui réduise la mortalité cardio-vasculaire et totale.

3.2.4. Conclusion du jury

Les mesures hygiéno-diététiques antidiabétiques ont démontré leur efficacité dans la prévention de l'évolution vers le diabète de type 2, chez environ un tiers à 50% des sujets prédiabétiques : un programme comprenant une perte de poids (5 à 10 kg), une activité physique (30 minutes/jour), une réduction de l'apport en graisses surtout saturées, et une augmentation de la ration de fibres (GRADE A, Forte recommandation). Il s'agit ici d'une authentique prévention, dont le bénéfice persiste après la période active du traitement. Par ailleurs, ces mêmes mesures n'ont pas formellement démontré de diminution de la morbi-mortalité dans la maladie cardiovasculaire, bien qu'elles en réduisent incontestablement certains facteurs de risque.

Il reste donc une place pour la recherche d'autres modes de prévention, principalement médicamenteuse, dans cette indication spécifique du prédiabète.

Plusieurs classes d'antidiabétiques ont été étudiées.

- La METFORMINE réduit de 40% l'évolution vers le diabète de type II par rapport au placebo. Les sujets obèses de moins de 60 ans sont sa meilleure cible (GRADE A, Forte recommandation). Son action se situant essentiellement sur la sensibilité à l'insuline au niveau du foie, il est possible que son efficacité résulte davantage d'un traitement précoce de l'hyperglycémie que d'une authentique prévention. Son effet disparaît progressivement après l'interruption du traitement. Elle n'influence pas le déclin des cellules β . Elle n'améliore pas la morbi-mortalité cardiovasculaire. Elle est moins efficace que les mesures hygiéno-diététiques, et si ces dernières sont bien suivies, sa prescription n'apporte rien de plus. Son faible coût, son profil acceptable de tolérance et la longue expérience accumulée dans l'utilisation de cette molécule en font néanmoins actuellement un premier choix. Plusieurs sociétés de diabétologie (2 recommandations sur 3) la recommandent chez le sujet à haut risque de diabète, obèse (BMI \geq 30 kg/m²), avec une HbA_{1c} \geq 6,42 mmol/mol.
- Les GLITAZONES (en Belgique, seulement la PIOGLITAZONE) sont jusqu'à deux fois plus efficaces que la METFORMINE. Agissant sur la sensibilité à l'insuline et probablement surtout sur la cellule β , elles réalisent une authentique prévention. Malheureusement leur profil défavorable d'effets secondaires, notamment cardiologiques, et leur coût élevé font qu'elles ne sont recommandées actuellement par aucune société de diabétologie, en dépit de leur efficacité.
- Une seule étude a démontré que l'ACARBOSE réduit de 25% le risque d'évolution vers le diabète. Cet effet disparaît progressivement à l'arrêt du traitement et ne constitue donc pas une authentique prévention. Par ailleurs, une diminution très significative (- 49 %) des événements cardiovasculaires est mentionnée. Les effets secondaires (principalement digestifs) de cette molécule ont entraîné un drop-out important dans l'étude (environ 30 %), ce qui en affaiblit probablement les conclusions.
- Les INCRETINOMIMETIQUES : ni les analogues (injectables) de la GLP-1, ni les gliptines n'ont fait l'objet d'études de prévention du diabète. Leur mode d'action (stimulation glucose-dépendante de l'insulinosecretion, inhibition de la sécrétion de glucagon), leur probable effet protecteur de la fonction β , la perte de poids qu'elles induisent et l'absence de risque d'hypoglycémie en font une classe thérapeutique porteuse d'espoir. A l'heure actuelle, aucune recommandation ne les mentionne dans la prévention du diabète.
- L'INSULINE GLARGINE, un analogue de l'insuline, a démontré une efficacité marginale sur l'évolution vers le diabète de type II (insuline 30%, standard 35%, p<0.05). Cet effet disparaît à l'arrêt du traitement, suggérant qu'il ne s'agit pas d'une vraie prévention. Il y a un risque d'hypoglycémie. Aucun bénéfice cardio-vasculaire n'a été observé. Aucune recommandation à prescrire.

Conclusion : en décembre 2012 dans le prédiabète, les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées pour prévenir l'évolution vers le diabète de type 2. Si elles sont inapplicables, ou inefficaces, la prescription de METFORMINE peut être envisagée. (GRADE A, Forte recommandation)

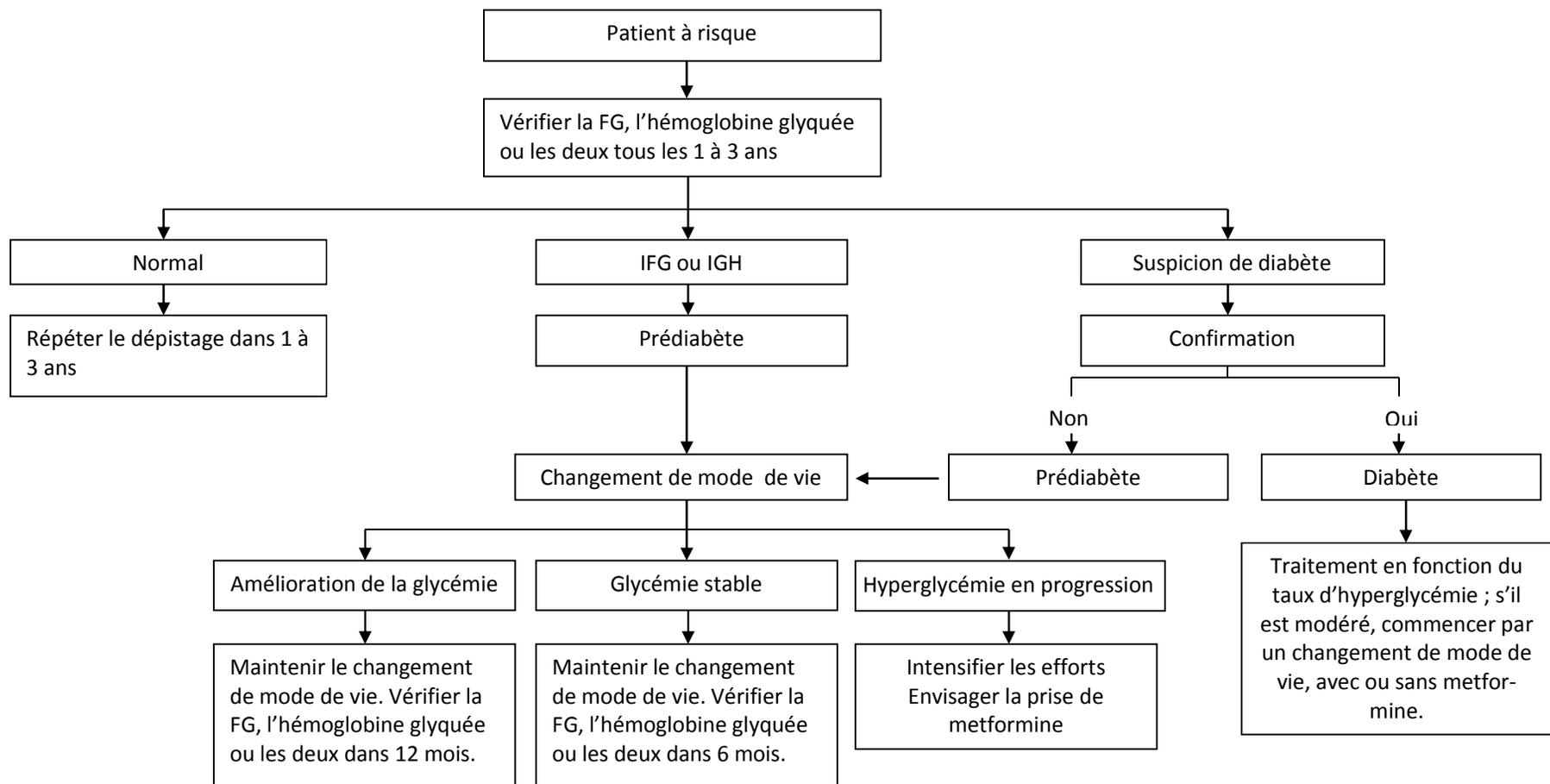


Figure 1. Suggestion d'approche pour le dépistage du diabète chez les patients à risque

Une anomalie de la glycémie à jeun (IFG) est définie comme une glycémie plasmatique à jeun (FG) allant de 100 à 125 mg par décilitre (5,6 à 6,9 mmol par litre). L'hémoglobine glyquée augmentée (IGH) est définie par un niveau d'hémoglobine glyquée comprise entre 5,7 et 6,4%. Le diagnostic du diabète est confirmé par un test répété un autre jour ou par un test alternatif (par exemple : hémoglobine glyquée à la place de la FG ou vice versa) réalisé le même jour ou un jour différent. Si le résultat du test se situe dans la fourchette prédiabétique, le patient doit être conseillé ou traité comme tel. Si le résultat est entièrement normal (ce qui est improbable), il faut envisager un nouveau dépistage dans les 6 mois. Un changement de mode de vie thérapeutique est défini comme une diète hypocalorique, une perte de poids et une augmentation de la dépense physique.

4. Traitement du diabète de type 2 : facteurs d'amélioration et obstacles dans la pratique quotidienne

4.1. Avis des experts

4.1.1. Obstacles rencontrés dans le traitement du diabète de type 2

4.1.1.1. Facteurs inhérents à la physiopathologie du diabète de type 2

- Le côté silencieux de la maladie l'amène souvent à être diagnostiquée tardivement. En conséquence, les facteurs de risque cardiovasculaire ne sont contrôlés et le traitement n'est instauré qu'après un certain temps seulement.
- La maîtrise de la glycémie et des facteurs de risque cardiovasculaire prend du temps, nécessite des recherches techniques (laboratoire...) et ne peut pas toujours se faire à l'occasion d'un seul contact avec le patient.

4.1.1.2. Facteurs sociétaux

La société moderne favorise une alimentation riche en graisses saturées et en sucres ainsi qu'une sédentarité de plus en plus marquée, en particulier chez les jeunes.

4.1.1.3. Facteurs liés au patient

- Prédilection génétique et facteurs épigénétiques
- Minimalisation de la gravité médicale du diabète de type 2
- La prévalence élevée de terrain dépressif dans la population diabétique, une co-pathologie qui entrave le bon suivi des mesures thérapeutiques proposées.

4.1.1.4. Non-observance thérapeutique intentionnelle ou non intentionnelle

L'observance thérapeutique peut être définie comme 'le degré d'adhésion à son traitement de la part d'un patient, conformément à l'accord passé avec son thérapeute'. Les recherches montrent que l'observance thérapeutique s'avère un problème majeur chez les patients atteints de maladies chroniques. La non-observance thérapeutique intervient déjà peu de temps après le début du traitement. Beaucoup de patients rencontrent des problèmes avec les nouveaux médicaments et souhaiteraient disposer de plus d'informations.

Les premières conséquences de la non-observance thérapeutique interviennent au niveau de l'efficacité du traitement (HbA_{1c}, pression artérielle systolique et diastolique, taux de cholestérol LDL, risque d'hospitalisation toutes causes confondues, mortalité toutes causes confondues). Par ailleurs, il est également prouvé qu'une bonne observance thérapeutique réduit les coûts liés au traitement du diabète de type 2.

4.1.1.5. Facteurs inhérents au traitement

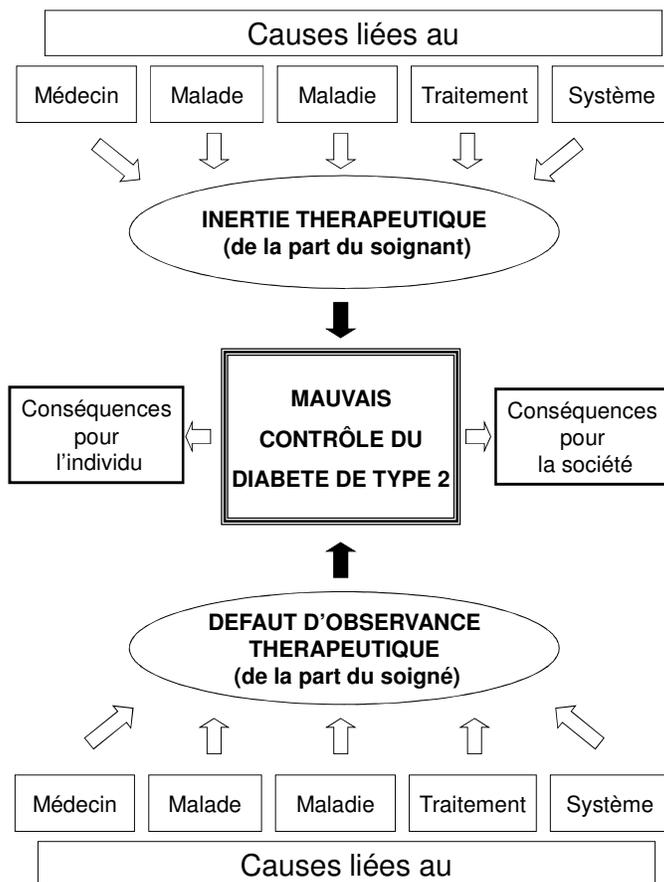
- L'absence d'un traitement simple. Dans beaucoup de cas, il est nécessaire d'adopter une thérapie combinée.
- Profil d'effets secondaires des médicaments : risque d'hypoglycémie, effets secondaires gastro-intestinaux de la metformine, prise de poids liée aux sulfamides, aux glitazones et à l'insuline, rétention d'eau (parfois doublée d'une insuffisance cardiaque) et fractures dues aux glitazones.

4.1.1.6. Facteurs liés au médecin

- L'inertie thérapeutique concernant les facteurs mentionnés précédemment. Non seulement en ce qui concerne le contrôle de la glycémie, mais aussi par rapport aux autres conditions connexes, y compris la vaccination antigrippale.
- La publication d'informations contradictoires quant à l'efficacité et la sécurité d'un traitement plus intensif visant à atteindre les cibles thérapeutiques - aussi de pression artérielle et de lipides.

4.1.1.7. Facteurs liés au système de soins de santé

- Rémunération des médecins par ticket modérateur.
- Mauvaise collaboration entre les différentes étapes du processus (prise de rendez-vous, évaluation...).
- Le système de soins donne accès à une approche multidisciplinaire avec accès au remboursement de l'autosurveillance glycémique dans deux conditions, la convention « autogestion du diabète » et le « trajet de soins ». Ces deux systèmes sont, à l'évidence, complémentaires et il faut absolument éviter de les mettre en compétition l'un par rapport à l'autre.
- Le système de remboursement des médicaments est efficace, mais complexe.



4.1.2. Comment évaluer l'observance thérapeutique du patient ?

Lorsqu'il s'agit de mesurer l'observance thérapeutique d'un patient, on fait la distinction entre les méthodes directes et indirectes. Les méthodes directes (voir tableau 17), comprenant la mesure de la concentration médicamenteuse ou des marqueurs biologiques dans le sang, donnent des résultats objectifs, mais sont souvent coûteuses, sujettes à des variations interindividuelles et peuvent donner

lieu à l'effet 'blouse blanche' dans l'observance thérapeutique, entendant par là que l'adhérence au traitement s'améliore juste avant le rendez-vous prévu entre le patient et son médecin.

On peut aussi mesurer indirectement l'observance thérapeutique (voir Tableau 18) par le biais d'un questionnaire, d'un calendrier pour le patient ou en comptant les comprimés de médicaments. Ces méthodes sont relativement simples à mettre en œuvre, mais les résultats peuvent être manipulés par le patient et aboutir à une surévaluation de l'observance thérapeutique (Van Onzenoort 2012).

En sollicitant les données de livraison des pharmacies publiques, il est possible d'obtenir assez simplement un aperçu de la consommation médicamenteuse du patient parmi tous les médicaments auxquels il a recours. Cette méthode peut se révéler utile dans la pratique et présente l'avantage de pouvoir mesurer l'observance thérapeutique sur une période de temps plus longue et chez un plus grand groupe de patients, autrement dit, la continuité. On mesure alors ce qu'on appelle le « Medication Possession Ratio » (MPR), à savoir, le nombre de jours pour lesquels le traitement a été prescrit et a été remis au patient à la pharmacie, divisé par le nombre de jours pendant lesquels les médicaments devraient être pris. En règle générale, on considère que l'observance thérapeutique est respectée lorsqu'on obtient un MPR de 80% ou plus, un pourcentage déterminé sur base d'un consensus (Van Onzenoort 2012).

Tableau 17: Aperçu des méthodes directes pour mesurer l'observance thérapeutique (Van Onzenoort 2012).

Méthode pour mesurer l'observance thérapeutique	Avantages	Inconvénients
Mesure de la concentration sanguine du médicament	Mesure objective	Variation interindividuelle, surévaluation de l'observance liée à l'effet « blouse blanche », méthode coûteuse et invasive
Mesure des marqueurs biologiques	Mesure objective, possibilité de mesurer également les placebos en étude clinique	Méthode coûteuse et invasive

Tableau 18: Aperçu des méthodes indirectes pour mesurer l'observance thérapeutique (Van Onzenoort 2012).

Méthode pour mesurer l'observance thérapeutique	Avantages	Inconvénients
Questionnaire/Rapport du patient	Méthode simple et peu coûteuse	Résultats faciles à manipuler
Journal du patient	Éléments complémentaires en cas de non-observance thérapeutique	Résultats faciles à manipuler
Comptage des comprimés	Méthode objective, quantifiable et simple à mettre en œuvre	Résultats faciles à manipuler
Données de livraison des pharmacies publiques	Méthode objective et simple à mettre en œuvre	Les données de livraison ne peuvent indiquer si la dose prescrite a été respectée, nécessite un système fermé
Détermination de la réponse clinique	Méthode simple à mettre en œuvre	Des facteurs étrangers à l'observance thérapeutique peuvent influencer la réponse clinique

Mesure des paramètres physiologiques (par exemple la pression artérielle)	Méthode simple à mettre en œuvre	Des facteurs étrangers à l'observance thérapeutique peuvent influencer le paramètre en question
Système de mesure électronique	Précis, simplement quantifiable et permet d'identifier les habitudes du patient en matière de prise de médicaments, possibilité d'intervention directe	Méthode relativement coûteuse, nécessite une infrastructure

4.1.3. Comment améliorer le traitement du diabète de type 2 ?

4.1.3.1. Initiatives à l'échelle sociétale

- Instauration d'un Plan National pour le diabète, qui décrirait les grands axes et les objectifs stratégiques des prochaines années.
- Sensibilisation et éducation par rapport au mode de vie, à la nutrition, etc.
- Un environnement sain à la maison, à l'école et au travail, qui favorise les aménagements du mode de vie sans stigmatisation ou discrimination et où on encourage une gestion autonome des soins.

4.1.3.2. Diagnostic précoce en 1^e ligne

Détection précoce des patients atteints de diabète sur la base des facteurs de risque (antécédents familiaux, obésité abdominale, syndrome métabolique).

4.1.3.3. Approche holistique individualisée orientée sur le patient. Éducation du patient et soignants de proximité

- Éducation, éducation, on revient toujours à l'éducation, ... et ce dès le début de la maladie.
- Informations à propos d'une planification des soins et d'un soutien de qualité.
- Responsabilisation du patient.

4.1.3.4. Amélioration de l'observance thérapeutique

Améliorer la relation médecin-patient des manières suivantes :

- entretien, approche holistique et cadre temporel,
- mettre l'accent sur la responsabilité partagée : l'expertise médicale repose sur le médecin (elle se fonde sur des preuves), mais la mise en œuvre dépend du patient (elle se base sur l'expérience).

Outre les recommandations du médecin prescripteur, le pharmacien peut également contribuer à l'amélioration de l'observance thérapeutique en adoptant une stratégie en 3 points :

1. Encadrement selon un protocole lors de la première délivrance d'un médicament.
Insister et répéter les recommandations au patient, par le biais d'informations écrites et orales lorsqu'il utilise un médicament pour la première fois, ou quand il ne l'a pas utilisé depuis plus de 6 mois.
2. New Medicine Service – Entretien lors de la seconde délivrance.
Le pharmacien appellera le patient quelques semaines après le début de son nouveau traitement chronique (New Medicine Service). Il peut aussi avoir un entretien centré sur le patient à propos de son traitement nouvellement instauré lorsqu'il vient chercher les médicaments pour la

seconde fois (Entretien lors de la seconde délivrance). Le pharmacien lui demandera alors s'il rencontre des problèmes liés au médicament en question, ce qu'il en est de l'observance thérapeutique et si le patient souhaite davantage d'informations sur le médicament par le biais d'un protocole d'entretien semi-structuré).

3. Rappels électroniques en guise d'aide-mémoire pour le patient.

4.1.3.5. Approche multidisciplinaire (également en 1^e ligne)

- Meilleur encadrement du médecin de famille et du cabinet du médecin de famille par délégation des tâches (secrétariat, assistant du cabinet, etc.)
- Reconnaissance de la psychologie comme partie intégrante des soins du diabète/soins chroniques.
- Outre la réévaluation financière nécessaire du médecin généraliste, il est également nécessaire de réévaluer le rôle intrinsèque du généraliste.

4.1.3.6. Contrôle de la qualité et échelonnement

- Optimisation de la compréhension, de la communication et des conventions en matière de tâches entre les différents partenaires et échelons.
- Examen et analyse comparative par les pairs.

4.1.3.7. Simplification des formalités administratives

Modèle de financement avec suppression du tiers payant lorsque les soins sont nécessaires et incitants à un travail de qualité plutôt qu'au nombre de prestations.

4.1.3.8. Moyens électroniques (échange d'informations, rappels...)

4.2. Conclusion du jury

Le traitement du diabète de type 2 rencontre de nombreux obstacles, qui dépendent des facteurs inhérents aux cas suivants :

- La physiopathologie du diabète de type 2,
- Les facteurs sociétaux,
- Le patient,
- L'observance thérapeutique intentionnelle et non intentionnelle,
- Le traitement,
- Le médecin,
- Le système de soins de santé.

Comment améliorer le traitement du diabète de type 2 ?

- Initiatives à l'échelle sociétale,
- Diagnostic précoce en 1^e ligne,
- Approche holistique individualisée centrée sur le patient. Éducation du patient et des soignants de proximité,
- Amélioration de l'observance thérapeutique,
- Approche multidisciplinaire (également en 1^e ligne),
- Contrôle de la qualité et échelonnement,
- Simplification administrative,
- Moyens électroniques (échange d'informations, rappels...).

Le jury a attribué un grade de recommandation 1C (Forte recommandation, niveau de preuve faible ou très faible) à ces propositions et invite donc fermement chaque professionnel de la santé à son niveau (médecin généraliste, pharmacien, spécialiste, diététicien...), chaque organisme de la santé (INAMI, mutualités, hôpitaux, groupements professionnels...) et chaque patient (individuellement ou dans le cadre d'organisations de patients) à prendre ses responsabilités autant que possible.

Une éducation thérapeutique des soignants et des soignés pourra apporter une solution au problème de maltraitance, dans une approche multidisciplinaire avec l'aide des paramédicaux et la collaboration entre médecins de première ligne et médecins spécialistes en endocrino-diabétologie, à l'intérieur d'un système de soins bien organisé sans être trop coercitif.

C'est par cette approche seulement – un renforcement de tous les maillons de la chaîne – que nous pourrons améliorer la qualité des soins.

Conclusion générale

Comme dans le reste du monde, le diabète est en pleine progression au sein de la population belge. La grande majorité de ces patients sont atteints de diabète de type 2. Dans la tranche des 20-70 ans, la prévalence est estimée à plus de 8%, dans le groupe des plus de 65 ans, elle atteint plus de 25%. La morbidité est considérable : outre les complications aiguës liées au diabète (hypo- et hyperglycémie), il génère des complications chroniques par micro- et macroangiopathie, pouvant amener à des complications potentielles au niveau des reins, des yeux, du système nerveux et du système cardiovasculaire. Ces diverses complications peuvent considérablement diminuer la qualité de vie du patient et de son entourage et sont à l'origine d'une augmentation de la mortalité.

Les coûts sont considérables pour la société et sont en augmentation. Le nombre de patients sous traitement médicamenteux atteint près de 6% au sein de la population belge. En 10 ans, les dépenses de l'INAMI pour le diabète ont doublé.

Plusieurs facteurs peuvent réduire la morbidité, la mortalité et les coûts : un mode de vie sain avec une activité physique suffisante et une alimentation équilibrée, ainsi qu'un traitement dynamique. La régulation d'un patient atteint de diabète est un exercice individuel, qui doit prendre en compte les spécificités de chaque patient : âge et espérance de vie, durée du diabète, complications et comorbidité, attitude du patient... Dans la littérature, on parle d'approche centrée sur le patient (patient-centered approach).

Le traitement du diabète rencontre de multiples obstacles. Ils peuvent se situer au niveau du patient (facteurs génétiques, observance thérapeutique...) ou de la société (mode de vie), être liés au médecin (inertie et suivi thérapeutiques) ou être inhérents au système de soins de santé (échelonnement, aspects financiers...).

Le prédiabète constitue une entité pathologique à part. Dans ce cas précis, la glycémie augmente de manière telle que le risque d'évolution vers un diabète et le risque de maladies cardiovasculaires s'élèvent. Ces dernières peuvent se situer tant au niveau microvasculaire (reins, rétine et système nerveux) que macrovasculaire (maladies vasculaires, AVC, crise cardiaque...). Les aménagements du mode de vie (régime alimentaire, exercice...) restent la meilleure recommandation pour empêcher l'évolution vers un diabète et des complications cardiovasculaires. Dans une moindre mesure, la metformine peut avoir un effet favorable.

Une fois que le diagnostic du diabète de type 2 a été posé, le patient doit, si nécessaire, adapter son mode de vie en fonction de la maladie. En matière de médicaments, la metformine demeure le premier choix. Les effets indésirables les plus importants sont d'ordre gastro-intestinal et peuvent être évités en adoptant une posologie lente et en évitant d'absorber la metformine à jeun. L'acidose lactique constitue une complication redoutable de la metformine, mais elle est heureusement rare. Une fonction rénale réduite, un risque d'hypoxie tissulaire et d'insuffisance hépatique constituent des contre-indications éventuelles. Il est conseillé d'arrêter la prise de metformine en cas de possibilité de déshydratation, d'usage de produits de contraste néphrotoxiques et la veille d'une opération chirurgicale programmée.

En cas d'intolérance (en monothérapie), les sulfamides hypoglycémiantes constituent le premier choix. L'insuline et les gliptines (inhibiteurs de la DPP 4) sont d'autres options.

Si la metformine seule n'est pas suffisante, une bithérapie à base de sulfamides hypoglycémiantes reste la ligne directrice. Faute d'étude possédant des critères de jugement forts et de données à long terme concernant les nouvelles molécules (glitazones, gliptines (inhibiteurs de la DPP 4) et incrétinomimétiques), les arguments qui poussent à modifier l'approche classique sont insuffisants.

Il existe plusieurs options pour individualiser la thérapie en fonction des caractéristiques du patient (âge, poids, fonction rénale, fonction cardiaque, risque d'hypoglycémie, observance thérapeutique...). Cette approche adaptée au patient offre davantage de chances d'atteindre les objectifs fixés.

Les indications incitant à ajouter de l'insuline à la metformine ou à une bithérapie (metformine combinée aux sulfamides ou autres) peuvent être les suivantes : insuffisance rénale sévère, contrôle glycémique insuffisant, besoin de flexibilité dans le dosage, nécessité d'un schéma d'administration flexible dans le cas d'une population active... toujours bien entendu en tenant compte de la volonté du patient. Lorsqu'un patient commence une insulinothérapie, on choisit une insuline à action lente, avec une durée d'action intermédiaire ou longue. Ces diverses alternatives ne présentent aucune différence d'efficacité.

Une approche médicamenteuse basée sur des données probantes et tenant compte des particularités du patient (patient-centered approach) n'est qu'une étape pour arriver à un meilleur traitement du diabète. Un large éventail de points d'impact pourraient encore être optimisés (par exemple : initiatives à l'échelle sociétale visant le mode de vie, favoriser un diagnostic précoce, améliorer l'observance thérapeutique, multidisciplinarité, contrôle de la qualité et échelonnement, simplification des formalités administratives...). Pour l'instant, la responsabilité réside en chaque professionnel de la santé à son niveau (médecin généraliste, pharmacien, spécialiste, diététicien...), chaque organisme de la santé (INAMI, mutualités, hôpitaux, groupements professionnels...) et chaque patient (individuellement ou dans le cadre d'organisations de patients). Chaque maillon de la chaîne doit prendre ses responsabilités dans la mesure de ses capacités et optimiser la prise en charge du diabète.

Bibliographie

Guides de pratique (utilisés par le groupe bibliographique)³

American College of Physicians	Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med.</i> 2012;156:218-231
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Management of Diabetes: A national clinical guideline. March 2010 www.sign.ac.uk
NICE The National Collaborating Centre for Chronic Conditions	-Type 2 Diabetes National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. -Type 2 Diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. May 2009 -Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. October 2010 www.nice.org.uk
American Diabetes Association	Standards of Medical Care in Diabetes - 2012 <i>Diabetes Care</i> , vol 35, suppl 1, January 2012
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA)	Clinical Practice Guideline for type 2 Diabetes Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08
Domus Medica	Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. WVVH-VDV BERCHEM/GENT, 2005. Opvolgrapport 2007 en 2009. www.domusmedica.be . Validated by CE-BAM

Références

Abdelmoneim AS, Hasenbank SE, Seubert JM et al. Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14:130-138.

ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2011; 364:818-828.

ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

Andersson C, Vaag A, Selmer C et al. Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. *BMJ Open* 2012;2:e000433. doi:10.1136/bmjopen-2011-000433

³ Aperçu des niveaux de preuves et des grades de recommandation utilisés dans les guides de pratique : voir étude de la littérature

Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:160-168.

Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3259-3265

Aschner P, Chan J, Owens D, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-69.

Astrup A, Rossner S, Van GL, Rissanen A, Niskanen L, Al HM, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME 2009 Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 374:1606-1616

Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, et al. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl* 2004;92:S22-4.

Azoulay L, Yin H, Filion KB et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ*. 2012 May 30;344:e3645. doi: 10.1136/bmj.e3645.

Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens*. 2006; 24:2047-2055.

Barr EL, Wong TY, Tapp RJ, et al. Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria in individuals with impaired glucose metabolism? *Diabetes Care* 2006;29:1114-6.

Bennett WL, Wilson LM, Bolen S et al. Oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. Comparative Effectiveness Review Number 27. (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 602-613. - également accessible en version complète sur internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55754/>)

Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28: 759-771

Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010;151:1473-86.

Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JC, Shah AB, Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1411-5.

Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulphonylureas, or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested-control analysis. *Diabetes care* 2008; 31: 2086-2091.

- Bolli G, Dotta F, Colin L, et al. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:589-595.
- Bolli G, Dotta F, Rochotte E, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:82-90.
- Bonds D, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD Study. *BMJ* 2010; 340: b4909.
- Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004 Aug;47(8):1396-402. Epub 2004 Jul 24.
- Bosi E, Camisasca R, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007;30:890-895.
- Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1659-1663.
- Buyschaert M, Bergman M. Definition of prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 289- 297
- Canadian diabetes Association. Clinical practice guidelines; 2008; (Internet).
- Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, Jacobson P, Lonroth H, Maglio C, Naslund I, Pirazzi C, Romeo S, Sjöholm K, Sjöström E, Wedel H, Svensson PA, Sjöström L 2012 Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 367:695-704
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-2643.
- Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1093-1104.
- Charlton MR. Fibrosing non-alcoholic steatohepatitis : on being a blind man in a dark room looking for a black cat (that isn't there). *Gastroenterology* 2011;140:25-28.
- Chen SW, Tsan YT, Chen JD et al. Health Data Analysis in Taiwan Research Group. Use of Thiazolidinediones and the Risk of Colorectal Cancer in Patients With Diabetes: A nationwide, population-based, case-control study. *Diabetes Care* published ahead of print October 5, 2012, doi:10.2337/dc11-2197
- Colagiuri S, Dickenson S, Girgis S, Colagiuri R. National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC, 2009.
- Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, et al. Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional approach: The COSMIC Approach Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 539-543.
- Cugati S, Cikamatana L, Wang JJ, et al. Five year incidence and progression of vascular retinopathy in persons without diabetes: the blue mountain eye study. *Eye* 2006;20:1239-45

- Currie CJ, Poole CD and Gale E. A. M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1766-1777
- de Boer IH, Rue TC, Hall YN et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2011; 305:2532-2539.
- Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB et al. GLAI Study Investigators. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2007; 30:2458-2464
- DeFronzo R, Hissa M, Garber A, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-55.
- DeFronzo R, Ratner R, Han J, et al. Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
- DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med*. 2010; 123(3 Suppl):S38-S48
- DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J et al. Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med*. 2010; 27:309-317.
- DeFronzo R, Tripathy D, Schwenke D, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M 2011 Type 2 diabetes can be prevented with early pharmacological intervention. *Diabetes Care* 34 Suppl 2:S202-S209
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA 2011 Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2354-2366
- Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN et al. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin versus glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy*. 2005; 25:637-645.
- Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12:233-240.
- Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the diabetes prevention program. *Diabet Med* 2007;24:137-44
- Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

- Droumaguet C, Balkau B, Simon D, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006;29(7):1619–25
- Dubas TC, Johnson WC, Siegal AM. Metformin induces lactic acidosis: potentiation by ethanol. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1981; 33: 21-30.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150-156.
- Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD;DARTS/MEMO Collaboration. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001; 18, 483-488.
- Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 33: 497-507.
- Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:157-166.
- Filozof C, Gautier J-F. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010;27:318-26.
- Filozof C, Schwartz S, Foley J. Effect of vildagliptin as add-on therapy to a low-dose metformin. *World J Diabetes* 2010;1:19-26.
- Ford ES, Zhao G, Li C. Prediabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1310–7.
- Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2436–40.
- Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality. *Diabetes Care* 2000;23:1113–8.
- Gale E. Newer insulins in type 2 diabetes. *BMJ* 2012; 345:e4611.
- Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2270-78.
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:475-483.
- Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care*. 2007; 30:389-394

- Garber A, Klein E, Bruce S et al. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8:156-163.
- Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L et al. PRESERVE- β Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; 28: 2093-2099
- Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–6.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319-328
- Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model. *Diabetes*. 2012;61:1250-1262.
- Gier B, Butler PC, Lai CK et al. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:121-131.
- Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64:1619-1631.
- Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA*. 1971; 218:1400-1410.
- Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res* 2009;41:368-373.
- Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14:1061–1072
- Guan Y, Hao C, Cha DR et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR gamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med*. 2005; 11:861-866
- Hamann A, Garcia-Puig J, Paul G et al. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with Type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008; 116:6-13.
- Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M et al. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:853-860.
- Heine R, Van Gaal L, Mihm M, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005;143:559-569.
- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423–9.

- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6):CD008143. doi: 10.1002/14651858.CD008143.pub2. Review.
- Hemmingsen B, Christensen L, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012; 344:e1771.
- Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diab Ob Metab* 2007;9:733–745.
- Holman RR, Paul SK, Bethel A et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1-13.
- Holman R, Farmer A, Davies M, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
- Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contraindications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 1999; 16: 692-696.
- Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005; 48: 2454-2459.
- Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al. RECORD Study Group. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med.* 2007; 24:626-634.
- Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 1005-1011
- Infospot Médicaments: l'utilisation des antidiabétiques. INAMI avril 2010.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1327–34
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes care* 2012 Jun;35(6):1364-79.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al. Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2011; 154:554-559.
- Jehle P, Micheler C, Jehle D, et al. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999;354:1604-7.
- Jia W, Gao X, Pang C, et al. Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai Diabetic Complications Study (SHDCS). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3724–31.
- Josephkutty S, Potter JM,. Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients. *Diabetic Med* 1990; 7: 510-514.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2427-2443

Kamber N, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study. *Med J Aust.* 2008; 188: 446-449.

Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.

Kelly T, Bazzano L, Fonseca V, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.

Kendall D, Riddle M, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091.

Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* published ahead of print October 25, 2012, doi:10.2337/dc12-1801

Knight PV, Semple CG, Kesson CM. The use of metformin in the elderly patient. *J Clin Exp Gerontol* 1986; 8: 51-58.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM 2002 Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403

Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis and metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of 'metformin-associated lactic acidosis'. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 195-201.

Lalau JD, Vermersch A, Hary L, et al. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 329-332.

Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009;52:1990-2000.

Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2005; 293:194-202.

Maedler K, Carr RD, Bosco D et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:501-506

Martin CK, Gupta AK, Smith SR et al. Effect of pioglitazone on energy intake and ghrelin in diabetic patients. *Diabetes Care.* 2010; 33:742-744

Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111: 583-590.

Matthews D, Charbonnel B, Hanefeld M, et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:167-174.

Matthews D, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:780-789.

McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 2005; 173: 502-504.

McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2011;5(1):e35-e48.

Melsom T, Mathisen UD, Ingebretsen OC, et al. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population. *Diabetes Care* 2011; 34: 1546–51.

Milman S, Crandall JP. Mechanisms of vascular complications in prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 309-325

Moen MF, Zhan M, Hsu VD et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4:1121-1127.

Mullan RJ, Montori VM, Shah ND et al. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1560-1568.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. ADA, EASD. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.

Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.

Nauck M, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.

NICE National institute for Health and Clinical Excellence. The management of type 2 diabetes: 2010 NICE Guidelines (Internet).

Nye JN, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c380-c383.

ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *New Engl J Med* 2012;367:319-28.

Pan C, Xing X, Han P, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:737-744.

Panzer C, Lauer M, Brieke A, et al. Association of fasting plasma glucose with heart recovery in healthy adults. *Diabetes* 2002;51:803–7.

Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2012; 110:826-833.

Pfützner A, Schöndorf T, Tschöpe D, et al. PIOfix-study: effects of pioglitazone/metformin fixed combination in comparison with a combination of metformin with glimepiride on diabetic dyslipidemia. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:637-43.

Phung. O. Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *JAMA*, 2010. Vol 303, No. 14

- Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI 2012 Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 46:469-476
- Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:673–82.
- Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;375:1447-1456.
- Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract* 2011;65:397-407.
- Putz Z, Tabak AG, Toth N, et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009;32:181–3.
- Rajala U, Laakso M, Qiao Q, et al. Prevalence of retinopathy in people with diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998;21:1664–9
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia* 2009;52:1019-1026.
- Ramachandran A, Snehalatha C 2011 Diabetes prevention programs. *Med Clin North Am* 95:353-72, viii
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The indian diabetes prevention programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297.
- Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1672-1678
- Rapports Annuels INAMI, partie 6 Données Statistiques.
- Raz I, Wilson P, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381.
- Réunion de consensus INAMI du 29 mai 2008 : L'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux, dans le traitement du diabète.
- Roberts VL, Stewart J, Issa M et al. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27:1535-1547
- Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 2006;29:554 – 559.

Roumie CL, Hung AM, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012; 157:601-610.

Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1892-1899.

Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2005 May;118 Suppl 5A:27S-34S

Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-2055.

Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care* 2011;34:518-23

Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4: CD002967.

Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol* 2011; 74: 191-196.

Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26:540-549.

Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2011; 32:1900-1908.

Schwarz PE, Greaves CJ, Lindstrom J, Yates T, Davies MJ 2012 Nonpharmacological interventions for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 8:363-373

Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S et al. Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract.* 2010 ; 64:562-576.

Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–11.

Shah ND, Mullan RJ, Breslin M et al. Translating comparative effectiveness into practice: the case of diabetes medications. *Med Care.* 2010;48 (6 Suppl): S153-S158.

Shaw J. Diagnosis of prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 341-352

Singelton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448–53.

Singelton JR, Smith AG. Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007? *Curr Diab Rep* 2007;6:420–4.

Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-192.

- Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004; 255: 179-18.
- Strowig S, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:633 – 641.
- Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108–11.
- Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-2290.
- Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, et al. Diagnostic thresholds for diabetes: the association of retinopathy and albuminuria with glycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;73:315–21
- Taskinen M-R, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:65-74.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59.
- Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia*. 2008; 51:921-925.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- Umpierrez G, Issa M, Vlahjnic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22:751-759.
- Ussher JR and Drucker DJ. Cardiovascular Biology of the Incretin System. *Endocrine Reviews* 2012; 33: 187-215
- Van de Castele M. Cijfers over het gebruik van antidiabetische geneesmiddelen. Consensusvergadering RIZIV 29 november 2012.
- Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic population, the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:245–51
- Van Onzenoort. Therapietrouw. *Geneesmiddelenbulletin* 2012; 5:49-55.
- Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:167 – 177
- Vincent AM, Hinder LM, Pop-Busui R, et al. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:257–67.

- Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):550–62.
- Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-248.
- Wing RR, Lang W, Wadden TA et al. Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34:1481-1486.
- Wong TY, Barr ELM, Tapp RJ, et al. Retinopathy in persons with impaired glucose metabolism: the Australian Diabetes Obesity Lifestyle (AusDiab) Study. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1157–9
- Wong TY, Duncan BB, Hill Golden S, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the atherosclerosis risk in communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2949–54
- Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310–7
- Yang W, Pan C, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 217-24.
- Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet*. 2005 ; 366:1241-1242
- Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389–396.
- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33:1665-73
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. *Diabetes Care* 2008;31:464–9.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32:1224-1230.