

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge du diabète de type 2, suivies par la Fiche de transparence de janvier 2008.

Diabète de type 2

Date de recherche jusqu'au 15 septembre 2015

Définition

A côté de la glycémie à jeun > 126mg/dl et de la glycémie > 200mg/dl après une charge de glucose, un seuil en HbA1c > à 6,5% fait maintenant partie des critères diagnostiques pour le diabète de type 2^{1,a}.

- a. Le seuil en HbA1c > à 6,5% a été défini par rapport au risque de complications dans les études épidémiologiques (principalement la rétinopathie diabétique)². Le dosage de l'HbA1c présente les avantages suivants : moins de fluctuations que la glycémie à jeun (qui peut varier selon les conditions de stress, en cas d'infection), dosage qui ne doit pas se faire à jeun, plus simple à mettre en œuvre qu'une charge en glucose, et stabilité du prélèvement à température ambiante². Par contre, le nombre de diabétiques recensés par cette méthode est inférieur à ceux recensés au moyen de la glycémie à jeun, sans que l'on sache si cela a ou non des conséquences en termes de prévention des complications du diabète. Parmi d'autres désavantages, on relève un coût supérieur, une accessibilité moindre et un dosage perturbé par certaines pathologies (hémoglobinopathies, méthémoglobinémies, ...)².

Épidémiologie

Une méta-analyse d'études prospectives³ montre que la consommation de boissons sucrées est associée de façon significative à l'incidence de diabète de type 2, et ce indépendamment de l'obésité. La consommation régulière de boissons édulcorées et de jus de fruits semble également liée à l'incidence de diabète de type 2, mais ces résultats sont susceptibles d'être influencés par des biais.

Traitement non médicamenteux

Chez des patients nouvellement diabétiques, à charge calorique égale, un **régime méditerranéen** (légumes, céréales complètes, 30 à 50g d'huile d'olive, réduire la consommation de viande rouge et privilégier poissons et volaille) est plus efficace pour retarder le recours aux médicaments, qu'un régime pauvre en lipides. Dans le suivi d'une RCT menée en Italie, après 4 ans, 77% des patients dans le groupe régime pauvre en lipide avaient eu recours à un médicament hypoglycémiant, alors qu'ils n'étaient que 44% dans le groupe régime méditerranéen (p<0,001)⁴.

La chirurgie bariatrique semble plus efficace que les mesures hygiéno-diététiques, mêmes intensives, sur le contrôle glycémique, les rémissions de diabète et la nécessité de recours aux médicaments. Deux (petites) études avec suivi à long terme, vont dans ce sens^{a,b}.

- a. Dans la première RCT⁵, on a inclus 61 patients diabétiques et obèse dans 3 groupes : un groupe a reçu une intervention intensive sur le style de vie dans le but de perdre du poids, un groupe a subi un bypass gastrique (roux-en-Y) et le dernier a reçu un anneau gastrique ajustable par voie laparoscopique. Après 3 ans, on a pu analyser les données pour 52 patients. Il y a eu plus de rémissions partielles et/ou complètes du diabète et de suppressions de traitement médicamenteux dans le groupe by-pass gastrique que dans la groupe anneau gastrique ajustable (40% versus 29% pour la rémission et 65% versus 33% pour la suppression de traitement, respectivement). Aucun patient dans le groupe intervention intensive sur le style de vie n'est entré en rémission ($p=0,004$ pour la comparaison avec la chirurgie) ou n'a pu stopper le traitement médicamenteux. L'ensemble des patients ont perdu du poids, mais pas dans la même proportion (réduction moyenne de 25% dans le groupe bypass gastrique, 15% dans le groupe anneau gastrique ajustable et de 5,7% dans le groupe intervention intensive sur le style de vie). La petite taille de l'échantillon limite les conclusions possibles.
- b. Pour la seconde RCT⁶ (n=61), il s'agit des résultats du suivi à 5 ans d'une étude dont les résultats du suivi à 2 ans avaient montré la supériorité de la chirurgie bariatrique sur le traitement médical en termes de contrôle glycémique et de rémissions^{6,7}. Il s'agit du plus long suivi publié à ce jour pour une comparaison entre chirurgie bariatrique et traitement médical chez des patients diabétiques. Les patients ont été randomisés dans 3 groupes différents (traitement médical, bypass gastrique Roux-en-Y et diversion bilio-pancréatique). A 5 ans, il y a toujours significativement plus de patients dans le groupe traitement chirurgical qui sont en rémission partielle de leur diabète par rapport au groupe traitement médical, même si les chiffres en valeur absolue sont moins élevés que lors de l'évaluation après 2 ans (37% (Roux-en-Y) et 63% (diversion bilio-pancréatique) à 5 ans versus 75% et 95% à 2 ans respectivement). Ils présentent également une réduction plus importante de leur risque cardio-vasculaire, moins de complications en lien avec le diabète et un usage moins important de médicaments (en ce compris l'insuline et les médicaments cardio-vasculaires). Il n'y a pas d'analyse statistique en ce qui concerne les données sur les complications du diabète. Il y a également eu une évaluation sur la qualité de vie (critère secondaire) et les scores sont significativement meilleurs dans les groupes chirurgicaux. Il n'y a pas eu de décès dans les groupes chirurgicaux et aucune complication à long terme, tandis qu'il y a eu une complication chirurgicale précoce dans chacun des groupes chirurgicaux. Il y a eu plus de complications métaboliques dans les groupes chirurgicaux et en particulier dans le groupe diversion bilio-pancréatique (anémie ferriprive, hypoalbuminémie, ostéopénie et ostéoporose, lithiase rénale ; pas d'analyse statistique).

Traitement médicamenteux

Une étude de cohorte^{8,9} chez des patients vétérans américains pour évaluer le devenir des diabétiques en fonction du choix de leur traitement de 2^e ligne (après échec de la monothérapie avec metformine) a montré que le choix d'un **sulfamidé hypoglycémiant** mène à plus de complications et de mortalité que le choix d'une **glitazone**. Ces résultats demandent confirmation dans une RCT mais amènent à s'interroger sur la sécurité des sulfamidés hypoglycémiants. La généralisation de ce résultat à l'ensemble de la population

diabétique n'est pas possible (étude non-randomisée^a et cohorte qui concerne majoritairement des hommes au statut socio-économique faible).

Analogues du GLP-1

Une RCT a comparé l'administration hebdomadaire de dulaglutide à l'administration quotidienne d'insuline glargine chez des patients diabétiques de type 2 traités par l'insuline lispro prandiale et éventuellement la metformine (AWARD-4)¹⁰. Après 26 semaines, la diminution moyenne en HbA1c était significativement plus importante avec la dulaglutide mais la pertinence clinique de cette différence reste incertaine. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient significativement plus importants dans le groupe dulaglutide. L'incidence des hypoglycémies symptomatiques était élevée dans les 3 groupes (80%).¹¹ Il nous manque une évaluation de la combinaison de la dulaglutide hebdomadaire avec une insuline basale, plutôt que prandiale, une forme de traitement susceptible d'être mieux apprécié par les patients pour leur facilité d'emploi¹².

- a. La RCT (n=884) a comparé la dulaglutide hebdomadaire (dose de 1,5mg et dose de 0,75mg) à l'insuline glargine quotidienne au coucher chez des patients diabétiques de type 2 déjà traités par l'insuline lispro prandiale et éventuellement la metformine (AWARD-4). Il s'agit d'une étude de non infériorité. Après 26 semaines, la diminution moyenne en HbA1c était significativement plus importante avec la dulaglutide (différences de 0,22% (p=0,005) pour la dulaglutide 1,5mg et 0,17% (p=0,015) pour la dulaglutide 0,75mg). Pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne les hypoglycémies symptomatiques (seuil de glucose plasmatique $\leq 3,9$ mmol/l ou 70mg/dl) documentées (78,4% versus 82,9% versus 82,4% respectivement sous dulaglutide 1,5mg, dulaglutide 0,75mg et glargine ; p=0,22 pour dulaglutide 1,5mg vs glargine et p=0,87 pour dulaglutide 0,75mg versus glargine)¹⁰.

Une méta-analyse a évalué l'association d'analogues du GLP-1 avec l'insuline basale¹³. En comparaison à d'autres traitements antidiabétiques, la combinaison a permis une légère réduction de l'HbA1c avec des fréquences d'hypoglycémies similaires et une réduction moyenne du poids de 3 kg environ. En comparaison à des régimes à l'insuline seule, l'association a également permis un meilleur contrôle glycémique (réduction supplémentaire de l'HbA1c de 0,1%), avec un risque réduit d'hypoglycémies et une réduction moyenne du poids de 5 kg environ. La pertinence clinique de cette différence sur le contrôle glycémique reste incertaine, mais le profil favorable sur le risque d'hypoglycémies et sur le poids semble intéressant. Il s'agit de résultats globaux qui incluent des analogues du GLP-1 sous diverses formes (à courte et longue durée d'action confondues) sans pouvoir déterminer les formes les plus avantageuses en association¹⁴. Une autre limitation réside dans la durée relativement courte des études incluses (en moyenne 25 semaines) et un potentiel important de biais (12 des 15 études sont sponsorisées par l'industrie pharmaceutique et majoritairement non aveugle)¹⁵.

- a. MA (N=15/n=4348) qui a comparé (??) la combinaison d'une insuline basale à un analogue de la GLP-1 (toutes formes confondues). Par rapport aux autres traitements antidiabétiques, la combinaison a permis une réduction supplémentaire en HbA1c de 0,44% (ICà95% de 0,29 à 0,60) sans augmentation du risque relatif de faire une hypoglycémie (RR=0,99 ; IC à 95% 0,76 à 1,29) et une réduction moyenne du poids (perte de 3,22kg avec IC à 95% 1,54 à 4,9). Si l'on compare les régimes avec l'insuline seule (basale + bolus), la combinaison insuline basale + analogues du GLP-1 a également permis une

réduction supplémentaire de l'HbA1c de 0,1% (IC à 95% 0,02 à 0,17) avec un risque relatif plus faible d'hypoglycémies (RR=0,67 ; IC à 95% 0,56 à 0,80) et une réduction moyenne du poids de 5,66kg (IC à 95% 1,51 à 9,8).

Dans le cadre de l'évaluation des formes hebdomadaires des analogues du GLP-1, une RCT (n=599) a comparé la dulaglutide hebdomadaire avec la liraglutide quotidienne chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés sous metformine (AWARD-6)¹⁶. Après 26 semaines, la dulaglutide hebdomadaire (1,5mg) est non-inférieure à la liraglutide quotidienne (1,8mg) avec des différences en réduction moyenne en HbA1c de 0,06% (réduction moyenne de 1,42% dans le groupe dulaglutide et de 1,36% dans le groupe liraglutide). Il n'y a pas eu de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne les effets indésirables et la tolérance. Il serait utile d'évaluer l'impact des formes hebdomadaires sur l'observance thérapeutique effective du patient¹⁷.

Une RCT a évalué l'effet sur le poids corporel après la prise de liraglutide versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses et sous régime associé à 1 à 3 autres traitements antidiabétiques oraux (n=846)¹⁸. Après 56 semaines, la liraglutide à la dose de 3 mg par jour a montré une perte de poids significative de 4 kg par rapport au placebo (p<0,001) et la liraglutide à la dose de 1,8mg par jour a montré une perte de poids significative de 2,7 kg par rapport au placebo (p<0,001). Sur le plan des effets indésirables, il y a eu plus de problèmes gastro-intestinaux avec la liraglutide.

Inhibiteurs du co-transporteur glucose-sodium de type 2 (SGLT2)

Une deuxième molécule de cette classe thérapeutique, l'empagliflozine, a été commercialisée en Belgique. Une méta-analyse a montré une réduction en HbA1c d'environ 0,6% et une perte de poids d'environ 1,8kg par rapport au placebo. En monothérapie, le risque d'hypoglycémies n'est pas accru, mais il l'est lorsqu'il est associé à la metformine, un sulfamidé ou l'insuline. A la différence de la canagliflozine, l'empagliflozine n'est pas métabolisée par le cytochrome P450¹⁹. Les résultats, publiés en septembre 2015, de l'étude de sécurité cardiovasculaire imposée par les autorités régulatrices pour toutes les nouvelles molécules dans le diabète (EMPA-REG) sont prometteurs. Pour la première fois depuis 1998, une autre molécule que la metformine montre, chez des patients diabétiques à risque cardio-vasculaire élevé, un bénéfice sur le risque cardiovasculaire (réduction par rapport au placebo, du risque combiné de décès cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC non mortels, tant avec la dose de 10 et de 25mg par jour). Néanmoins, des précisions supplémentaires restent nécessaires avant de pouvoir mieux positionner cette molécule dans la stratégie de traitement des patients diabétiques²⁰.

Contrôle très strict de la glycémie et des facteurs de risque cardiovasculaires

Une *Revue Cochrane* évaluant l'intérêt du contrôle strict de la glycémie par rapport au contrôle standard, sur des critères forts et discutée dans la mise à jour précédente de la fiche de transparence, vient d'être retirée^{a, 21}.

- a. Les motifs décrits concernent l'implication de 2 des auteurs qui ont été employés par des firmes pharmaceutiques. Cette méta-analyse concluait que le contrôle strict n'améliorait pas la mortalité totale ni cardiovasculaire, mais semblait réduire les complications micro-vasculaires au détriment d'une augmentation du risque d'effets indésirables sévères. Les études incluses dans cette méta-analyse étant majoritairement à haut risque de biais, les conclusions étaient dans tous les cas d'un niveau de preuve peu élevé. La *Collaboration Cochrane* prévoit de publier un nouveau protocole pour une revue systématique couvrant ce sujet, incluant des améliorations dans les méthode de recherche et d'inclusion ainsi qu'une politique plus stricte en ce qui concerne la définition des conflits d'intérêts.

Une analyse post hoc des données de l'étude ACCORD, suggère que la mortalité totale et cardiovasculaire est 87% plus élevée chez les patients inclus qui présentent une néphropathie diabétique par rapport à ceux qui n'en souffrent pas (HR=1,87 ; IC à 95% 1,65 à 1,11)²². Parmi les patients avec néphropathie, le traitement hypoglycémiant intensif, en comparaison au traitement standard, était associé à une augmentation significative de la mortalité toutes causes de 31% et de la mortalité cardiovasculaire de 41%. Ces données vont dans le sens d'une prudence accrue dans le choix de la cible glycémique individualisée chez les diabétiques avec néphropathie.

Les patients inclus de l'étude VADT, qui n'avait pas montré de bénéfice du contrôle intensif de la glycémie chez des diabétiques de longue durée et âgés, ont été suivis pendant 10 ans après la fin de l'étude²³. Les résultats montrent une différence, en faveur du contrôle intensif (réalisé pendant l'étude initiale) sur les événements cardiovasculaires majeurs, mais pas sur la mortalité cardiovasculaire ni sur la mortalité totale. Ces résultats sont à interpréter avec prudence, étant donné que le traitement durant les 10 années de suivi était inconnu et que l'effet démontré atteint de façon limite la signification statistique (HR=0,83 ; IC à 95% 0,70 à 0,99; p=0,04) sans montrer une réduction du nombre de décès et sans informations sur la qualité de vie^{24,25}.

Prévention des complications

A propos du traitement de l'hypertension :

- Suite à l'étude ACCORD, les valeurs tensionnelles cibles pour le patient diabétique ont été modifiées dans les recommandations et ont été alignées sur les valeurs tensionnelles cibles pour l'hypertension en général (< 140/90 mmHg). La question de savoir si cette modification est valable fait toujours l'objet de discussions^{26, 27}. Une importante méta-analyse (nombre d'études=40 / nombre de patients=100.354) sur le sujet a été publiée récemment²⁸. Elle a étudié l'association entre un traitement antihypertenseur et des événements micro- et macrovasculaires dans le diabète de type 2. Dans l'analyse globale des résultats, on montre que le fait de traiter le patient diabétique hypertendu avec un antihypertenseur réduit le risque de mortalité totale, de maladie cardio-vasculaire, de maladie coronarienne, d'AVC, de rétinopathie et d'albuminurie. Les auteurs ont également évalué l'effet du traitement antihypertenseur en fonction de la PA systolique des patients au moment de leur inclusion, et en fonction de leur PA systolique obtenue en fin de période d'intervention. Lorsque les patients avaient une PA systolique supérieure ou égale à 140 mmHg au moment de leur inclusion, le traitement antihypertenseur était bénéfique vis-à-vis de tous les critères

d'évaluation énoncés ci-dessus. Par contre, lorsque les patients avaient, au moment de l'inclusion, une PA systolique inférieure à 140 mmHg, ou lorsque leur PA systolique en fin d'étude était inférieure à 130 mmHg, l'effet n'était bénéfique que sur l'AVC et l'albuminurie. Il semble donc que les effets bénéfiques d'un traitement antihypertenseur soient surtout démontrés chez les patients dont la PA systolique initiale est supérieure à 140 mmHg. Il y a une diminution supplémentaire du risque d'AVC dans le groupe avec contrôle plus strict de la pression artérielle, mais au prix d'une augmentation du risque d'effets indésirables sérieux.

- Une nouvelle *Revue Cochrane* a étudié l'impact du contrôle de la tension artérielle sur la rétinopathie chez les diabétiques²⁹. Les preuves disponibles indiquent (??) un effet bénéfique de la réduction de la pression artérielle (PA) dans la prévention de l'apparition de la rétinopathie diabétique. Par contre, il manque des preuves pour soutenir un effet bénéfique dans le ralentissement de la progression d'une rétinopathie diabétique déjà installée ; de même pour la progression d'un œdème maculaire cliniquement significatif ou pour l'aggravation de la perte de l'acuité visuelle.
 - a. Cette revue a inclus des études avec des groupes de patients hétérogènes et a donné des résultats en sous-groupe par type de diabète (1 ou 2) et en fonction du statut du patient à l'inclusion en ce qui concerne son hypertension (contrôlée ou non au moment de son inclusion). Par contre, il n'y a pas d'analyse en fonction de la durée d'évolution du diabète ou des cibles de PA atteintes³⁰. Ces résultats ne remettent pas en question l'importance de traiter l'hypertension chez les patients diabétiques dans le but de réduire les complications cardiovasculaires et la progression de la néphropathie diabétique³⁰.
- Une méta-analyse en réseau (N=157/n=43.256) a évalué l'efficacité et la sécurité comparatives des médicaments anti-hypertenseurs chez des patients diabétiques souffrant de néphropathie³¹. Aucun agent anti-hypertenseur utilisé seul ou en combinaison ne prolonge la survie des patients diabétiques et souffrant de néphropathie. En ce qui concerne la progression vers la néphropathie terminale, seuls la combinaison d'un sartan et d'un IECA (OR=0,62 ; IC à 95% 0,43 à 0,90) ainsi que le sartan pris isolément (OR=0,77 avec IC à 95% de 0,65 à 0,92) ont montré un bénéfice significatif. Rappelons que le CHMP de l'EMA a restreint, en mai 2014, l'usage de la bithérapie chez les diabétiques avec néphropathie en raison des risques d'hyperkaliémie, d'atteinte rénale et d'hypotensions artérielle démontrées dans plusieurs études randomisées contrôlées à large échelle (ONTARGET, ALTITUDE et VANEPHRON)³².

Sécurité

Dans les RCP belges, la **metformine** est contre-indiquée dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 45 ml/min ou 60 ml/min en fonction du RCP des spécialités concernées. Une synthèse méthodique a analysé 65 publications (dont seulement une RCT) à propos de l'usage de la metformine chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Elle montre que les taux sériques de metformine restent généralement dans la marge thérapeutique et que les concentrations en lactate ne sont pas plus élevées lorsque la metformine est utilisée chez des patients ayant une eGFR entre 30 et 60 ml/min. Bien que ces données soient issues

principalement d'études observationnelles ou de la pharmacovigilance, elles permettent, selon les auteurs, la prescription de metformine chez des patients en insuffisance rénale légère à modérée^{33, 34}. Les récentes recommandations française³⁵ et néerlandaise³⁶ ne contre-indiquent pas l'usage de la metformine lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min, mais proposent une adaptation de la dose, avec un contrôle plus régulier de la fonction rénale et une attention particulière aux situations à risque d'aggravation de la fonction rénale. Elles contre-indiquent l'usage de la metformine lorsque la clairance est inférieure à 30 ml/min. La synthèse méthodique³⁷ vient approuver ces recommandations.

L'étude de sécurité cardiovasculaire à propos de la **sitagliptine**, imposée par les agences de régulations pour toutes les nouvelles médications du diabète, a été publiée (TECOS)³⁸. A l'instar de la saxagliptine et de l'alogliptine, l'ajout de la sitagliptine à un traitement de fond n'augmente pas le risque d'événements cardiovasculaires^a. Une réduction du risque cardiovasculaire reste à prouver.

- a. Dans cette étude TECOS, le critère primaire était un composite de décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde ou AVC non mortels ou hospitalisation pour angor instable. Il n'y a pas eu d'augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque contrairement à la saxagliptine (critère secondaire)³⁹. Il convient de noter que la réduction en HbA1c dans le groupe sitagliptine n'était que de 0,3% par rapport à placebo, ce qui reste une réduction très modeste⁴⁰.

Un lien entre l'usage de **pioglitazone** et cancer (en particulier de la vessie) est évoqué depuis quelques années et dans ce cadre les autorités régulatrices américaines et européennes ont mis en garde les prescripteurs contre ce risque potentiel et imposé une adaptation des notices⁴¹. Les données de suivi étendu à 10 ans de 2 études épidémiologiques viennent d'être publiées⁴² et semblent rassurantes.

- a. Il s'agit d'une part d'une étude prospective de cohorte parmi des patients diabétiques (américains) pour la survenue de 10 sortes de cancers (prostate, sein, poumons, colon, lymphome non hodgkinien, utérus, pancréas, reins/vessie, rectum et mélanome). D'autre part, une étude cas-témoin nichée au sein de cette même cohorte (« nested case-control study ») qui a été réalisée pour évaluer le cancer de la vessie. Tant dans l'analyse prospective que dans l'étude cas-témoin nichée, on ne montre pas d'association statistique entre l'usage de la pioglitazone et le risque du cancer de la vessie. Les auteurs mentionnent néanmoins qu'un risque accru ne peut être exclu (résultats dans l'étude prospective : 89,8 pour 100.000 personnes-années parmi les utilisateurs de pioglitazone versus 75,9 pour 100.000 personnes-années parmi les non-utilisateurs ; aHR=1,06 ; IC à 95% 0,89 à 1,26 et dans l'étude cas-témoin nichée : on retrouve un usage de la pioglitazone chez 19,6% des cas de cancer et chez 17,5% des contrôles; aHR=1,18 ; IC à 95% 0,78 à 1,80). A propos des autres cancers, on montre un lien statistique entre l'usage de la pioglitazone et l'augmentation du risque de cancer de la prostate et du pancréas, ce qui nécessite des études complémentaires.

La Revue Prescrire attire l'attention sur les risques d'obstructions intestinales en lien avec l'usage des **gliptines**⁴³. L'EMA avait déjà fait état de 35 notifications d'obstruction intestinales avec l'exénatide et 24 notifications avec le liraglutide en 2013. Ces effets indésirables sont d'ailleurs repris dans les RCP de ces 2 molécules avec une fréquence rare. En mai 2015, ce sont 36 notifications d'obstructions intestinales avec le sitagliptine et 19 avec la vildagliptine

qui ont été faites par l'EMA. L'hypothèse du mécanisme d'action réside dans le fait que la GLP-1 a comme effet, entre autres, de ralentir la vidange gastrique et le transit intestinal.

Suite à la publication des deux études de sécurité cardiovasculaires sur la **saxagliptine** (SAVOR-TIMI) et l'**alogliptine** (EXAMINE), la FDA a jugé le profil de sécurité cardiovasculaire acceptable. Néanmoins, le signal qui concerne le risque de décompensation cardiaque nécessite des études supplémentaires⁴⁴.

Une publication a analysé les relations entre les divers **agents hypoglycémiants** et le risque de décompensation cardiaque⁴⁵. Les auteurs rappellent d'emblée que le diabète en tant que tel est associé à un risque de décompensation cardiaque doublé chez l'homme et multiplié par 5 chez la femme⁴⁵. Le lien entre l'usage et le risque de décompensation cardiaque semble démontré avec les glitazones et avec les gliptines. Pour l'insuline et les sulfamidés hypoglycémiants l'association n'est pas claire. Pour les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2, les données sont actuellement indisponibles^a.

- a. Le lien entre l'usage et le risque de décompensation cardiaque semble démontré avec les glitazones (3 RCT montrent un accroissement du risque, dont 2 sont statistiquement significatives) et avec les gliptines (une MA ayant inclus EXAMINE et SAVOR TIMI entre autres, montre un risque accru, mais tout juste significatif, en lien avec l'usage de gliptines par rapport à tout autre comparateur actif ou placebo; RR=1,16 ; IC à 95% 1,01 tot 1,33). Avec les analogues du GLP1, il n'existe quasi pas de données exploitables (quelques toutes petites études randomisées qui suggèrent un effet protecteur). Pour l'insuline, l'association entre son usage et le risque de décompensation cardiaque est complexe. En effet, la rétention hydro-sodée induite par l'insuline est démontrée (et serait responsable en partie de la prise de poids), mais les patients généralement mis sous insuline sont en général plus âgés et avec une évolution plus longue de leur diabète, ce qui pourrait constituer un facteur de risque indépendant pour la décompensation cardiaque. Les sulfamidés hypoglycémiants, bien que responsables d'une augmentation de la sécrétion d'insuline, ne produisent pas de rétention hydro-sodée. Certaines études épidémiologiques rétrospectives ont montré que les sulfamidés étaient associés à un risque supérieur de décompensation cardiaque en comparaison à l'usage de la metformine et similaire au risque avec les glitazones. La metformine n'est pas associée à un accroissement du risque de décompensation cardiaque. Pour les inhibiteurs du SGLT2, les données sont actuellement indisponibles, mais leur mécanisme d'action (qui augmente la diurèse) suggère plutôt un effet protecteur.

Le comité d'évaluation du risque de pharmacovigilance de l'agence européenne du médicament (EMA) évalue le risque d'acidocétose diabétique⁴⁶ en lien avec l'usage des **inhibiteurs du SGLT2**. Dans le courant du mois de mai 2015, on dénombrait déjà une centaine de cas dans le monde, dont certains ont nécessité une hospitalisation. Les cas notifiés étaient le plus souvent atypiques (pas d'hyperglycémie associée), ce qui a contribué à un retard de diagnostic et prise en charge⁴⁷.

Entre mars 2008 et novembre 2012 au centre de pharmacovigilance de Créteil, 41 notifications de pemphigoïdes bulleuses ont été attribuées aux **gliptines** (dans l'ordre décroissant avec vildagliptine, sitagliptine puis saxagliptine)⁴⁸.

Références

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S81-90, Jan. DOI: 10.2337/dc14-S081.
2. Rédaction Prescrire. HbA1c et diagnostic du diabète de type 2. *La Revue Prescrire* 2014;34:769-70, Octobre.
3. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:h3576. DOI: 10.1136/bmj.h3576.
4. Rédaction Prescrire. Diabète de type 2: "régime méditerranéen" pour retarder la prise d'hypoglycémiant. *La Revue Prescrire* 2015;35:294.
5. Wise J. Bariatric surgery is linked to more diabetes remission than lifestyle intervention alone, study finds. *BMJ* 2015;351:h3603. DOI: 10.1136/bmj.h3603.
6. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;386:964-73. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)00075-6.
7. CBIP. La prise en charge du diabète de type 2. Fiche de transparence 2008.
8. Prentice JC, Conlin PR, Gellad WF, et al. Capitalizing on prescribing pattern variation to compare medications for type 2 diabetes. *Value Health* 2014;17:854-62, Dec. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.2674.
9. Frakt A. An Observational Study Goes Where Randomized Clinical Trials Have Not. *JAMA* 2015;313:1091-2. Comment on: Prentice JC, Conlin PR, Gellad WF, et al. Capitalizing on prescribing pattern variation to compare medications for type 2 diabetes. *Value Health* 2014;17:854-62, Dec. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.2674.
10. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet* 2015;385:2057-66. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60936-9.
11. Soloway B. Dulaglutide as a substitute for long-acting insulin in a basal-bolus regimen? *NEJM Journal Watch* 2015, June 18. Comment on: Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet* 2015;385:2057-66. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60936-9.
12. Østoft SH, Christensen M. An alternative combination therapy for type 2 diabetes? *The Lancet* 2015;385:2020-2. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60615-8.
13. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2014;384:2228-34. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61335-0.

14. Young LA, Buse JB. GLP-1 receptor agonists and basal insulin in type 2 diabetes. *The Lancet* 2014;384:2180-1. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61409-4.
15. Ospina NS, Montori VM. Review: In type 2 diabetes, GLP-1 agonists plus basal insulin reduce HbA1c without increasing hypoglycemia. *American College of Physicians* 2015.
16. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014;384:1349-57. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4.
17. Morey-Vargas OL, Shah P. In metformin-treated type 2 diabetes, weekly dulaglutide was noninferior to daily liraglutide for HbA1c levels. *American Academy of Family Physicians* 2014;161:JC9, November 18.
18. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:687-99, Aug 18. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
19. Anonymous. Empagliflozin. *Australian Prescriber* 2015, February 13.
20. CBIP. L'étude EMPA-REG: diminution de la mortalité cardio-vasculaire avec l'empagliflozine dans le diabète de type 2. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;42:84-5.
21. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. WITHDRAWN: Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD008143, Jul 29. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub4.
22. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2015;87:649-59, Mar. DOI: 10.1038/ki.2014.296.
23. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206, Jun 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1414266.
24. Brett AS. The VA diabetes trial: extended follow-up after intensive glycemic control. *NEJM J Watch* 2015, June 4. Comment on: Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206, Jun 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1414266.
25. Anonymous. Modest effect of tight glycaemic control for type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* 2015;53:86. DOI: 10.1002/14651858.
26. Wise J. Blood pressure targets for type 2 diabetes should be lower, say researchers. *BMJ* 2015;350:h749. DOI: 10.1136/bmj.h749.
27. Rabi DM, Padwal R, Tobe SW, et al. Risks and benefits of intensive blood pressure lowering in patients with type 2 diabetes. *CMAJ* 2013;185:963-7, Aug 6. DOI: 10.1503/cmaj.120112.
28. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15, Feb 10. DOI: 10.1001/jama.2014.18574.
29. Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD006127. DOI: 10.1002/14651858.CD006127.pub2.

30. Smith AS, Tamhane S. Review: Intensive blood pressure control reduces retinopathy in diabetes. American College of Physicians 2015, June 16. Comment on: Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev 2015;1:CD006127. DOI: 10.1002/14651858.CD006127.pub2.
31. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. The Lancet 2015;385:2047-56. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)62459-4.
32. EMA. Combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS) to be restricted – CHMP endorses PRAC recommendation. 2014;EMA/294911/2014, May 23.
33. Scheen AJ. Metformin should not be contraindicated in patients with type 2 diabetes and mild to moderate renal impairment. Evid Based Med 2015;20:115, Jun. Comment on: Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA 2014;312:2668-75, Dec 24-31. DOI: 10.1001/jama.2014.15298, DOI: 10.1136/ebmed-2015-110184.
34. Anonymous. Time to reconsider metformin in CKD? Drug Ther Bull 2015;53:26-7.
35. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013.
36. Rutten GE, De Grauw WJ, Nijpels G. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts Wet 2013;10.
37. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA 2014;312:2668-75, Dec 24-31. DOI: 10.1001/jama.2014.15298.
38. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015, Jun 8. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
39. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26, Oct 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
40. Brett AS. Cardiovascular effect of Sitagliptin in type 2 diabetes. NEJM J Watch 2015, June 11. Comment on: Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015, Jun 8. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
41. Wise J. No strong association is found between pioglitazone and bladder cancer. BMJ 2015;351:h3934. DOI: 10.1136/bmj.h3934.
42. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. JAMA 2015;314:265-77, Jul 21. DOI: 10.1001/jama.2015.7996.
43. Rédaction Prescrire. Gliptines, exénatide, liraglutide: "obstructions intestinales". La Revue Prescrire 2015;35:665.
44. Husten L. Diabetes drugs get neither restrictions nor endorsements from FDA committee. J Watch 2015;April 16.

45. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *The Lancet* 2015;385:2107-17. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61402-1.
46. EMA. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started. EMA 2015;EMA/390062/2015, June 12.
47. Rédaction Prescrire. Gliflozines: acidocétoses. *Revue Prescrire* 2015;35:673.
48. Rédaction Prescrire. Gliptines: pemphigoïdes bulleuses. *La Revue Prescrire* 2014;34.

Diabète de type 2

Date de publication jusqu'au 1^{er} septembre 2014

L'épidémiologie du diabète

Une étude observationnelle réalisée à partir de bases de données administratives a montré que l'usage des statines à dose élevée (rosuvastatine \geq 10 mg; atorvastatine \geq 20 mg; simvastatine \geq 40 mg) est associé à une augmentation modérée (+15%) du risque d'apparition du diabète de type 2, en comparaison à l'usage de statines à plus faible dose. C'est une donnée que les cliniciens doivent prendre en compte lors du choix d'une statine¹.

L'approche non médicamenteuse dans la prévention du diabète de type 2

Une analyse en sous-groupe d'une étude randomisée contrôlée en première ligne de soins a évalué l'efficacité préventive d'un régime méditerranéen sur le diabète de type 2 (prévention primaire)^a. Après un suivi moyen de 4 ans, on constate une réduction relative du risque de diabète de type 2 d'environ 40% chez les patients qui ont suivi un régime méditerranéen supplémenté d'huile d'olive vierge extra, en comparaison à un simple conseil de régime pauvre en graisses. Les participants ne devaient pas augmenter leur activité physique ni restreindre les calories ingérées. Il n'y a pas eu de différences entre les groupes en ce qui concerne le poids corporel, le périmètre abdominal et le niveau d'activité physique suggérant un effet lié au choix des composants alimentaires et non à une éventuelle perte de poids². Le mécanisme par lequel l'alimentation méditerranéenne réduit le risque de diabète de type 2 est inconnu.

- a. RCT, menée en Espagne en première ligne de soins. L'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité préventive du régime méditerranéen (supplémenté en huile d'olive vierge extra ou en noix) sur les événements cardiovasculaires, chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, mais sans antécédents cardiovasculaires (PREDIMED study). Dans un sous-groupe de 3.541 patients âgés de 55 à 80 ans, non encore diabétique, on a évalué l'incidence du diabète de type 2 pendant la période de l'étude (suivi moyen de 4,1 ans). Les rapports de hasard multivariés étaient de 0,6 (IC à 95% de 0,43 à 0,85) pour le régime méditerranéen supplémenté en huile d'olive vierge extra et de 0,82 (IC à 95% de 0,61 à 1,10) pour le régime méditerranéen supplémenté en noix. Une hypothèse est que ce type de régime alimentaire pourrait réduire l'inflammation, le stress oxydatif et la résistance à l'insuline. Une des limitations est que le diabète n'était pas un critère d'évaluation primaire dans cette étude, et que cette analyse est secondaire et conduite dans un sous-groupe de patients, sélectionnés après randomisation sur base du fait qu'ils n'étaient pas diabétiques. La population étudiée était majoritairement de race blanche et à risque cardiovasculaire élevé ce qui limite la généralisation des résultats³.

Le traitement non médicamenteux du diabète de type 2

Dans le cadre de l'efficacité de la chirurgie bariatrique, les données de suivi à long terme d'une étude prospective en première ligne de soins qui évalue les taux de rémission du diabète et les complications en lien avec le diabète chez des patients obèses opérés en comparaison à un groupe contrôle viennent d'être publiés (*Swedish Obese Subjects*)^a. Après 15 ans, les taux de rémissions étaient moins élevés que lors du suivi précoce (30,4 % après 15 ans versus 72,3% après 2 ans) mais toujours significativement meilleurs dans le groupe chirurgie bariatrique. L'incidence cumulée des complications macro-vasculaires (réduction du risque de 32%) était significativement réduite dans le groupe chirurgie bariatrique, tout comme les complications micro-vasculaires (plus de 50% de réduction du risque).

- a. Etude prospective de cohorte, menée dans 25 services de chirurgie et 480 centres de première ligne en Suède, qui a inclus 4047 patients (2010 patients ont choisi la procédure chirurgicale et 2037 patients ont été inclus dans le groupe contrôle, sélectionnés pour leur correspondance aux patients opérés sur 18 variables différentes). Parmi les patients inclus, 260 dans le groupe contrôle et 343 dans le groupe chirurgie bariatrique étaient diabétiques au moment de l'inclusion. Les critères d'inclusions et d'exclusions étaient les mêmes pour les 2 groupes. Les groupes différaient pour certains critères, avec en moyenne des patients 1,7 ans plus jeunes et avec une tension artérielle, un BMI et des taux d'insulinémie à jeun plus élevés dans le groupe chirurgical, ce qui constitue un profil à priori moins avantageux dans le groupe chirurgie. La mortalité dans les 90 jours qui ont suivi le début de l'étude a été de 0,58% dans le groupe chirurgie et 0,38% dans le groupe contrôle. Les taux de rémission du diabète étaient de 72,3% après 2 ans (contre 16,4% dans le groupe contrôle, OR=13,3 ; IC à 95% 8,5 à 20,7 ; p <0,001) et de 30,4% après 15 ans de suivi (contre 6,5% dans le groupe contrôle, OR=6,3 ; IC à 95% de 2,1 à 18,9 ; p <0,001). Les complications macro-vasculaires ont été observées chez 44,2 pour 1000 années-patients dans le groupe contrôle et 31,7 pour 1000 années-patients dans le groupe d'intervention (HR=0,68 ; IC à 95% 0,54 à 0,85 ; p=0,001). L'incidence cumulée des complications micro-vasculaires était de 41,8 pour 1000 années-patients dans le groupe contrôle et de 20,6 pour 1000 années-patients dans le groupe d'intervention (HR=0,44 ; IC à 95% 0,34 à 0,56 ; p<0,001)⁴.

Le traitement médicamenteux du diabète de type 2

Médicaments agissant sur le système incrétine
Analogues du GLP1

Dulaglutide

Le dulaglutide est un analogue du GLP1 à longue durée d'action qui vient d'obtenir son autorisation de mise sur le marché par l'EMA. Une injection par semaine de dulaglutide n'est pas inférieure à une injection quotidienne de liraglutide en ce qui concerne le contrôle glycémique, c'est ce que montre

une petite étude menée pendant 6 mois⁵. Nous ne disposons pas de données sur son efficacité sur les complications du diabète⁶.

Exénatide

L'exénatide sous sa forme hebdomadaire a été comparée à l'insuline glargine en injection quotidienne dans une étude déjà décrite précédemment, chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés avec leur traitement de fond^a. Les résultats du suivi à 3 ans montrent toujours un bénéfice léger de l'exénatide sur le contrôle glycémique (avec pertinence clinique incertaine). Cet effet doit être mis en balance avec une augmentation de la fréquence de certains effets secondaires. On dénombre deux fois plus de diarrhées et vomissements, 7 fois plus de nausées, mais par contre 3 fois moins d'hypoglycémies avec l'exénatide hebdomadaire. La proportion d'effets indésirables sévères a été identique dans les 2 groupes. L'efficacité sur les complications du diabète n'a pas été étudiée.

- a. DURATION-3 : Etude ouverte incluant 456 patients dont le contrôle de la glycémie était insuffisant malgré un traitement optimal à base d'antidiabétiques oraux. Les patients étaient randomisés entre un traitement supplémentaire avec 1 injection de 2 mg d'exénatide/semaine, et un traitement consistant en 1 injection quotidienne d'insuline glargine. Le suivi à 3 ans montre un effet persistant sur le contrôle glycémique légèrement en faveur de l'exénatide, en comparaison à l'insuline glargine, avec une différence moyenne de 0,2% en HbA1c (IC à 95% 0,39% à 0,02% ; p=0,03) mais toujours avec une pertinence clinique incertaine. Les effets indésirables gastro-intestinaux ont été plus fréquents avec l'exénatide : nausées chez 15% (versus 2% sous insuline), diarrhées chez 14% (vs 7%), vomissements chez 6% (vs 3%). Ils ont diminué en fréquence au cours du temps. 15% des patients ont rapporté des effets indésirables sévères dans chacun des 2 groupes. Les hypoglycémies ont été 3 fois plus fréquentes sous insuline glargine (0,9 épisode/patient/an, contre 0,3 sous exénatide).

Inhibiteurs de la DPP4

Linagliptine

Une étude en phase 3, a évalué l'effet d'un traitement *add-on*, à base de linagliptine versus placebo^a. La réduction en HbA1c était légèrement supérieure avec la linagliptine (-0.6%). Il n'y a pas de données sur des critères d'évaluations forts. Les effets indésirables sont survenus à la même fréquence dans les 2 groupes. Les hypoglycémies ont été l'effet indésirable le plus fréquent dans les 2 groupes, sans différence statistiquement significative. Néanmoins, les hypoglycémies semblent plus nombreuses sous linagliptine chez les patients qui recevaient un sulfamidé hypoglycémiant. Les hypoglycémies et leurs conséquences sont souvent pointées du doigt lorsqu'il s'agit d'évaluer la sécurité des traitements dans le diabète, en particulier chez la personne âgée et c'est un des arguments qui soutiennent la recommandation d'individualiser la cible glycémique au patient et de viser une cible moins stricte chez les personnes âgées^{7, 8}.

- a. RCT en phase 3 chez 241 diabétiques âgés de 70 ans ou plus et insuffisamment contrôlés ($HbA1c > 7\%$) avec la metformine, un sulfamidé ou une insuline basale, ou la combinaison de ces molécules. Ils ont été randomisés pour recevoir soit la linagliptine 5mg soit un placebo. Suivi de 24 semaines. Le critère d'évaluation primaire était la différence en $HbA1c$. La réduction en $HbA1c$ était en moyenne de $-0,64\%$ après 24 semaines avec la linagliptine en comparaison au placebo. Les effets indésirables sont survenus à la même fréquence dans les 2 groupes ($75,9\%$). Ils ont été qualifiés de sévères chez $8,6\%$ des patients sous linagliptine contre $6,3\%$ des patients sous placebo (pas de calcul statistique). Les hypoglycémies ont été l'effet indésirable le plus fréquent dans les 2 groupes, sans différence statistiquement significative ($24,1\%$ dans le groupe linagliptine et $16,5\%$ dans le groupe placebo ; OR 1,58 ; IC à 95% 0,78 à 3,78 ; $p=0,208$). Les hypoglycémies ont été plus nombreuses sous linagliptine chez les patients qui recevaient un sulfamidé hypoglycémiant en traitement de fond?

Inhibiteurs du co-transporteur glucose-sodium de type 2 (SGLT2)

Les inhibiteurs du SGLT2 sont une nouvelle classe d'hypoglycémiant par voie orale disponible depuis peu. Ils sont responsables de la réabsorption au niveau du tubule proximal rénal de 90% du glucose filtré par le rein. L'action hypoglycémiant s'exerce via la glycosurie générée par l'inhibition de cette réabsorption. Deux molécules, la dapagliflozine^a et la canagliflozine^b, ont déjà fait l'objet d'une évaluation et obtenu leur autorisation de mise sur le marché par les autorités de régulation. Deux autres molécules (empagliflozine et ivergliclozine) sont en cours d'évaluation¹⁰. Actuellement, seule la canagliflozine est commercialisée en Belgique (depuis le 1^{er} décembre 2014). L'effet modeste sur le contrôle glycémique, les effets secondaires (principalement des infections des voies génito-urinaires en lien avec la glycosurie induite) et l'absence de données de sécurité à plus long terme et sur des critères d'évaluation fort, font que, à l'heure actuelle, ces molécules ne sont certainement pas un premier choix dans la prise en charge du diabète de type 2. La diversification de l'arsenal thérapeutique dans le diabète est bienvenu, mais d'autres études sont nécessaires pour préciser la place de ces molécules dans le traitement du diabète de type 2. Il manque des données d'efficacité sur des critères d'évaluations en lien avec les complications du diabète, des précisions sur leur efficacité lorsque la fonction rénale de ces patients diminue ainsi que sur certains effets indésirables potentiellement graves mentionnés (cancers de la prostate, du sein et de la vessie)¹⁰.

- a. La dapagliflozine, premier représentant de cette nouvelle classe thérapeutique, est autorisée sur le marché européen depuis novembre 2012 et est déjà commercialisée dans certains pays européens. Elle n'est à ce jour pas encore commercialisée en Belgique. La dapagliflozine a été évaluée dans quelques études randomisées contrôlées, dépassant rarement les 24 semaines et uniquement sur des critères d'évaluation intermédiaires (réductions en HbA1c) ¹¹⁻¹³. Ces études ont été menées versus placebo et majoritairement chez des diabétiques insuffisamment contrôlés sous traitement oral en monothérapie (metformine ; n=546, sulfamidé ; n=597, pioglitazone ; n=420) ou sous insuline associée à d'autres traitements oraux (n=808). Deux RCT (n=485+282) ont comparé la dapagliflozine au placebo chez des diabétiques de type 2 non encore traités aux médicaments. Ces études ont montré une réduction en HbA1c significative mais modeste, de l'ordre de 0,5% ainsi qu'une perte de poids d'en moyenne 1 à 2 kg. Une seule étude a duré plus de 24 semaines (n=814 ; 52 semaines) et a comparé la dapagliflozine au glipizide chez des diabétiques déjà traités avec de la metformine associée ou non à d'autres traitements oraux (étude de non infériorité, pas d'aveugle). La dapagliflozine n'a pas été inférieure au glipizide pour diminuer l'HbA1c. Le mécanisme d'action de la dapagliflozine ne mène pas aux hypoglycémies, cependant, dans les études de phase 3, les hypoglycémies ont été très fréquentes ($\geq 1/10$) lorsque la dapagliflozine était combiné à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline¹³. Les vulvovaginites, balanites et autres infections génitales associées ainsi que les infections des voies urinaires, surtout chez la femme ont été fréquentes ($\geq 1/100$ et $< 1/10$). On dénombre également des lombalgies, de la dysurie et de la polyurie. Un doute à propos d'une légère augmentation du risque de cancer de la prostate, du sein et de la vessie a poussé l'EMA à exiger des investigations supplémentaires¹³. L'insuffisance rénale

diminue l'effet hypoglycémiant de la molécule et augmente le risque d'effets indésirables¹⁴. Cette molécule ne devrait pas être utilisée chez les patients qui ont une eGFR<60ml/min/1.73m² ce qui limite son usage chez la personne âgée¹¹.

- b. La canagliflozine est la deuxième représentante de cette classe thérapeutique. Le dossier d'autorisation de l'EMA¹⁵ mentionne qu'elle a été évaluée dans 9 RCT, chez environ 10000 patients diabétiques en tout. Une étude l'a comparée au placebo en monothérapie, et a montré après 26 semaines une réduction en HbA1c de l'ordre de 1,16% avec la dose de 300mg et de 0,91% avec la dose de 100mg. Deux études ont été réalisées chez des patients avec metformine en traitement de fond. L'une a comparé la canagliflozine au glimépiride et l'autre à la sitagliptine sur une durée de 52 semaines. Dans les deux cas, la canagliflozine s'est révélée au moins aussi efficace pour réduire l'HbA1c. Une étude l'a comparée au placebo chez des patients avec insuline en traitement de fond et a montré au terme de 18 semaines, une réduction en HbA1c de l'ordre de 0,7%. Deux études ont été réalisées chez des patients sous traitement combiné de metformine+sulfamidé. L'une d'elle a comparé la canagliflozine à la sitagliptine et l'autre à un placebo. Une étude l'a comparée au placebo chez des patients sous traitement combiné de metformine+pioglitazone. Parmi les études qui ont comparé la canagliflozine au placebo chez des patients déjà sous mono ou bithérapie (dont la metformine), l'HbA1c a diminué dans une fourchette de 0,76 à 0,92 % avec la dose de 300mg et de 0,62 à 0,74% avec la dose de 100mg. L'EMA a émis un avis positif en février 2014 pour l'autorisation de mise sur le marché d'une formulation combinée canagliflozine/metformine à différents dosages, sur base de ce constat¹⁶. Une étude a été réalisée chez des patients avec une atteinte modérée de la fonction rénale et l'efficacité de la canagliflozine a été moindre avec une réduction en HbA1c de l'ordre de 0,3% avec la dose de 100mg¹⁵. Enfin, une étude a été réalisée dans une population de patients âgés entre 55 et 80 ans, avec une efficacité similaire sur le contrôle glycémique dans cette catégorie d'âge¹⁵.

In the pipeline

Un comité consultatif de la FDA a plaidé en faveur de l'autorisation pour la mise sur le marché d'une nouvelle forme d'insuline inhalée. Ce vote a surpris étant donné la propre revue très critique qu'a fait la FDA à propos de la sécurité d'emploi de cette molécule, en raison d'inquiétudes quant à une augmentation potentielle du risque de cancer pulmonaire dans les études cliniques, ce qui avait déjà été évoqué avec la précédente molécule inhalée, retirée du marché depuis¹⁷.

Le contrôle très strict de la glycémie et des facteurs de risque cardiovasculaires

Une Cochrane review portante sur la comparaison entre le contrôle strict de la glycémie et le contrôle standard, déjà discutée dans la mise à jour des Folia sur le diabète en 2011, a été actualisée^{a,18}. Huit nouvelles études (4926 patients supplémentaires) ont été incluses dans cette mise à jour. Les conclusions de la méta-analyse ne changent pas. D'une part, malgré une augmentation de 16% du nombre de patients inclus, les données sur les critères d'évaluation restent peu nombreuses et le risque de biais des études

inclus est élevé. D'autre part cibler un contrôle glycémique plus strict (par rapport à une prise en charge plus conventionnelle) ne réduit pas la mortalité toutes causes ni la mortalité cardiovasculaire, mais semble réduire le risque de complications micro vasculaires (-12% ; données à haut risque de biais) tout en augmentant le risque d'effets indésirables sévères et en doublant les hypoglycémies sévères.

- a. Méta-analyse de 28 RCTs (34 912 participants). Les études incluses comparaient des cibles pré-spécifiées de contrôle glycémique intensif avec un contrôle glycémique conventionnel chez des adultes atteints de diabète de type 2. Seules 2 études sont à faible risque de biais sur l'ensemble des domaines évalués. Pas de différence en ce qui concerne la mortalité totale (RR=1,00 avec IC à 95% 0,92 à 1,08; 34.325 participants, 24 études), ni la mortalité cardiovasculaire (RR=1,06 avec IC à 95% 0,94 à 1,21; 34.177 participants, 22 études). Le contrôle glycémique plus strict n'a pas montré de réduction du risque de complications macro-vasculaires (critère d'évaluation composite) en modèle d'effets aléatoires, alors qu'en modèle à effets fixes, la réduction est significative (RR (aléatoire)=0,91 ; IC à 95% 0,82 à 1,02; et RR (fixe)=0,93 ; IC à 95% 0,87 à 0,99; 32.846 participants, 14 études). Mais pour ce critère, l'hétérogénéité était substantielle. Le contrôle intensif semble réduire : les infarctus du myocarde non fatals (RR=0,87 ; IC à 95%de 0,77 à 0,98; 30.417 participants, 14 études), les amputations (RR=0,65 ; IC à 95% 0,45 à 0,94; 11.200 participants, 11 études), les complications micro-vasculaires (RR=0,88 ; IC à 95% 0,82 à 0,95; 25.927 participants, 6 études), la néphropathie (RR=0,75 ; IC à 95%de 0,59 à 0,95; 28.096 participants, 11 études), la rétinopathie (RR=0,79 ; IC à 95% 0,68 à 0,92; 10.300 participants, 9 études) et le risque de photocoagulation (RR=0,77 ; IC à 95% 0,61 à 0,97; 11.212 participants, 8 études). Pas de réduction du risque pour les AVC non fatals ni pour le recours à la revascularisation cardiaque ou périphérique. Le contrôle plus strict a augmenté le risque d'hypoglycémies sévères (RR=2,18 ; IC à 95%de 1,53 à 3,11; 28.794 participants, 12 études) et d'effets indésirables graves (RR=1,06 ; IC à 95% 1,02 à 1,10; 24.280 participants, 11 études). Il n'y a pas eu d'effet sur des critères en lien avec la qualité de vie globale.

La sécurité

Faisant suite au signal d'un risque accru de cancer de la vessie avec la pioglitazone, une publication des autorités de santé australienne a fait le point sur les données de sécurité concernant cette molécule¹⁹. Jusqu'à septembre 2013, la « Therapeutic Goods Administration » a reçu 212 notifications d'effets indésirables. Il s'agissait principalement de cas de décompensation cardiaque, d'œdèmes, de prise de poids, et de fracture chez la femme, mais il y a également eu 11 cas de cancer de la vessie rapportés alors qu'avant juin 2011 aucun cas n'avait été rapporté. Les autorités australiennes concluent que le rapport bénéfice/risque à long terme de la pioglitazone reste favorable et que les prescripteurs doivent en évaluer les avantages par rapport aux risques connus avant de prescrire cette molécule. Ces données de pharmacovigilance, à risque de biais, sont utiles pour attirer l'attention sur les éléments de sécurité à investiguer ultérieurement dans des essais randomisés contrôlés.

Depuis 2010 (retrait de la rosiglitazone), la FDA exige des études de sécurité cardiovasculaire pour tous les nouveaux produits hypoglycémisants oraux mis sur le marché²⁰. Deux études réalisées dans ce cadre, avec des molécules appartenant à la famille des inhibiteurs de la DPP4, ont été publiées. La première (SAVOR-TIMI) a analysé la saxagliptine^a, et la seconde (EXAMINE) l'alogliptine^b, dans des populations à haut risque cardiovasculaire. Ces études n'ont pas montré d'augmentation du risque cardiovasculaire. Elles ne montrent pas non plus de bénéfice cardiovasculaire, alors que le contrôle glycémique est supérieur dans le groupe traité, en comparaison au placebo²¹. Démontrer une réduction en HbA1c par rapport au placebo, ne mène malheureusement pas automatiquement à une réduction du risque cardio-vasculaire, ce qui met en doute l'intérêt de l'utilisation de l'HbA1c comme critère d'évaluation intermédiaire²⁰. Leur efficacité démontrée uniquement sur des critères intermédiaires, les doutes à propos des risques pancréatiques et le coût de ces molécules n'en font pas des premiers choix dans le traitement médicamenteux du diabète de type 2.

- a. RCT chez 16 492 patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire (présence d'antécédents ou de facteurs de risque). Les patients ont reçu de la saxagliptine ou un placebo en plus de leur traitement antidiabétique habituel. Durée médiane du suivi de 2,1 an. Le critère d'évaluation primaire était un composite de décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et AVC ischémique non fatals. Il est survenu de façon similaire dans les 2 groupes (7,3% sous saxagliptine versus 7,2% sous placebo ; HR avec la saxagliptine de 1,00 avec IC à 95% 0,89 à 1,12 ; p=0,99 pour la supériorité ; p<0,001 pour la non infériorité). Plus de patients dans le groupe saxagliptine ont été hospitalisés pour décompensation cardiaque (3,5% versus 2,8% ; HR=1,27 ; IC à 95% 1,07 à 1,51 ; p=0,007). Les taux de pancréatites aiguës et chroniques diagnostiqués a été similaire dans les 2 groupes (pancréatite aiguë chez 0,3% dans le groupe saxagliptine et 0,2% dans le groupe placebo ; pancréatites chroniques chez <0,1% dans le groupe saxagliptine et 0,1% dans le groupe placebo)²². L'augmentation du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, critère non spécifié au début de l'étude, justifie néanmoins des investigations supplémentaires²³
- b. RCT de non-infériorité, chez 5.380 patients diabétiques de type 2 hospitalisés pour infarctus du myocarde ou un angor instable dans les 15 à 90 jours précédant l'inclusion. Les patients ont reçu de l'alogliptine ou un placebo en plus de leur traitement antidiabétique et cardiovasculaire existant. Suivi médian de 18 mois. Le critère d'évaluation primaire était un composite de décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et AVC ischémique non fatals. Il est survenu à une fréquence similaire dans les deux groupes (11,3 % avec l'alogliptine et 11,8% avec le placebo ; HR=0,96 ; p<0,001 pour la non infériorité). L'insuffisance cardiaque n'était pas un critère d'évaluation dans cette étude²⁴.

Un signal de sécurité suggérant un risque accru de pancréatite en lien avec l'usage de médicaments agissant sur le système incrétiline a émergé dès le début de l'arrivée de ces produits sur le marché, mais c'est en 2013 que le

sujet a fait l'actualité²⁵ Plusieurs publications rassurantes sont venues compléter les connaissances à ce sujet dans le courant de l'année 2014 : deux méta-analyses^{26, 27} et une étude épidémiologique²⁸. Il y a également des données sur le risque de pancréatite aiguë et chronique, non augmenté, avec la saxagliptine dans l'étude de sécurité cardiovasculaire SAVOR-TIMI discutée ci-dessus²². La première méta-analyse^a a évalué les risques de pancréatites et de cancers pancréatiques en lien avec l'usage des gliptines en comparaison à un placebo ou à un autre traitement actif chez des patients diabétiques de type 2. Elle conclut que ce risque n'est pas modifié. Les patients inclus dans ces RCT peuvent avoir été sélectionnés sur base d'un profil de risque pancréatique moindre et les modalités de diagnostic d'épisodes de pancréatite aiguë (qui ne sont le plus souvent pas dans les critères d'évaluation prédéfinis) peuvent ne pas être claires, ce qui constitue une source de biais dans l'interprétation de ces résultats. Les taux d'évènements faibles et les courtes durées d'études sont également un frein à l'évaluation adéquate du risque de cancer pancréatique²⁷. La seconde méta-analyse^b conclut que l'incidence des pancréatites parmi les patients prenant un médicament agissant sur le système incrétine est faible et que ces médicaments n'accroissent pas ce risque en comparaison au placebo ou aux autres traitements actifs. L'étude cas témoin^c avait pour objectif de déterminer si l'usage de médicaments agissant sur le système incrétine chez des diabétiques de type 2, en comparaison aux sulfamidés hypoglycémifiants, était associé à un risque accru de pancréatite. A nouveau, le résultat ne montre pas d'association significative entre l'usage de cette classe thérapeutique et le risque de pancréatite aiguë²⁹. Toujours dans ce cadre, les rapports d'expertises des autorités de régulation (EMA et FDA) ont également été commentés^d et sont arrivés à la même conclusion. Les données évaluées sont donc rassurantes mais néanmoins insuffisantes en l'état actuel pour conclure à l'absence de lien de causalité entre l'usage de ces molécules et le risque de pancréatites^{29, 30}.

- a. Méta-analyse de RCTs. Les études comparant une gliptine à un placebo ou à un autre traitement actif (autre antidiabétique oral ou insuline) chez des patients diabétiques de type 2 et d'une durée supérieure à 12 semaines ont été incluses. Cent vingt-neuf RCTs (n=68 318, durée médiane des études = 24 semaines) ont rempli les critères d'inclusion. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne le risque de pancréatite, de cancer pancréatique et d'effets indésirables sévères. Des pancréatites ont été rapportées dans 25 études (n=20 526), à une fréquence pondérée de 0,17% dans le groupe gliptine, versus 0,18% dans le groupe contrôle (RRR 6,7% ; IC à 95% de -69 à 48). Des cancers pancréatiques ont été rapportés dans 15 études (n=10 815), à une fréquence pondérée de 0,13% dans le groupe gliptine versus 0,18% dans le groupe contrôle (RRR 28% ; IC à 95% de -61 à 68). Les effets indésirables sévères ont été rapportés dans 111 études (n=62 022) avec une fréquence pondérée de 6,1% dans le groupe gliptine versus 6,3% dans le groupe contrôle (RRR 2,8% ; IC à 95% de -4 à 10)²⁷.
- b. Méta-analyse ayant inclus 55 RCT, 3 études rétrospectives de cohorte et 2 études cas-témoins (n=353 639 patients). Les résultats poolés des 55 RCTs (à risque de biais faible à modéré, comptabilisant 37 pancréatites, ce qui correspond à une incidence de

base de 0,11%) ne montrent pas de risque accru avec les médicaments agissant sur le système incrépine en comparaison au contrôle (OR 1,11 ; IC à 95% 0,57 à 2,17). Les estimations réalisées par type de médicament agissant sur le système incrépine montrent des résultats similaires (OR 1,05 ; IC à 95% 0,37 à 2,94 avec les analogues du GLP-1 vs contrôle et OR 1,06 ; IC à 95% 0,46 à 2,45 avec les gliptines vs contrôle). Il n'y a pas non plus de différence lorsque l'on analyse les données en fonction du type de traitement contrôle. Les 3 études rétrospectives de cohorte (à risque de biais modéré à élevé) ont comptabilisé 1466 pancréatites, ce qui correspond à une incidence de base de 0,47% ; ces études n'ont pas non plus montré un risque accru de pancréatite, ni avec l'exénatide, ni avec la sitagliptine. Une des études cas-témoin à risque modéré de biais (1003 cas, 4012 témoins) n'a pas montré d'association (*adjusted* OR 0,98 ; IC à 95% 0,69 à 1,38) alors qu'une autre étude cas-témoins (1269 cas, 1269 témoins) à risque modéré de biais, suggère un risque accru de pancréatite aiguë associé à l'usage de l'exénatide ou de la sitagliptine (*adjusted* OR 2,07 ; IC à 95% 1,36 à 3,13 sur un usage pendant 2 ans)²⁶. Aucune des RCT incluses n'était spécifiquement conçue pour déterminer et juger les épisodes de pancréatite aiguë et la proportion de patients présentant des facteurs de risque connus pour la pancréatite aiguë (âge avancé, obésité, durée du diabète, antécédents de pancréatite aiguë, présence de lithiase vésiculaire, abus d'alcool) inclus dans ces études n'est pas claire²⁹. Les études observationnelles incluses portent sur une population plus large et probablement plus représentative de la situation réelle. Elles ont rapporté plus d'épisodes de pancréatites aiguës. Ces études sont à risque modéré à élevé de biais, ne permettent pas d'affirmer avec certitude l'exposition réelle ni l'exactitude des diagnostics de pancréatites et font un ajustement limité pour les facteurs confondants potentiels. Leurs résultats sont inconsistants, mais pour la plupart suggèrent un accroissement non significatif du risque de pancréatite aiguë²⁹.

- c. Etude de cohorte menée dans 680 centres de médecine générale au Royaume-Uni. On a apparié 20 748 nouveaux utilisateurs de médicaments agissant sur le système incrépine avec 51 712 utilisateurs de sulfamidés hypoglycémifiants. Le taux d'incidence de la pancréatite aiguë était de 1,45 pour 1000 patients par an (IC à 95% 0,99 à 2,11) pour les utilisateurs de médicaments agissant sur les incrépines et de 1,47 (IC à 95% 1,23 à 1,76) pour les utilisateurs de sulfamidés hypoglycémifiants. Le risque de pancréatite aiguë n'est pas différent entre les deux groupes (*hdPS adjusted Hazard Ratio* = 1 avec IC à 95% de 0,59 à 1,70)²⁸.
- d. La FDA et l'EMA ont exploré de nombreuses données en provenance de sources multiples (études toxicologiques chez l'animal sain, sur des modèles de rongeurs avec diabète, révision des données issues des études cliniques et observationnelles,...). Les données ne confirment pas le lien causal entre l'usage de médicaments agissant sur le système incrépine et les pancréatites et cancers du pancréas^{29, 30}. Rappelons que les liens de causalité sont toujours difficiles à établir à partir de rapports de cas et de données observationnelles, surtout s'il s'agit d'événements relativement rares (l'incidence des pancréatites aiguës par exemple chez les patients diabétiques est de l'ordre de 15 pour 10 000 patients par an²⁹), avec des longues périodes de latence et pour lesquels la maladie elle-même peut jouer un rôle contributif³⁰. Il en va de même lorsqu'il s'agit d'analyse de données issues d'études randomisées contrôlées lorsque l'évènement mesuré n'a pas fait l'objet d'une description précise des critères pour son diagnostic³¹.

Le risque d'acidose lactique est le facteur le plus limitant à la prescription de metformine. Ce risque a fait l'objet de nombreuses investigations et il semble qu'il ne soit pas supérieur chez les patients diabétiques qui consomment de la metformine en comparaison aux diabétiques qui n'en consomment pas. C'est le risque d'acidose lactique associé à l'injection intraveineuse de produit de contraste iodé qui semble le plus marquant. Il apparaît de plus en plus clair que les limites d'utilisation de la metformine présentes dans la notice sont trop strictes. La notice indique notamment une contre-indication en cas d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine $<60\text{ml/min}$), ce qui semble une précaution excessive à la lumière des données actuelles. Les auteurs suggèrent une réduction de la dose à partir d'une clearance située entre 30 et 60ml/min et une prudence et un suivi rapproché en cas de clearance $<30\text{ml/min}$. Ce sont surtout les situations aiguës avec risque d'altération rapide de la fonction rénale (déshydratation, infection sévère, choc, administration intraveineuse de produit de contraste) ou risque d'hypoxie (insuffisance cardiaque ou respiratoire aiguë, hémorragie, choc, sepsis,...) qui doivent faire preuve d'attention particulière. Il est recommandé de suspendre la metformine lors de la survenue de telles situations³².

L'insuline degludec, est un nouvel analogue de l'insuline à action prolongée autorisé sur le marché Européen (pas encore en Belgique), à la concentration classique de 100 unités par ml, mais également (une nouveauté, mais également une source d'erreur) à la concentration de 200 unités /ml. Cette molécule a été évaluée dans des essais comparatifs randomisés de non infériorité, non aveugle pour une durée de 26 à 52 semaines et uniquement en comparaison aux autres analogues de l'insuline déjà disponibles (glargine dans 9 essais et detemir dans 1 essai). Il n'y a pas de différence d'efficacité sur le contrôle glycémique ni sur le risque d'hypoglycémies sévères. Les décès et les effets indésirables graves ont été rapportés de façon similaire dans les différents groupes, mais une méta-analyse des essais cliniques réalisée par la FDA évoque un accroissement de 60% de la fréquence d'un combiné infarctus du myocarde, AVC et décès cardiovasculaire avec l'insuline degludec. L'absence de preuve d'une supériorité d'effet par rapport à d'autres formes d'insuline déjà nombreuses sur le marché, les incertitudes sur le risque cardiovasculaire et le coût de cette molécule justifie d'en déconseiller l'usage dans le cadre du diabète³³.

La prévention des complications du diabète

Les recommandations s'accordent à attribuer le premier choix à la metformine comme première étape du traitement médicamenteux. Par contre le choix du traitement à associer en deuxième intention reste un sujet controversé, principalement parce que les preuves pour guider ce choix restent limitées³⁴. L'insuline est souvent instaurée plus tardivement mais certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un bénéfice de l'instauration précoce de l'insulinothérapie, notamment sur la préservation de la fonction des cellules bêta du pancréas³⁴. Une étude épidémiologique a analysé les

événements cardiovasculaires et la mortalité toutes causes chez des patients diabétiques insuffisamment contrôlés sous metformine et chez qui le traitement a été intensifié avec soit un sulfamidé, soit de l'insuline^a. Les résultats ont montré que l'ajout de l'insuline en comparaison à l'ajout d'un sulfamidé était associée à un risque accru d'évènements cardio-vasculaires non fatals et de mortalité toutes causes. Ces résultats sont à l'opposé de ce que les auteurs avaient suspecté, s'attendant à moins de complications en lien avec un contrôle glycémique plus strict sous insuline en comparaison aux sulfamidés³⁴. Par contre, une autre publication, dans un contexte de risque cardiovasculaire particulièrement élevé, donne des résultats très positifs pour l'insuline. Il s'agit du suivi à 20 ans d'une RCT qui évaluait les effets sur la mortalité d'une intensification du contrôle glycémique au moyen de l'insuline en post infarctus, en comparaison à la poursuite du traitement standard^b. Les patients qui ont reçu l'insuline ont eu une survie médiane significativement améliorée (+2,3 ans). Ces données nécessitent plus d'investigations pour bien comprendre les risques associés à l'insuline³⁵. Avec les données issues d'études épidémiologiques, certains facteurs confondants ne peuvent être exclus, même avec des méthodes d'appariement des coefficients de propension de qualité élevées³⁴.

- a. Etude rétrospective menée dans une cohorte de 178 341 vétérans américains diabétiques initialement traités avec de la metformine. Pour 42 938 d'entre eux, le traitement a été intensifié soit avec de l'insuline ou un sulfamidé. 2436 patients ayant reçu l'insuline avec la metformine ont été associés à 12 180 patients ayant reçu un sulfamidé avec la metformine. Le critère d'évaluation primaire était un composite d'infarctus aigu, d'hospitalisation pour AVC et de mortalité toutes causes. Pour 1000 années-patients, ce critère est survenu chez 42.7 sous insuline vs 32.8 sous sulfamidés (aHR = 1.30 ; IC à 95% 1,07 à 1,58; P = 0,009)³⁵.
- b. Etude randomisée, non aveugle (sauf pour l'évaluation des résultats) réalisée en Suède dans des unités de soins coronaires, entre 1990 et 1993, où 620 patients diabétiques (parfois diagnostiqué au moment de l'admission) ont été randomisés, en post-infarctus immédiat (24h), à recevoir un traitement avec de l'insuline pour au moins 3 mois ou un traitement hypoglycémiant conventionnel. La publication concerne les résultats du suivi à 20 ans. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité (tant dans la publication initiale que dans le suivi à long terme) et l'analyse a été faite en intention de traiter. Le suivi moyen a été de 7,3 ans (entre 0 et 21,8 ans). La durée de survie médiane a été de 7 ans (IQR 1,8-12,4) dans le groupe insuline et de 4,7 ans (IQR 1,0-11,4) dans le groupe contrôle avec un rapport de hasard de 0,83 (IC à 95% 0,7 à 0,98)³⁶.

Dans le cadre de la prévention des complications du diabète, outre le contrôle glycémique, les modifications du style de vie font partie des mesures proposées dans la fiche de transparence (traitement non médicamenteux). Une analyse (données observationnelles) des données de l'étude ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination to Ramipril Global Endpoint Target*) montre que les régimes alimentaires qualifiés de sains (échelle d'évaluation mAEHI) sont associés à un risque moindre de progression de la

néphropathie^a. La quantité de sel par contre, ne semble pas avoir d'influence sur cette progression.

- a. Les auteurs ont analysé l'association entre la qualité globale de l'alimentation et des critères d'évaluation rénaux et de mortalité dans une cohorte de patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire faisant partie de l'étude ONTARGET. Les 6213 participants à cette étude ne présentaient pas de macro-albuminurie au moment de l'inclusion. Le type d'aliments consommés a été évalué une seule fois, au départ, au moyen d'un questionnaire et la qualité de cette alimentation a été évaluée au moyen d'une version modifiée de l'«Alternate Healthy Eating Index». Les consommations en sodium ont été estimées à partir d'analyses urinaires. Après 5,5 années de suivi, 31,7% des participants ont développé une maladie rénale chronique et 8,3% sont décédés. En comparaison aux participants dans le tertile inférieur de score mAHEI, les participants dans le tertile supérieur (correspondant à une alimentation plus saine) avaient un risque plus faible de maladie rénale chronique (*adjusted* OR=0,74 ; IC à 95% 0,64 à 0,84) et un risque plus faible de mortalité (OR=0,61 ; IC à 95% 0,48 à 0,78). Les participants dans le tertile le plus bas de la consommation de protéines totales avaient un risque accru de maladie rénale chronique en comparaison aux participants dans le tertile le plus élevé (OR=1,16 ; IC à 95% 1,05 à 1,30). La consommation de sodium n'était pas associée à la maladie rénale chronique. La consommation d'alcool modérée a réduit le risque de maladie rénale chronique (OR=0,75 avec IC à 95% 0,65 à 0,87) et la mortalité (OR=0,69 ; avec IC à 95% 0,53 à 0,89)³⁷. L'analyse n'a malheureusement pas pris en compte l'énergie totale consommée ni d'autres habitudes de vie telles que le tabagisme³⁸. Ces données confirment que le meilleur conseil alimentaire à donner aux patients diabétiques avec atteinte rénale est le même que celui qui est conseillé pour tous les autres (diabétiques sans atteinte rénale, patients hypertendus) à savoir, beaucoup de fruits et de légumes, des produits laitiers pauvres en graisses et des céréales complètes tout en limitant les graisses saturées et totales³⁸.

Des publications ont montré un bénéfice d'un « double blocage » du système rénine-angiotensine-aldostérone sur la progression de la protéinurie chez des patients avec maladie rénale et protéinurie, qu'ils soient diabétiques ou non.³⁹ Une RCT (VA Nephron D) a comparé, chez des patients diabétiques, avec insuffisance rénale légère à modérée et protéinurie, l'effet de la combinaison d'un IECA+sartan versus le sartan associé à un placebo sur des critères d'évaluation cliniquement pertinents (progression de l'insuffisance rénale et apparition d'une maladie rénale au stade terminal, mais également sur le risque de décès) ^a. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un risque accru d'effets indésirables (hyperkaliémie et atteinte rénale aiguë) avec la combinaison, sans évidence d'un avantage⁴⁰. Ces résultats viennent s'ajouter à ceux issus des études ONTARGET et ALTITUDE pour mettre en garde contre l'utilisation combinée de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine dans la situation de néphropathie diabétique en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable⁴⁰, ce qui a poussé l'EMA à formuler en septembre 2014 une restriction relative à l'usage de la thérapie combinée en cas de néphropathie diabétique⁴¹.

- a. RCT qui a inclus 1448 patients diabétiques de type 2 (âge moyen de 65 ans, 99% d'hommes), avec une insuffisance rénale légère à modérée (eGFR de 30 à 89,9ml/min/1,73m²). Le critère primaire était un combiné de la première occurrence d'un changement dans l'eGFR, un stade terminal de maladie rénale ou le décès. Il est survenu plus fréquemment, mais de façon non significative dans le groupe monothérapie que dans le groupe thérapie combinée (HR pour le traitement combiné=0,88 avec IC à 95% 0,7 à 1,12, p=0,30). Pas de bénéfice en ce qui concerne la mortalité (HR=1,04 avec IC à 95% 0,73 à 1,49 ; p=0,75). La thérapie combinée a par contre accru le risque d'hyperkaliémie (6,3 événements pour 100 années-patients contre 2,6 avec la monothérapie ; p<0,001) et les atteintes rénales aiguës (12,2 versus 6,7 événements pour 100 années-patients ; p<0,001)⁴².

Deux méta analyses ont évalué l'intérêt du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone chez des patients diabétiques de type 2. Une première a analysé les effets des IECA et des sartans, ainsi que d'autres classes d'antihypertenseurs, en monothérapie ou en association, sur la survie et des critères d'évaluation rénaux chez des patients diabétiques^a. La seconde a comparé l'effet des IECA et des sartans sur la mortalité totale, la mortalité cardio-vasculaire et les événements cardio-vasculaires chez des patients diabétiques de type 2^b. Dans la première publication, seuls les IECA ont montré un bénéfice par rapport au placebo, et uniquement sur le risque de doublement de la créatinine sérique. Les β -bloquants ont montré un effet significatif également, mais défavorable, sur la mortalité, comparativement au placebo. Dans la seconde publication, les IECA étaient associés à une réduction significative de la mortalité totale, de la mortalité cardio-vasculaire ainsi que des événements cardio-vasculaires majeurs. Les sartans n'ont montré aucun bénéfice sur ces critères, bien que leur usage fut associé à une réduction du risque de décompensation cardiaque de 30 %. Ces résultats indiquent clairement que les IECA sont un premier choix chez les patients diabétiques.

- a. Méta analyse Bayésienne en réseau (avec comparaisons directes et indirectes) de 63 RCTs et 36 917 patients diabétiques chez qui ont été comparés divers traitements antihypertenseurs (IECA, sartans, α -bloquants, β -bloquants, antagonistes du calcium, diurétiques et leur combinaisons) avec un suivi de minimum 12 mois et des critères d'évaluation incluant la mortalité toutes causes, le recours à la dialyse ou le doublement du taux de créatinine sérique. En comparaison au placebo, seuls les IECA ont significativement réduit le doublement du taux de créatinine sérique (OR=0,58 ; IC à 95% 0,32 à 0,90), et les β -bloquants ont montré un effet néfaste sur la mortalité (OR=7,13 ; IC à 95% 1,37 à 41,39). Les comparaisons directes entre les IECA et les sartans sont rares et les comparaisons indirectes entre ces deux classes thérapeutiques ne montrent pas de différences statistiquement significatives. Ces données ne sont pas suffisantes pour pouvoir positionner clairement les sartans par rapport aux IECA⁴³.
- b. Trente-cinq études randomisées ont été analysées; une seule étude a comparé les 2 classes thérapeutiques entre elles, les autres études étaient des comparaisons soit d'un IECA soit d'un sartans avec un placebo ou un autre traitement actif. Les IECA

étaient associés à une réduction significative de la mortalité totale (réduction relative, RR = 13 %), de la mortalité cardio-vasculaire (RR = 17 %) ainsi que des événements cardio-vasculaires majeurs (RR = 14 %) en comparaison au contrôle (placebo ou autre traitement actif). Les sartans n'ont montré aucun bénéfice sur ces critères, bien que leur usage fût associé à une réduction du risque de décompensation cardiaque de 30 %⁴⁴.

Références :

1. Young K. Higher-Dose Statins Linked to Moderate Increase in Diabetes Risk. Physician's First Watch 2014, June 2. Comment on: Dormuth CR, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* 2014;348:g3244.
2. Slomski A. Mediterranean Diet May Reduce Diabetes Risk in Older People. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.1001.
3. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets : A Subgroup Analysis of a Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* 2014;160:1-10.
4. Sjöstrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications. *JAMA* 2014;311:2297-304, Jun 11. DOI: 10.1001/jama.2014.5988.
5. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014;384:1349-57. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4.
6. Soloway B. Dulaglutide is noninferior to liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *NEJM Journal Watch* 2014, July 11. Comment on: Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014;384:1349-57. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4.
7. Salvo F, Moore N, Pariente A. Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:307. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60103-3.
8. Yamada T. Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:306. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60101-x.
9. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2013;382:1413-23.
10. Diamant M, Morsink LM. SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy. *The Lancet* 2013;382:917-8.
11. DTB. Dapagliflozin (Forxiga) for type 2 diabetes? *Drug Ther Bull* 2013;51:105-8. DOI: 10.1136/dtb.2013.9.0205.
12. Anonymous. Dapagliflozin. *Australian Prescriber* 2013;36:174-9.
13. Bijl D. Dapagliflozine. *Geneesmiddelenbulletin* 2013;11:131-3.
14. Rédaction Prescrire. Dapagliflozine: un hypoglycémiant aux risques disproportionnés, notamment rénaux. *Prescrire* 2013;33:813-4.
15. EMA. Assessment report: canagliflozin (EMA/374133/2013). 2013.
16. EMA. Vokanamet canagliflozin/metformin. EMA 2014.

17. Young K. FDA Advisers Back New Inhaled Insulin. Jwatch 2014, April 3.
18. Hemmingsen B, Lund SS, Glud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:CD008143. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.
19. Anonymous. Medicines safety update. Australian Prescriber 2013;4.
20. BCFI. Les inhibiteurs de la DPP-4 dans le diabète ne diminuent pas le risque d'évènements cardio-vasculaires, mais ne les augmentent pas non plus. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:90-1.
21. Cohen D. New oral hypoglycaemics fail to show cardiovascular benefits. BMJ 2013;347:f5458. DOI: 10.1136/bmj.f5458.
22. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317-26, Oct 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
23. DTB. Type 2 diabetes: no cardiovascular benefit from saxagliptin. Drug and Therapeutics Bulletin 2013;51:124-5.
24. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-35, Oct 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
25. BCFI. Mise à jour Fiches de transparence - décembre 2013.
26. Li L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. BMJ 2014;348:g2366. DOI: 10.1136/bmj.g2366.
27. Morey-Vargas OL, Montori VM. ACP Journal Club. In at-risk patients with type 2 diabetes, saxagliptin and placebo did not differ for CV events. Ann Intern Med 2014;160:Jc8-9, Jan 21. DOI: 10.7326/0003-4819-160-2-201401210-02009.
28. Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, et al. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. BMJ 2014;348:g2780. DOI: 10.1136/bmj.g2780.
29. Montori VM. The safety of incretin based drugs. BMJ editorials 2014;348:7.
30. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014;370:794-7, Feb 27. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.
31. Mueller P. Incretin-Based Diabetes Drugs Aren't Associated with Excess Risk for Acute Pancreatitis. Journal watch general medicine 2014, May 6.
32. Davoren P. Safe prescribing of metformin in diabetes. Australian Prescriber 2014;37:2-5.
33. Rédaction Prescrire. Insuline dégludec. Des incertitudes sur les risque cardiovasculaires. Prescrire 2014;34.
34. Schwenk TL. Insulin or Sulfonylureas to Supplement Metformin in Patients with Diabetes? Comment on Roumie CL et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. JAMA 2014 Jun 11; 311:2288. (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4312>). NEJM Journal Watch, June 25.
35. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, et al. Association Between Intensification of Metformin Treatment With Insulin vs Sulfonylureas and Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Among Patients With Diabetes. JAMA 2014;311:2288-96. DOI: 10.1001/jama.2014.4312.

36. Ritsinger V, Malmberg K, Mårtensson A, et al. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014. DOI: 10.1016/s2213-8587(14)70088-9.
37. Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al. Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1682-92. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.9051.
38. Kramer H, Chang A. Moving dietary management of diabetes forward. *JAMA Intern Med* 2013;173:1692-3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.8094.
39. de Zeeuw D. The end of dual therapy with Renin - Angiotensin - Aldosterone system blockade? *N Engl J Med* 2013;369:1960-62.
40. Clase CM, Mann JF. Adding lisinopril to losartan increased hyperkalemia and acute kidney injury in type 2 diabetes and proteinuria. *ACP Journal Club* 2014;160:Jc3. Comment on: Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903. DOI: 10.1056/NEJMoA1303154.
41. EMA. Restriction of combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (EMA/554928/2014). 2014.
42. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903. DOI: 10.1056/NEJMoA1303154.
43. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008. DOI: 10.1136/bmj.f6008.
44. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus. *JAMA Network* 2014, Mar 31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.348.

Diabète de type 2

Date de recherche jusqu'au 1^{er} septembre 2013

Nouvelles données concernant les objectifs thérapeutiques

Les nouvelles recommandations de l'*American Diabetes Association* et de l'*European Association for the Study of Diabetes* insistent sur l'importance de l'individualisation de la cible glycémique. Ces recommandations font suite à la publication de plusieurs études dans lesquelles un contrôle intensif de la glycémie n'a pas entraîné d'amélioration, voire même a provoqué une aggravation des critères d'évaluation fondés sur le patient¹. Chez les personnes âgées et les patients diabétiques présentant une comorbidité, une valeur cible d'HbA1c moins stricte est proposée. Elle varie de < 7,5 à < 8,5 % selon la situation clinique du patient².

Nouvelles données concernant les méthodes de prise en charge du patient diabétique

Une synthèse de Cochrane a évalué des méthodes d'autogestion du diabète, reposant sur des programmes informatiques, chez des patients diabétiques de type 2³. L'analyse révèle un effet positif modeste sur le contrôle glycémique mais aucune preuve de bénéfice sur d'autres paramètres biologiques, ni sur des paramètres cognitifs, comportementaux ou émotionnels. Il n'y a pas d'évaluation sur des critères d'évaluation en lien avec les complications du diabète.

Nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux du diabète de type 2

Trois publications ont analysé l'effet d'une intervention sur le mode de vie, dont deux sur des critères d'évaluation forts.

La première publication présente les résultats d'une étude prospective, et d'une méta-analyse d'études prospectives⁴. Elle a étudié l'impact de l'activité physique sur la mortalité chez des patients diabétiques (type 1 et 2). Une activité physique même modérée était associée à une réduction d'environ un tiers du niveau de risque de décès prématuré^a.

La seconde de ces deux études analyse les résultats du suivi à long terme de l'étude Look AHEAD⁵ ayant évalué les effets cardio-vasculaires d'une intervention intensive sur le mode de vie, en vue de perdre du poids, en comparaison avec des soins conventionnels, chez des diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses. Après un suivi médian de 9,6 années, aucun effet n'a été démontré sur le risque cardio-vasculaire^b. Une des hypothèses formulée pour expliquer ce résultat est la suivante. Les patients du groupe intensif ont pu voir leurs facteurs de risque cardio-vasculaires diminuer dans le décours du suivi, les incitant éventuellement à abandonner les médicaments cardioprotecteurs (IEC, statines, metformine). Cette hypothèse pourrait expliquer une réduction de la différence entre les 2 groupes en termes d'évènements cardio-vasculaires^c.

Enfin, une petite RCT⁷ a évalué l'impact d'un régime à faible index glycémique (légumes et légumineuses) chez des patients diabétiques de type 2, en comparaison avec un régime riche en fibres insolubles (blé complet). Il ressort des résultats que le

régime à faible index glycémique est associé à un meilleur contrôle glycémique et une réduction du score de risque cardio-vasculaire^c.

Deux publications ont analysé l'effet de la chirurgie bariatrique.

Une petite RCT⁸ a comparé chez des patients diabétiques obèses et insuffisamment contrôlés, l'effet d'un bypass en supplément d'une intervention intensive sur l'hygiène de vie, par rapport à l'intervention intensive sur l'hygiène de vie seule. Après 12 mois, le nombre de patients ayant atteint les cibles thérapeutiques (HbA1c, LDL et Tension Artérielle) était significativement plus élevé dans le groupe opéré, mais au prix de davantage de complications^d.

Une synthèse méthodique de plusieurs RCT⁹ a également évalué la chirurgie bariatrique pour la perte de poids et le contrôle glycémique chez des patients adultes diabétiques et obèses non morbides (IMC de 30-35). Les conclusions mentionnent une meilleure perte de poids à court terme, ainsi qu'un meilleur contrôle glycémique, dans le groupe traité chirurgicalement. Il manque néanmoins des données à long terme, en particulier en ce qui concerne les complications liées à ce genre de chirurgie^e.

- a. Au sein de la cohorte EPIC, concernant 5.859 patients diabétiques au moment de l'inclusion, les liens éventuels entre l'activité physique et la mortalité ont été évalués. Aucune information n'est disponible pour distinguer les diabétiques de type 1 et 2. Dans cette étude de cohorte, en comparaison avec les personnes inactives, le plus faible risque de mortalité était observé chez les personnes exerçant une activité physique modérée (HR 0,62 (IC à 95 % 0,49 à 0,78) pour la mortalité totale et HR de 0,51 (IC à 95 % 0,32 à 0,81) pour la mortalité cardio-vasculaire). Dans la méta-analyse, 5 études ont été regroupées en modèle d'effets aléatoires, et on a comparé la mortalité entre les groupes à faible activité physique et ceux à activité physique élevée. Le rapport de hasards pour la mortalité totale est de 0,60 (IC à 95 % 0,49 à 0,73)⁴.
- b. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée et contrôlée, non aveugle, menée aux Etats-Unis, incluant 5.145 diabétiques de type 2 en surpoids ou obèses (âge moyen : 59 ans et durée moyenne du diabète 5 ans, poids moyen 101 kg, IMC moyen 36 et hémoglobine glycosylée moyenne 7,3%) qui ont été soumis soit à une intervention intensive dans le but de perdre du poids soit à un suivi standard. Le groupe ayant bénéficié de l'intervention intensive a reçu de façon hebdomadaire, pendant les 6 premiers mois, des conseils sur le régime alimentaire et l'exercice physique (à la fois en groupe et de manière individuelle), puis d'un contact mensuel pendant les 4 années du suivi. Le but était de perdre 10 % de son poids. L'intervention contrôle consistait en 3 sessions de groupe par an, pendant 4 ans. Durant la période de suivi sur 10 ans, le critère d'évaluation primaire composite (décès cardio-vasculaire, première occurrence d'infarctus du myocarde non fatal, d'AVC ou d'hospitalisation pour angor) est survenu à une fréquence similaire dans les 2 groupes (environ 2 événements pour 100 années-patients)⁵.
- c. Pendant 3 mois, 121 patients diabétiques de type 2 ont soit été soumis à un régime avec des légumes à faible index glycémique (ils ont été encouragés à augmenter leur consommation de légumes d'au moins une portion par jour), soit encouragés à augmenter leur consommation de fibres insolubles (céréales entières). Le critère d'évaluation primaire était le changement en termes d'hémoglobine glycosylée, et le critère d'évaluation secondaire un score de risque cardio-vasculaire. Les 2 régimes sont parvenus à diminuer l'HbA1C, mais le régime à base de légumes à faible index glycémique a diminué l'HbA1c de 0,2 % supplémentaires (RR -0,2 % IC à 95 % -0,3 à -

0,1 %; $p < 0,001$). La réduction du score de risque cardio-vasculaire était également plus importante dans le groupe « régime légumes à faible index glycémique » (RR - 0,8 % IC à 95 % -1,4 à -0,3 %; $p = 0,003$)⁷.

- d. RCT non aveugle, chez 120 patients obèses (IMC entre 30 et 39,9) et diabétiques depuis au moins 6 mois et insuffisamment contrôlés (HbA1c de 8 % ou plus). Tous les patients ont suivi le protocole de soins médicaux et une intervention intensive sur le style de vie, et 60 patients ont été assignés au hasard à un bypass gastrique roux-en-Y. L'étude a duré 1 an. Le critère d'évaluation primaire était composite: une HbA1c de moins de 7 %, un LDL cholestérol inférieur à 100 mg/dl et une tension artérielle systolique inférieure à 130 mmHg. Ce critère d'évaluation a été rencontré chez 49 % (IC à 95 % 36 à 63 %) des patients dans le groupe « bypass », contre 19 % (IC à 95 % 10 à 32%) dans le groupe-témoin. Le rapport de cotes entre les 2 groupes est de 4,8 (IC à 95 % 1,9 à 11,7). Il y a eu 22 évènements indésirables graves dans le groupe « bypass », contre 15 dans le groupe-témoin. Parmi celles-ci, 4 complications périopératoires et 6 complications postopératoires tardives. Dans le groupe « bypass », on a observé plus de déficiences nutritionnelles⁸.
- e. Synthèse méthodique pour évaluer l'efficacité de la chirurgie bariatrique en comparaison avec des traitements non chirurgicaux pour la perte de poids et le contrôle glycémique chez des diabétiques ou intolérants au glucose obèses (IMC entre 30 et 35). La recherche a sélectionné 3 RCT ($n = 290$, dont 150 concernaient 1 seule des 3 études). Durant la période de suivi de 1 à 2 ans, la chirurgie était associée à une plus grande perte de poids (entre 14,4 et 24 kg) et à un meilleur contrôle glycémique (réduction de l'HbA1c entre 0,9 et 1,43 %) que dans le groupe non chirurgical. Il n'y a pas de données de suivi chez les patients opérés au-delà de 2 ans, concernant des critères d'évaluation forts. Les effets indésirables à long terme ne sont pas connus⁹.

Nouvelles données concernant le traitement médicamenteux du diabète de type 2

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

Nouvelle classe thérapeutique dans le diabète de type 2 qui agit en diminuant la réabsorption du glucose par le rein. En conséquence, la glycémie diminue et la glucosurie augmente. Deux molécules sont actuellement enregistrées ou en voie de l'être: la dapagliflozine et la canagliflozine. Une méta-analyse¹⁰ a évalué l'efficacité et l'innocuité de cette classe thérapeutique en comparaison avec un placebo ou avec d'autres traitements dans le diabète de type 2^a. Les résultats révèlent une réduction de l'HbA1c de 0,66 % en moyenne par rapport au placebo, et un effet similaire aux autres antidiabétiques auxquels ils ont été comparés. Un effet positif sur le poids et la tension artérielle a également été observé. Le risque d'hypoglycémies était similaire à celui rencontré avec la metformine et la sitagliptine et inférieur à celui rencontré avec les sulfamidés hypoglycémifiants. On a noté une augmentation du risque d'infections uro-génitales, probablement en lien avec la glycosurie induite. Chez les patients en insuffisance rénale modérée, la dapagliflozine et les hautes doses de canagliflozine ont augmenté les évènements indésirables rénaux. Les données sur les évènements cardio-vasculaires et les décès sont insuffisantes pour des conclusions. En l'absence de données sur des critères d'évaluation forts et sur l'innocuité à long terme de ces nouvelles molécules, il est actuellement difficile de positionner cette nouvelle classe dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

- a. Synthèse méthodique avec méta-analyse pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs du SGLT2 chez des adultes diabétiques de type 2. 45 RCT (n = 11.232) ont comparé ces molécules avec un placebo et 13 (n = 5.175) avec un traitement actif. Effet démontré sur HbA1c versus placebo (différence moyenne -0,66 %; IC à 95 % - 0,73 à -0,58 %), mais pas par rapport au traitement actif (différence moyenne -0,06%; IC à 95 % -0,18 à +0,05%). Perte de poids (différence moyenne -1,8 kg; IC à 95 % -3,5 à -0,11 kg) et diminution de la tension artérielle (différence moyenne -4,45 mmHg; IC à 95 % -5,73 à -3,18 mmHg) par rapport aux traitements actifs. Le risque d'hypoglycémie n'était pas différent de celui observé avec les autres traitements actifs. Il y a eu plus d'infections du tractus génito-urinaire avec les inhibiteurs du SGLT2 (OR 1,42; IC à 95 % 1,06 à 1,9). Les résultats pour des critères d'évaluation forts (cardio-vasculaires et décès) ne sont pas concluants¹⁰.

Colesevelam, cinnamom et salsalate

Le colesevelam est un chélateur d'acides biliaires de seconde génération qui a des effets à la fois sur la glycémie et le lipidogramme. Une synthèse de *Cochrane*¹¹ a évalué son efficacité dans le diabète de type 2 et conclut que le colesevelam a un effet significatif sur le contrôle glycémique, mais uniquement en association à d'autres agents antidiabétiques.

Sur des modèles animaux, la cannelle (*cinnamom*) a un effet positif sur le contrôle glycémique. Une synthèse de *Cochrane*¹² conclut que l'on ne dispose pas de suffisamment de données de qualité et de preuves d'efficacité chez l'homme pour soutenir son usage dans le diabète (de type I et II).

Le salsalate, prodrogue de l'acide acétylsalicylique, a fait l'objet d'une étude¹³ (n = 286) pour préciser son effet ainsi que sa sécurité d'emploi en association au traitement usuel chez des diabétiques. Le salsalate réduit en moyenne l'HbA1c de 0,37 % par rapport au placebo. Pas de données sur des critères d'évaluation forts, beaucoup de traitements concomitants sont exclus (insuline, glitazones, AINS, agonistes GLP-1, warfarine, uricosuriques).

Metformine

L'efficacité de la metformine sur des critères d'évaluation forts dans le diabète de type 2 a récemment été réévaluée dans une méta-analyse de bonne qualité méthodologique¹⁴. Elle n'a pas pu démontrer d'effet positif de la metformine sur la mortalité (cardio-vasculaire et toutes causes confondues) ni sur les complications micro et macro-vasculaires^a. De nombreuses réactions et analyses ont suivi cette publication^{15,16}. Le peu d'études randomisées incluses, avec rarement des critères d'évaluation primaires cliniques (5 sur les 15 études incluses), le faible taux d'évènements mesurés (décès ou morbidité cardio-vasculaire) ainsi que l'hétérogénéité importante des études analysées ensemble doivent nous inciter à interpréter prudemment ces résultats. Si on la compare aux autres antidiabétiques disponibles, la metformine reste l'approche qui présente le moins d'inconvénients et pour laquelle il existe des études démontrant un effet positif sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires.

Une étude randomisée contrôlée, réalisée dans une population chinoise, a comparé la metformine au glipizide chez 304 diabétiques de type 2 atteints d'une maladie coronarienne connue¹⁷. Après un suivi médian de 5 ans, le taux d'accidents cardio-

vasculaires était de 26 % avec la metformine contre 38 % avec le glimépiride (NST = 7; IC à 95 % 5 à 34)⁶.

- a. Cette méta-analyse avait pour objectif de réévaluer l'efficacité de la metformine sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires chez des patients diabétiques, en comparaison avec un régime seul, un placebo ou l'absence de traitement. 13 RCT ont été incluses (n = 13.110). La metformine n'a pas modifié de façon significative le critère d'évaluation primaire (mortalité toutes causes confondues et mortalité cardio-vasculaire) : RR = 0,99 (IC à 95 % 0,75 à 1,31) pour la mortalité toutes causes et RR = 1,05 (IC 5% 0,67 à 1,64) pour la mortalité cardio-vasculaire. Les critères d'évaluation secondaires (infarctus du myocarde, AVC, décompensation cardiaque congestive, maladie vasculaire périphérique, amputation et complications microvasculaires) n'ont pas non plus été affectés par la metformine. Il y avait une hétérogénéité importante entre les études, tant du point de vue statistique que clinique¹⁴.
- b. Etude randomisée contrôlée, réalisée dans une population chinoise, qui a comparé la metformine au glipizide chez 304 diabétiques de type 2 avec maladie coronarienne connue. Après un suivi médian de 5 ans, on a dénombré 26 % d'évènements (critère d'évaluation composite d'infarctus de myocarde et AVC non mortels, revascularisation coronaire, décès cardio-vasculaire et décès toutes causes confondues) avec la metformine, contre 38 % avec le glimépiride (NST de 7 (5 à 34))¹⁷.

Insulines

Si on les compare aux insulines humaines, les analogues de l'insuline ne produisent pas un meilleur contrôle glycémique, ni moins d'hypoglycémies majeures, dans la plupart des études. Elles pourraient donner moins d'hypoglycémies nocturnes et/ou mineures et peuvent être injectées plus près du moment du repas, mais elles coûtent de 2 à 4 fois plus cher. NICE recommande d'utiliser les insulines isophane en 1^e intention et de limiter l'usage des analogues en 2^e ligne, en fonction des besoins spécifiques du patient¹⁸.

La nécessité d'un délai entre le repas et l'injection préprandiale d'insuline humaine a fait l'objet d'une évaluation dans une étude de petite taille¹⁹. Il n'y a pas de différence significative entre une injection juste avant le repas ou 20 à 30 minutes avant le repas en ce qui concerne le contrôle glycémique (critère d'évaluation primaire), la survenue d'hypoglycémies ou la qualité de vie (critères d'évaluation secondaires). Les patients étaient plus satisfaits de leur traitement dans le groupe n'ayant pas observé de délai entre l'injection et le repas^a.

- a. Etude randomisée, ouverte, en cross-over chez 100 patients diabétiques de type 2 (47 % d'hommes, âge moyen de 66,7 ans). L'absence de délai entre l'injection et le repas a interféré de manière très limitée sur le contrôle glycémique, sans pertinence sur le plan clinique. En revanche, la satisfaction du patient pour son traitement était nettement plus importante (8 fois supérieur; $p < 0,001$) dans le groupe sans délai entre l'injection et le repas. La thérapie par insuline sans délai entre l'injection et le repas était préférée par 86,5 % des patients ($p < 0,001$)¹⁹.

En 2009, 4 études rétrospectives avaient évoqué la possibilité d'un lien entre l'insuline glargine et un risque de cancer, en particulier du sein²⁰. Après une analyse approfondie de ces études et de nouvelles données, l'EMA a conclu qu'il n'y a pas de preuve que l'usage de l'insuline glargine soit associé à un risque accru de cancer²¹.

Une étude randomisée²² a comparé l'insuline degludec à l'insuline glargine chez des patients diabétiques non encore placés sous insuline^a. Les résultats révèlent une efficacité similaire sur le contrôle glycémique (critère d'évaluation primaire), sans différences en termes d'hypoglycémie, à l'exception des hypoglycémies nocturnes légèrement moins fréquentes avec l'insuline degludec (1,4 contre 1,8 épisodes/années patients).

- a. Etude ouverte de phase III, randomisée, menée chez 1.030 patients (âge moyen de 59 ans) diabétiques de type 2 (durée moyenne d'évolution de 9 ans), non encore traités par insuline et insuffisamment contrôlés sous antidiabétiques oraux (HbA1c 7-10 % à l'inclusion, HbA1c moyenne 8,2 %), qui a évalué l'effet sur l'hémoglobine glyquée d'une injection quotidienne d'insuline degludec, en comparaison avec l'insuline glargine. Les doses ont été titrées pour obtenir des taux de glycémie à jeun entre 70 et 90 mg/dl. A la fin de 52 semaines de traitement, le contrôle glycémique était similaire entre les 2 groupes, avec une diminution moyenne de l'HbA1c de 1,1 % avec degludec et de 1,2 % avec glargine. La plupart des patients ont poursuivi la metformine. L'incidence globale des hypoglycémies confirmées était similaire dans les 2 groupes (1,52 contre 1,85 épisodes/années patients), mais les hypoglycémies nocturnes étaient significativement moins fréquentes avec degludec (0,25 contre 0,39 épisodes par années-patients)²².

Sulfamidés hypoglycémifiants

Les sulfamidés hypoglycémifiants en monothérapie ont fait l'objet d'une évaluation dans une synthèse de *Cochrane*²³. Les auteurs concluent que les données sur des critères d'évaluation cliniquement pertinents font défaut. Il faudrait des études à grande échelle, de longue durée, à faible risque de biais et se focalisant sur des critères d'évaluation centrés sur le patient^a.

- a. L'analyse a inclus 72 RCT portant au total sur 22.589 patients et ayant comparé des sulfamidés hypoglycémifiants en monothérapie avec un placebo, l'absence d'intervention ou d'autres agents antidiabétiques, chez des patients diabétiques de type 2. Toutes les études incluses avaient des défauts méthodologiques (risque de biais). Les données sur la mortalité et les complications du diabète étaient limitées et non concluantes. Toujours en raison du manque de données, les coûts et la qualité de vie n'ont pas pu être adéquatement évalués²³.

Médicaments agissant sur le système incrétine

Plusieurs publications du début de l'année 2013 ont évoqué un lien entre l'usage des médicaments agissant sur le système incrétine et le cancer du pancréas²⁴. Le 26 juillet 2013, l'EMA a conclu qu'il n'existe pour le moment pas de preuves d'un lien causal²⁵. Le signal de pharmacovigilance subsiste toutefois et la prudence reste de mise en ce qui concerne le risque de pancréatite lors de l'usage de ces classes thérapeutiques.

Vildagliptine

Une RCT²⁶ a évalué chez des patients diabétiques âgés la faisabilité d'une individualisation de la cible thérapeutique au moyen de la vildagliptine, en comparaison avec un placebo. Les cibles thérapeutiques étaient fixées par les investigateurs, selon divers critères (âge, HbA1c de base, comorbidités et état de fragilité). Les critères d'évaluation primaire étaient la proportion de patients atteignant cette cible et la réduction d'HbA1c entre le début et la fin de l'étude. Les patients qui ont reçu la vildagliptine étaient plus susceptibles d'atteindre la cible fixée que les patients sous placebo, sans augmentation manifeste des effets indésirables^o. Ils ont également obtenu une réduction plus importante de leur HbA1c. Les auteurs concluent qu'il est réalisable de fixer et atteindre des cibles individuelles chez des patients âgés sur une période de 24 semaines avec la vildagliptine (en comparaison au placebo) sans problème significatif de tolérance. L'âge et le statut de fragilité n'ont pas influencé la proportion de patients ayant atteint la cible fixée lors de l'inclusion (seul le sexe et l'hémoglobine glyquée ont eu un impact). Les investigateurs ont établi le seuil pour l'hypoglycémie à un niveau plus bas que celui communément admis, ce qui pourrait expliquer le faible taux d'hypoglycémies rapportées.

- a. 278 patients âgés de 70 ans ou plus, diabétiques non encore traités par des médicaments ou inadéquatement contrôlés (HbA1c entre 7 et 10 %). La majorité des patients prenaient des traitements concomitants (antihypertenseurs et hypolipidémiants), 50 % étaient sous metformine et 1/3 des patients étaient sous sulfamidés. L'étude a duré 24 semaines. L'HbA1c moyenne au début de l'étude était de 7,9 %. La cible était atteinte chez 27 % des patients sous placebo et 52,6 % des patients sous vildagliptine, RC ajusté de 3,16 (IC à 96,2 % 1,81 à 5,52; $p < 0,0001$). A la fin de l'étude, l'HbA1c moyenne était de 7 % dans le groupe vildagliptine et 7,6 % dans le groupe placebo (différence entre les groupes de -0,6 % (IC à 98,8 % -0,81 à -0,33); $p < 0,0001$). Les hypoglycémies étaient globalement rares (2,2 % dans le groupe vildagliptine et 0,7 % dans le groupe placebo), et ne survenaient que chez les patients sous sulfamidés. Le seuil pour les hypoglycémies était de 3,1 mmol/L dans cette étude, soit 54 mg/dl²⁶.

In the pipeline: dulaglutide

Il s'agit d'une nouvelle molécule de la classe des analogues du GLP-1 qui a une durée d'action prolongée et est destinée à être injectée une fois par semaine. Plusieurs études de phase III sont actuellement terminées et les dossiers d'enregistrement sont actuellement en cours. La dulaglutide a démontré une réduction de l'HbA1c avec une efficacité supérieure, sur ce critère d'évaluation, à l'exénatide 2x/j après 26 semaines (étude AWARD 1), la metformine après 26 semaines également (étude AWARD 3) et la sitagliptine après 52 semaines (étude AWARD 5)²⁷.

Nouvelles données concernant le contrôle très strict de la glycémie et des facteurs de risque cardio-vasculaires

Une analyse des données de suivi à 5 ans de l'étude ADVANCE²⁸ (n = 11.140 patients) a évalué l'effet du contrôle intensif de la glycémie sur la progression vers

l'insuffisance rénale terminale²⁹. Après 5 ans, il y a eu moins d'insuffisance rénale terminale dans le groupe intensif^a (7 cas dans le groupe intensif contre 20 dans le groupe-témoin, différence statistiquement significative mais NST de 430). Ce nombre de sujets à traiter, élevé pour obtenir cet effet bénéfique, est à mettre en balance avec les données de l'étude ACCORD où le traitement intensif était associé à une augmentation de la mortalité.

Une synthèse méthodique avec méta-analyse³⁰ à propos de l'effet du contrôle intensif de la tension artérielle, en comparaison avec un contrôle standard, dans le diabète de type 2, a constaté une légère réduction du risque d'AVC mais pas de la mortalité ni du nombre d'infarctus du myocarde dans le groupe intensif^b. La cible du contrôle intensif dans cette publication (< 120 de TAS) ne correspond pas aux recommandations courantes d'une cible < 130 mmHg chez les patients diabétiques. Le bénéfice additionnel potentiel de ce contrôle tensionnel intensif doit être mis en balance avec la nécessité d'augmenter les doses et/ou de combiner les médicaments pour atteindre ces cibles, et les conséquences potentielles en termes d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses et d'un éventuel impact sur l'observance du traitement³¹.

- a. Parmi les 11.140 participants à l'étude ADVANCE, l'efficacité du traitement intensif de la glycémie par rapport au traitement standard a été évaluée sur divers paramètres en lien avec la néphropathie. Après un suivi médian de 5 ans, le contrôle intensif a significativement réduit de 65 % le nombre de cas de maladie rénale terminale (20 évènements contre 7), de 9 % la microalbuminurie (1.298 patients contre 1.410) et de 30 % la macroalbuminurie (162 patients contre 231). Le NST est élevé et le nombre d'évènements est globalement faible²⁹.
- b. Synthèse méthodique avec méta-analyse de plusieurs RCT comparant chez des adultes diabétiques de type 2 l'effet de différentes cibles de tension artérielle prédéfinies sur des critères d'évaluation forts (mortalité, infarctus du myocarde et AVC). Cinq études ont été sélectionnées, avec 7.312 patients. En théorie, les critères de sélection pour les études étaient une TAS < 130 mmHg et une TAD < 80 mmHg pour le contrôle intensif et une TAS < 140-160 mmHg et une TAD < 85-100 mmHg pour le contrôle standard. Les TA réellement obtenues étaient de 118 à 140 pour la systolique et de 61 à 81 pour la diastolique dans les groupes intensifs, et de 124 à 144 pour la systolique et de 70 à 86 pour la diastolique dans les groupes standards. Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité (RR = 0,76 IC à 95 % 0,55 à 1,05) ou d'infarctus du myocarde (RR = 0,93, IC à 95 % 0,8 à 1,08) dans le groupe intensif. Par contre, diminution du risque d'AVC (RR = 0,65, IC à 95 % 0,48 à 0,86). Les différences absolues de risque associées aux cibles tensionnelles intensives étaient faibles. Pour l'AVC, elle était de -0,01 (IC à 95 % de -0,02 à -0,00), ce qui équivaut à un NST de 90 pour une durée de 1,9 à 5 ans. Pas de réduction absolue de risque significative pour la mortalité ou les infarctus du myocarde³⁰.

Nouvelles données concernant le profil d'innocuité des traitements médicamenteux

Une synthèse méthodique d'études observationnelles avec méta-analyse a évalué le lien entre les médicaments antidiabétiques et le risque de cancer du foie³². La metformine semble associée à une réduction du risque, tandis que les sulfamidés hypoglycémisants semblent associés à une augmentation du risque. On n'a pas

observé de modification du risque avec les glitazones. Il y a une grande hétérogénéité entre les études. L'analyse posthoc de plusieurs RCT n'a pas révélé de différence de risque entre les différents antidiabétiques^a.

Une étude prospective³³ a évalué dans une cohorte de personnes âgées et diabétiques, le lien entre l'hypoglycémie et la démence. Il semble que les hypoglycémies soient un facteur de risque pour la démence, et la démence, un facteur de risque pour l'hypoglycémie^b.

Une méta-analyse d'études observationnelles³⁴ a évalué les liens entre les hypoglycémies sévères et le risque de maladies cardio-vasculaires dans une population de diabétiques de type 2^c. Six études avec 903 510 participants ont été analysées ensemble. Les résultats suggèrent que les hypoglycémies sévères sont associées à un risque cardio-vasculaire plus élevé.

- a. 10 études ayant rapporté 22.650 cas de carcinome hépatocellulaire (CHC) chez 334.307 patients diabétiques de type 2 ont été incluses dans l'analyse. En termes d'incidence du CHC, on a constaté une réduction de 50 % avec la metformine (RC 0,50 IC à 95 % 0,34 à 0,73; 8 études), une augmentation de 62 % avec les sulfamidés (RC 1,62 IC à 95 % 1,16 à 2,24; 8 études) et une augmentation de 161 % avec l'insuline (RC 2,61 IC à 95 % 1,46 à 4,65; 7 études). Les glitazones n'ont pas modifié le risque (RC 0,54 IC à 95 % 0,28 à 1,02; 4 études). L'hétérogénéité entre les études était très importante. L'analyse posthoc d'études randomisées contrôlées n'a pas révélé de lien significatif entre l'usage de divers médicaments antidiabétiques et le CHC³².
- b. 783 diabétiques âgés (âge moyen de 74 ans; 47 % population noire) avec un score de 3MSE (*modified mini mental state examination score*) de 80/100 ou plus à la base ont été suivis pendant 12 années. 61 participants (7,8 %) ont présenté des événements hypoglycémiques et 148 (18,9 %) ont développé une démence. Ceux qui ont eu un événement hypoglycémique ont un risque 2 fois plus élevé de développer une démence en comparaison avec ceux qui n'en ont pas eu (34,4 % contre 17,6 %, $p < 0,001$; RH ajusté multivarié de 2,1 IC à 95 % 1,0 à 4,4). De la même manière, ceux qui ont développé une démence avaient 3 fois plus de risque de présenter des événements hypoglycémiques (14,2 % contre 6,3 %, $p < 0,001$; RH ajusté multivarié de 3,1 IC à 95 % 1,5 à 6,6)³³.
- c. Méta-analyse de 6 études (903.510 patients) avec risque cardio-vasculaire élevé chez des patients atteints d'une hypoglycémie sévère (risque relatif de 2,05 (IC à 95 % 1,74 à 2,42; $p < 0,001$))

Nouvelles données concernant la prévention des complications du diabète

Dans le contexte de la prévention cardio-vasculaire chez les patients diabétiques de type 2, une synthèse de Cochrane³⁵ a étudié l'effet préventif de divers antiagrégants plaquettaires (ticlodipine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)^a. Il ressort de l'analyse de ces données que ces antiagrégants ne sont pas plus efficaces que le placebo pour diminuer la mortalité globale ou la mortalité cardio-vasculaire.

Une synthèse méthodique de la Cochrane³⁶ à propos de l'effet des antihypertenseurs pour la prévention de la néphropathie diabétique a été mise à jour récemment^b. Elle conclut que chez des patients diabétiques (type 1 ou 2), hypertendus ou non et normo-albuminuriques, en comparaison au placebo, seuls les IECA sont associés à un effet préventif sur l'apparition de la micro-albuminurie (critère d'évaluation intermédiaire) et un effet positif sur la mortalité globale. Aucun effet des autres antihypertenseurs, y compris les sartans. Il serait utile de disposer de

plus de données pour clarifier le rôle des sartans et des autres antihypertenseurs dans la prévention de la néphropathie.

- a. 8 études incluant au total 21.379 patients diabétiques. Globalement, le risque de biais dans les études était faible. Trois des études incluses évaluaient la ticlodipine par rapport à l'acide acétylsalicylique ou un placebo. Cinq évaluaient le clopidogrel par rapport à l'acide acétylsalicylique, la combinaison acide acétylsalicylique + dipyridamole ou le clopidogrel associé à l'acide acétylsalicylique par rapport à l'acide acétylsalicylique seule. Toutes les études incluaient des patients avec antécédents cardio-vasculaires sauf une (étude CHARISMA, n = 6.556 diabétiques), où les patients avaient de multiples facteurs de risque de maladie coronaire. Des données sur la mortalité totale, la mortalité vasculaire et les infarctus du myocarde n'étaient disponibles que dans une seule étude (n = 355) qui comparait la ticlodipine au placebo et n'a pas relevé de différences entre les groupes. Des données sur les AVC étaient disponibles dans 3 études (31 % du total de la population diabétique étudiée dans cette méta-analyse). Il ressort de la mise en commun des résultats de 2 de ces études que les antiagrégants plaquettaires (ticlodipine, clopidogrel) ne sont pas associés à une réduction significative du nombre combiné d'AVC mortels ou non mortels (RC 0,81 IC à 95 % 0,44 à 1,49), en comparaison avec d'autres antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique +/- dipyridamole). Aucune de ces études ne rapportait des données concernant la maladie vasculaire périphérique, la qualité de vie en lien avec la santé et les effets indésirables, en particulier chez les patients diabétiques³⁵.
- b. 26 études ont été identifiées (soit 10 de plus que dans la version précédente) avec au total 61.264 participants. Les IECA ont réduit le risque d'apparition d'une microalbuminurie, macroalbuminurie ou les 2, en comparaison au placebo (8 études, 11.906 patients: RR 0,71 IC à 95 % 0,56 à 0,89), avec des effets similaires chez les patients hypertendus ou normotendus (p = 0,74). Ils ont également eu un effet supérieur sur le même critère d'évaluation, en comparaison aux antagonistes du calcium (5 études, 1.253 patients: RR 0,6 IC à 95 % 0,42 à 0,85). Pour ce même critère d'évaluation, les sartans ne se sont pas révélés supérieurs au placebo (5 études, 7.653 patients: RR 0,9 IC à 95 % 0,68 à 1,19)³⁶.

Références:

1. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Prise en charge du diabète de type 2: mise à jour. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:37-43
2. McLaren LA, Quinn TJ, McKay GA. Diabetes control in older people. Treat the patient not the HbA1c. BMJ2013;356:f2836
3. Pal K, Eastwood SV, Michie S, et al. Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.: CD008776. DOI: 10.1002/14651858.CD008776.pub2
4. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus. A prospective Study and Meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172:1285-95
5. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:145-54
6. Gerstein HC. Do lifestyle changes reduce serious outcomes in diabetes? N Engl J Med 2013;369:189-90

7. Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, et al. Effect of Legumes s part of a low glycemic index diet on glycemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2012;172:1653-60
8. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2240-9
9. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes. *JAMA* 2013;309:2250-61
10. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74
11. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews* 2012, Issue 12. Art. No.:CD009361.DOI:10.1002/14651858.CD009361.pub2
12. Leach MJ, Kumar S. Cinnamon for diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews* 2012, Issue 9. Art. No.:CD007170.DOI:10.1002/14651858.CD007170.pub2
13. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, et al. Salicylate (Salsalate) in Patients with Type 2 Diabetes. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159:1-12
14. Bousageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes *Plos Med* 2012;9:268-82
15. Monami M. Metformin may not reduce cardiovascular risk or all-cause mortality. *EBM* 2013;18(2):ebmed.18.2.e13
16. Goderis G. Réévaluation de l'efficacité de la metformine dans le diabète de type 2 *MINERVA* 2013;12:49-50
17. Tanner M. Metformin reduced CV events compared with glipizide in patients with type 2 diabetes and CAD. *ACP Journal Club* 2013; 158:8. Comment on: Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes care* 2013;36:1304-11
18. Gale EAM. Newer insulins in type 2 diabetes. *BMJ* 2012;345:e4611
19. Muller N, Frank T, Kloos C et al. Randomized crossover study to examine the necessity of an injection-to-meal interval in patients with type 2 diabetes mellitus and human insulin. *Diabetes care* 2013 jan 22. (Original) PMID:23340895. Evidence Updates from the BMJ Evidence Centre, <http://www.bmj.com>
20. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. En Bref. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:80
21. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf
22. Brett AS. Insulin Degludec - a new ultralong-acting insulin. *J Watch Gen Med* January 4, 2013. Comment on: Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes. A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35:2464-71
23. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic*

reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD009008.
DOI:10.1002/14651858.CD009008.pub2

24. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Bon à savoir Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:71-72
25. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
26. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo controlled study. *Lancet* 2013;382:409-16
27. Anonymous. Horizon scanning: Phase III studies of once-weekly dulaglutide for type 2 diabetes meet primary endpoint. NeLM news service October 2012
28. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72
29. Brett AS. Intensive glycaemic control and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Journalwatch General medicine mars 2013 commentaire sur Perkovic V, et al. Intensive glucose control improves kidney outcome in patients with type 2 diabetes. Kidney Int* 2013;83:517
30. Mc Brien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172:1296-1303
31. Anonymous. Blood pressure targets for type 2 diabetes: still no clear answers? *DTB select* 2012;50:111
32. Commentaire dans Evidence Update (from BMJ evidence centre) de: Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(6):881-91
33. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173(14):1300-6
34. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347:f4533
35. Valentine N, Van de Laar FA, van Driel ML. Adenosine-diphosphate (ADP) receptor antagonists for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews* 2012;11:CD005449. doi: 10.1002/14651858.CD005449.pub2
36. Lv J, Perkovic V, Foote CV et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue12. Art. No.: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub3

Prise en charge du diabète de type 2

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2012

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux du diabète de type 2 ?

Dans 2 RCT d'une durée maximale de deux ans, la **chirurgie bariatrique** s'avère plus efficace qu'un traitement médicamenteux maximal pour améliorer le contrôle glycémique, même jusqu'à atteindre une glycémie normale. En attendant des études avec un suivi plus long, il n'est pas clair pour le moment si cette rémission est permanente et si elle se traduira par une réduction du nombre d'accidents micro- et macrovasculaires. Il manque en outre des données sur les complications potentielles à long terme d'une chirurgie bariatrique^{1,2}.

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ?

Incrétinomimétiques

Les patients dont le contrôle glycémique était insuffisant malgré un traitement maximal avec la metformine ont été randomisés entre un traitement supplémentaire avec l'**exénatide** s.c. 2 fois par jour et un traitement avec du glimépiride. L'exénatide était significativement meilleur que le glimépiride en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire « échec de la thérapie », mais la différence du taux d'HbA1C entre les deux groupes ne s'élevait qu'à 0,3% environ après 4 années de traitement (pas de test statistique)^a.

- a. Etude ouverte portant sur 515 patients dont le contrôle glycémique était insuffisant malgré un traitement maximal avec la metformine ; l'ajout d'exénatide 2 fois par jour a été comparé à l'ajout de glimépiride une fois par jour. Le critère d'évaluation primaire était « l'échec de la thérapie » : on considérait que la thérapie avait échoué lorsqu'un HbA1c > 7 % était obtenu lors de deux contrôles consécutifs (intervalle de 3 mois entre les contrôles) après les 6 premiers mois de traitement. Un échec de la thérapie a été constaté chez 41 % des patients traités à l'exénatide, contre 54 % des patients traités au glimépiride, une différence significative. Après 4 années de traitement, l'HbA1c était de 7,1 % dans le groupe traité par exénatide et de 7,4 % dans le groupe traité par glimépiride (différence de 0,3% ; aucun test statistique n'a été rapporté)³

L'exénatide par voie sous-cutanée à raison de 2 mg 1x/semaine est enregistré au niveau européen, mais en Belgique il n'est pas disponible à cette dose élevée actuellement. Son efficacité sur le contrôle glycémique est comparable à celle d'autres antidiabétiques; des études avec des critères d'évaluation majeurs sont nécessaires pour situer la place exacte de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2. Dans une étude menée chez des patients n'ayant pas encore

été traités pour un diabète de type 2, l'exénatide à usage hebdomadaire a été comparé à la metformine, à la pioglitazone ou à la sitagliptine. Après 26 semaines de traitement, aucune différence cliniquement significative n'a été constatée entre les groupes en ce qui concerne le contrôle glycémique. La pioglitazone a entraîné une prise de poids corporel tandis qu'une réduction du poids corporel a été constatée avec les autres médicaments. Aucun cas d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté^a. Dans une autre étude, menée chez des patients avec un contrôle insuffisant sous antidiabétiques oraux, l'ajout d'exénatide à usage hebdomadaire a été comparé à l'ajout d'insuline glargine à raison d'une fois par jour. Après 84 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c était comparable dans les deux groupes. L'exénatide a entraîné une réduction du poids corporel tandis qu'une prise de poids a été constatée avec l'insuline glargine. Aucun cas d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté^b.

- a. RCT portant sur 820 patients n'ayant pas encore été traités pour un diabète de type 2; l'exénatide à usage hebdomadaire a été comparé à la metformine, à la pioglitazone ou à la sitagliptine. Après 26 semaines de traitement, l'HbA1c avait diminué d'environ 1,5 % dans les groupes traités par l'exénatide, la metformine ou la pioglitazone et de 1,2 % dans le groupe traité par la sitagliptine. L'exénatide et la metformine ont entraîné une réduction de 2 kg en moyenne du poids corporel, la sitagliptine une réduction de 0,8 kg, et une prise de poids de 1,5 kg a été constatée avec la pioglitazone. Aucun cas d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté^{4,5}.
- b. Dans une étude portant sur 456 patients dont le contrôle glycémique sous antidiabétiques oraux était insuffisant, l'ajout hebdomadaire d'exénatide a été comparé à l'ajout d'insuline glargine. Après 84 semaines de traitement, l'HbA1c avait diminué de 1,2 % dans le groupe traité par l'exénatide, par rapport à 1,0% dans le groupe traité par l'insuline. Une réduction de 2,1 kg du poids corporel a été constatée avec l'exénatide tandis qu'une prise de poids de 2,4 kg a été constatée avec l'insuline glargine. Aucun cas d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté^{6,7}.

Une récente synthèse de Cochrane confirme que les incrétinomimétiques (syn. analogues du GLP) exénatide et liraglutide sont plus efficaces qu'un placebo. Comparés aux antidiabétiques oraux ou à l'insuline, ils entraînent un contrôle glycémique légèrement meilleur (différence de l'HbA1c de 0,3% en moyenne) ; les incrétinomimétiques entraînent une réduction du poids de 3 kg en moyenne⁸.

Insuline

Les patients avec un contrôle glycémique satisfaisant n'ont aucun intérêt à **ajouter de l'insuline au stade précoce du diabète de type 2**. Dans une étude chez des patients atteints d'un diabète de type 2 récemment diagnostiqué et bien contrôlé, l'ajout d'insuline au traitement pendant 6 ans n'a pas entraîné de réduction du nombre d'accidents micro- et macrovasculaires^a.

- a. RCT menée chez 12.537 patients présentant un risque cardio-vasculaire accru, dont 88 % étaient atteints d'un diabète de type 2 récemment diagnostiqué et bien contrôlé sans médicaments ou avec un antidiabétique par voie orale. Les autres patients de l'étude (12 %) étaient prédiabétiques. La question posée dans l'étude était de savoir si le fait d'administrer de l'insuline au traitement à un stade beaucoup plus précoce aurait un effet sur les critères d'évaluation cardio-vasculaires. Les patients ont été randomisés entre un traitement supplémentaire avec de l'insuline glargine (valeur-cible glycémie à jeun de 95 mg/ml = 5,3 mmol/l) et un traitement standard. Après 6 ans, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne les critères d'évaluation micro- et macrovasculaires⁹.

Chez des patients ayant un contrôle glycémique insuffisant malgré un traitement maximal avec la metformine, l'ajout d'insuline glargine s'est avéré plus efficace que l'ajout de sitagliptine en ce qui concerne le contrôle glycémique (différence HbA1c de 0,6 %), ceci au prix d'une incidence plus élevée d'épisodes symptomatiques d'hypoglycémie^a.

- a. RCT ouverte portant sur 515 patients avec HbA1c de 7-11 % malgré un traitement maximal avec la metformine. Les patients ont été randomisés entre un traitement supplémentaire par insuline glargine une fois par jour et la sitagliptine à raison de 100 mg/jour. Après 6 mois de traitement, l'HbA1c avait diminué de 1,72 % dans le groupe traité par l'insuline et de 1,13 % dans le groupe traité par la sitagliptine (différence moyenne = 0,59; IC à 95 % 0,42 à 0,77). Une hypoglycémie symptomatique était plus fréquemment observée dans le groupe traité par insuline (4,21 vs. 0,5 incidents par année-patient ; p<0,0001). L'incidence d'hypoglycémie sévère n'était pas significativement différente¹⁰.

Il est généralement recommandé, lors de l'instauration d'une insulinothérapie suite à l'échec d'un traitement par la metformine, de poursuivre le traitement par la metformine. Dans une méta-analyse, **l'association de metformine à l'insuline** s'est avérée un peu plus efficace que l'insuline seule en ce qui concerne le contrôle glycémique, la perte de poids et les besoins en insuline; en ce qui concerne l'apparition d'hypoglycémie sévère, les résultats n'étaient pas univoques. On n'a toutefois relevé aucun bénéfice significatif en termes de mortalité totale ou cardio-vasculaire avec l'association. La plupart des études étaient de courte durée (< 1 an) et les auteurs affirment que des études de plus longue durée sont nécessaires pour pouvoir évaluer le bénéfice éventuel de l'association de l'insuline à la metformine^a.

- a. Dans une méta-analyse de 23 études, portant au total sur 2.117 patients, l'association de metformine à l'insuline s'est avérée significativement plus efficace que l'insuline seule en ce qui concerne le contrôle de la glycémie (différence HbA1c -0,6 %), la perte de poids (-1,7 kg) et les besoins en insuline (-19 UI par jour) ; en ce qui concerne l'apparition d'hypoglycémie sévère, les résultats n'étaient pas univoques. On n'a toutefois relevé aucun bénéfice significatif en termes de mortalité totale ou cardio-vasculaire avec l'association. La durée de la plupart des études était de 3 à 6 mois; des études de plus longue durée sont nécessaires pour pouvoir évaluer si un impact positif sur la morbidité et la mortalité justifie la prise de médicaments supplémentaires¹¹.

L'insuline degludec est une nouvelle insuline à action prolongée (administration 1 fois par jour) qui n'est pas disponible en Belgique actuellement. Dans une étude

chez 755 patients atteints du diabète de type 2, un régime basal-prandial avec de l'insuline degludec associé à de l'insuline aspart pris au moment des repas s'est avéré aussi efficace en ce qui concerne le contrôle glycémique qu'un régime basal-prandial avec de l'insuline glargine et de l'insuline aspart pris au moment des repas. L'incidence totale d'hypoglycémie et l'incidence d'hypoglycémie nocturne étaient significativement moins élevées chez les patients traités par l'insuline degludec^a.

- a. RCT ouverte portant sur 755 patients atteints du diabète de type 2 traités depuis au moins 3 mois par l'insuline, éventuellement associée à de la metformine ou de la pioglitazone. Au moment de l'inclusion, l'HbA1c des patients était de 8,3 % en moyenne ; la durée de l'étude était de 52 semaines. Les patients ont été randomisés entre un régime basal avec de l'insuline degludec une fois par jour et de l'insuline glargine une fois par jour ; tous les patients prenaient en plus de l'insuline aspart au moment des repas. L'insuline basale a été titrée pour atteindre un objectif très strict, à savoir une glycémie à jeun de 3,9-5,0 mmol/L (= 70-90 mg/dl). Le critère d'évaluation primaire était la non-infériorité de l'insuline degludec par rapport à l'insuline glargine en termes d'HbA1c, le seuil de non-infériorité ayant été fixé à 0,4 %. Après 52 semaines, l'HbA1c avait diminué de 1,1 % dans le groupe traité par l'insuline degludec et de 1,2 % dans le groupe traité par l'insuline glargine, la non-infériorité de l'insuline degludec ayant ainsi été confirmée. L'incidence des épisodes hypoglycémiant (11,1 contre 13,6 épisodes par année-patient) et des hypoglycémies nocturnes (1,4 contre 1,8 épisodes par année-patient) était significativement moins élevée dans le groupe traité par l'insuline degludec ; aucun test statistique n'a été rapporté concernant l'incidence d'hypoglycémie sévère (0,6 contre 0,5 épisodes par année-patient)¹².

Inhibiteurs de la DPP-4

L'efficacité des **inhibiteurs de la DPP-4** (syn. gliptines) sur le contrôle glycémique est comparable à celle d'autres antidiabétiques oraux; des études avec des critères d'évaluation majeurs sont nécessaires pour situer la place exacte de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2. Une méta-analyse récente a regroupé les études dans lesquelles les gliptines ont été comparées à d'autres antidiabétiques. En monothérapie, l'efficacité des gliptines s'avérait comparable à celle de la metformine. En association avec la metformine, les gliptines s'avéraient aussi efficaces sur le taux d'HbA1c que la pioglitazone ou les sulfamidés, mais la perte de poids était plus importante^a. Dans une étude, parue après la date de recherche de la méta-analyse, l'ajout de linagliptine à un traitement par la metformine s'est avéré aussi efficace que l'ajout du sulfamidé glimépiride^b.

- a. Une méta-analyse récente a regroupé les études comparatives directes des gliptines avec d'autres antidiabétiques. En monothérapie, les gliptines s'avéraient un peu moins efficaces que la metformine en ce qui concerne l'HbA1c (0,20 %) et le poids corporel (1,5 kg) ; il s'agit ici de différences statistiquement significatives, mais sans impact clinique important. Lorsqu'elles étaient associées à la metformine, les gliptines s'avéraient aussi efficaces sur l'HbA1c que la pioglitazone ou les sulfamidés, mais moins efficaces que les incrétinomimétiques. La perte de poids était plus importante avec les gliptines qu'avec les sulfamidés ou la pioglitazone, et était comparable avec les incrétinomimétiques. Les gliptines étaient moins fréquemment associées à une hypoglycémie que les sulfamidés¹³.

- b. Dans une étude parue après la date de recherche de cette méta-analyse, portant sur 777 patients avec un contrôle glycémique insuffisant malgré des doses maximales de metformine, l'ajout de linagliptine à un traitement par metformine s'est avéré aussi efficace que l'ajout du sulfamidé glimépiride, tout en étant associé à une incidence plus faible d'hypoglycémie¹⁴.

Agonistes du FFAR1

Le récepteur aux acides gras 1 (FFAR1) se retrouve en grandes quantités dans les cellules β pancréatiques; l'activation de ce récepteur entraîne une sécrétion d'insuline, mais seulement en cas d'hyperglycémie. Dans une étude de phase II, le **TAK-875**, un agoniste sélectif du FFAR1, a été utilisé pendant 12 semaines et s'est avéré plus efficace qu'un placebo et aussi efficace que le glimépiride en ce qui concerne le contrôle glycémique. Le glimépiride était plus fréquemment associé à une hypoglycémie sévère (19 %) que le TAK-875 (2 %) ou le placebo (3 %)¹⁵.

Dapagliflozine

La dapagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2, diminue la réabsorption du glucose dans le rein. Par conséquent, une plus grande quantité de glucose est éliminée par voie urinaire et la glycémie diminue. Ce médicament est enregistré au niveau européen mais n'est pas disponible en Belgique actuellement. La FDA américaine a rejeté l'approbation de la dapagliflozine en raison du manque de données concernant le profil d'innocuité ; dans les études, on a observé une incidence accrue de cancer du sein et de la vessie dans les groupes traités par la dapagliflozine. Dans les études, la dapagliflozine était généralement associée à un traitement déjà existant avec de la metformine, du glimépiride ou de l'insuline. L'ajout de dapagliflozine entraînait systématiquement une réduction supplémentaire du taux d'HbA1c d'environ 0,5 % ; aucun cas d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté¹⁶⁻¹⁸.

Y a-t-il de nouvelles données concernant le contrôle glycémique très strict comparé à un contrôle moins strict ?

Il est bien connu sur base de méta-analyses antérieures qu'un contrôle très strict de la glycémie chez des patients atteints de diabète de type 2 n'entraîne pas une diminution de la mortalité totale et cardio-vasculaire, par rapport à un contrôle moins strict. Une synthèse de Cochrane révèle qu'un contrôle très strict de la glycémie chez des patients atteints de diabète de type 2 ne peut pas non plus prévenir l'apparition de **neuropathie diabétique** ; un effet positif sur la sensation de vibration et la vitesse de conduction sur EMG n'a été retrouvé que dans une seule étude de petite taille^a. Compte tenu de la durée limitée des études (2 à 6 ans) et du fait que la neuropathie diabétique survient souvent dans une phase tardive de la maladie, il n'est pas possible sur base de ces données de se prononcer quant à

l'effet d'un contrôle très strict de la glycémie en prévention de neuropathie diabétique chez des personnes atteintes de diabète de type 2.

- a. Dans une méta-analyse de 4 RCT portant au total sur 6.669 patients atteints de diabète de type 2, un contrôle très strict de la glycémie a été comparé à un contrôle moins strict ; la plus grande étude dans cette analyse est l'étude ACCORD qui a été interrompue prématurément en raison d'une augmentation de la mortalité dans le groupe avec contrôle très strict de la glycémie. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire de la méta-analyse, à savoir l'incidence de neuropathie clinique après au moins 1 année de traitement, aucune différence significative n'a été observée entre un contrôle très strict et un contrôle moins strict de la glycémie. Lorsque la glycémie était très strictement contrôlée, une diminution moins importante de la sensation de vibration et de la vitesse de conduction sur EMG a toutefois été observée ; ceci est toutefois basé sur les résultats d'une seule étude de petite taille¹⁹.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prévention de maladies cardiovasculaires et rénales ?

Concernant la **pression artérielle** chez les diabétiques, les directives préconisent souvent une valeur-cible de 130/80 mm Hg (et de 125/75 chez les diabétiques avec néphropathie), s'appuyant pour cela principalement sur des études observationnelles. Les auteurs d'une méta-analyse récente d'études randomisées concluent qu'un contrôle plus intensif de la pression artérielle (≤ 135 mm Hg pour la systolique) chez les personnes atteintes d'un diabète de type 2 ou ayant une tolérance altérée au glucose entraîne une réduction de 10 % des ACV, mais ceci au prix d'une augmentation de 20 % des effets indésirables graves. En cas de valeurs-cibles encore plus basses, c.-à-d. ≤ 130 mm Hg, le nombre d'ACV avait diminué de 47 % mais il y avait également une augmentation de 40 % du nombre d'effets indésirables graves. Les auteurs concluent qu'une pression artérielle systolique de 130 à 135 mm Hg est une valeur-cible acceptable et que des valeurs tensionnelles cibles plus strictes peuvent être envisagées chez des personnes présentant un risque élevé d'ACV²⁰⁻²².

Références

1. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
2. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
3. 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;379:2270-8 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60479-6).

4. Brett AS. Once-weekly exenatide for type 2 diabetes. *J Watch Gen Med* February 16, 2012. Comment on: Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. for the DURATION-4 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care* 2012;35:252-8 (doi: 10.2337/dc11-1107).
5. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. for the DURATION-4 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care* 2012;35:252-8 (doi: 10.2337/dc11-1107).
6. Brett AS. Once-weekly exenatide: an 84-week study. *J Watch Gen Med* April 26, 2012. Comment on: Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes Care* 2012;35:683-9.
7. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes Care* 2012;35:683-9.
8. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD006423. DOI: 10.1002/14651858.CD006423.pub2.
9. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
10. Aschner P, Chan J, Owens DR, et al. on behalf of the EASIE investigators. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-9.
11. Hemmingsen B, Lundby 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 (doi:10.1136/bmj.e1771).
12. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. on behalf of the NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1498-507.
13. Karigiannis 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 (doi: 10.1136/bmj.e1369).

14. 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;380:475-83 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60691-6).
15. Burant CF, Viswanathan P, Marcinak J, et al. TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:1403-11.
16. http://www.emea.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf
17. Wilding J, Woo V, Soler G, et al. for the Dapagliflozin 006 study group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin. *Ann Int Med* 2012;156:405-15.
18. Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *Lancet* 2012;379:507-8.
19. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD007543. DOI: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
20. Farkouh H, Munk P. Review: lowering systolic BP to ≤ 135 mm Hg reduces CV events in type 2 diabetes/IFG/IGT. *ACP J Club* 2011;155:JC5-3. Comment on: Bangalore S, Kumar S, Lobach I. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.
21. Bangalore S, Kumar S, Lobach I. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.
22. Deedwania PC. Blood pressure control in diabetes mellitus: is lower always better, and how low should it go? *Circulation* 2011;123:2776-8.

Prise en charge du diabète de type 2

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2011

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques?

Le risque de développer un diabète de type 2 augmente lorsque l'IMC est supérieur à 22. Ce risque est environ 40 fois plus élevé en cas d'IMC supérieur à 30, en comparaison avec un IMC inférieur à 22. Le manque d'exercice physique semble être un facteur de risque moins important¹.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prévention du diabète de type 2?

Une étude japonaise a révélé qu'une intervention intensive sur le style de vie (avec coaching intensif de l'activité physique et du régime) était plus efficace qu'une prise en charge standard dans la prévention du diabète de type 2 chez des personnes obèses dont la glycémie à jeun était élevée mais qui n'étaient pas encore diabétiques^a.

- a. Dans une RCT, 641 japonais obèses avec glycémie à jeun perturbée (100-125 mg/dl) et non diabétiques ont été randomisés entre une intervention intensive au niveau du style de vie et une prise en charge classique. L'intervention intensive d'une durée de 36 mois, consistait en un accompagnement intensif par un médecin, un diététicien, un kinésithérapeute et un(e) infirmier(ère), complété par des outils tels que des brochures et un podomètre. Après 3 ans, l'incidence cumulative du diabète de type 2 était de 12,2% dans le groupe traité de manière intensive et de 16,6% dans le groupe ayant reçu un traitement classique (hazard ratio= 0,56; IC à 95% de 0,36 à 0,87)².

Dans une étude récente, la pioglitazone s'est avérée efficace dans la prévention du diabète de type 2 chez des personnes avec une tolérance au glucose altérée. Tout comme c'était le cas dans les études de prévention antérieures: il n'est pas clair si l'effet observé dans cette étude est réellement préventif, ou s'il est le résultat de l'action hypoglycémiante du médicament. Les personnes traitées avec la pioglitazone présentaient plus souvent un oedème et leur prise de poids était plus importante (3,9 contre 0,8 kg) que les personnes sous placebo^a.

- a. Dans une RCT en double aveugle, 602 personnes avec une tolérance au glucose altérée ont été randomisées entre un traitement à la pioglitazone (30-45 mg/jour) et un placebo. Le suivi était de 2,4 ans en moyenne; tous les patients recevaient en outre des conseils diététiques. L'incidence annuelle du diabète de type 2 était de 2,1% chez les personnes traitées à la pioglitazone et de 7,6% dans le groupe placebo, une différence significative. 48% des patients traités à la pioglitazone ont retrouvé une tolérance au glucose normale, contre 28% dans le groupe placebo ($p < 0,001$). On a observé une plus grande augmentation du poids corporel (3,9 contre 0,8 kg) et une plus grande incidence d'oedèmes (12,9 contre 6,4%) dans le groupe pioglitazone³.

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux du diabète de type 2?

Une grande méta-analyse confirme les résultats de la Fiche de transparence: une activité physique sous surveillance entraîne un meilleur contrôle de la glycémie. Un

entraînement aérobie, un entraînement en résistance ou une combinaison des deux entraîne une diminution moyenne de l'HbA1c de 0,7% par rapport au groupe-témoin. Plus le programme d'entraînement était intensif, plus la diminution de l'HbA1c était importante^a. On n'obtenait pas un meilleur contrôle de la glycémie lorsque l'on se contentait de donner des conseils au patient sur les exercices physiques.^{a,5}

- a. Une méta-analyse de 47 RCT, portant au total sur 8.538 patients, rassemble toutes les études d'une durée de 12 semaines minimum qui ont comparé une activité physique structurée ou des conseils sur l'activité physique avec un groupe-témoin. L'activité physique structurée, c.-à-d. un entraînement sous surveillance, pouvait comprendre un entraînement aérobie, un entraînement en résistance ou une combinaison des deux. Pour ce qui est des études proposant des conseils sur l'activité physique, une analyse séparée a été faite des études qui y avaient associé en outre une intervention au niveau du régime alimentaire⁴.

Lorsque l'on considère l'ensemble des études sur l'activité physique structurée, on observe une diminution de l'HbA1c de 0,67% (IC à 95% 0,49 à 0,84) par rapport au groupe-témoin. L'effet de l'entraînement aérobie, de l'entraînement en résistance ou de la combinaison des deux était du même ordre de grandeur. La diminution était trois fois plus importante chez les personnes qui s'étaient entraînées pendant plus de 150 minutes par semaine que chez celles qui s'étaient entraînées pendant 150 minutes par semaine ou moins: 0,89 contre 0,36% de diminution de l'HbA1c. Dans les études ayant associé des conseils sur l'activité physique avec une intervention diététique, on a observé un effet significatif en comparaison avec le groupe-témoin: diminution de l'HbA1c de -0,58% (IC à 95% 0,43 à 0,74). A eux seuls, les conseils donnés au sujet de l'activité physique ne s'avéraient pas plus efficaces que le traitement contrôle⁴.

Même chez les patients dont le diabète de type 2 a été diagnostiqué récemment, des mesures diététiques intensives, éventuellement combinées à des exercices physiques, s'avèrent plus efficaces que la prise en charge standard^a.

- a. Dans une RCT réalisée en première ligne au Royaume-Uni, 593 patients chez lesquels un diabète de type 2 avait été diagnostiqué récemment, ont été randomisés en 3 groupes: traitement standard (conseils diététiques et contrôle tous les 6 mois), intervention diététique intensive (consultation diététique tous les 3 mois et assistance mensuelle par un(e) infirmier(ère)) et intervention diététique intensive plus conseils sur l'activité physique avec emploi d'un podomètre. Après 12 mois, l'HbA1c avait augmenté de 0,06% dans le groupe-témoin; dans le groupe d'intervention diététique intensive, l'HbA1c était de 0,26% moins élevé que dans le groupe-témoin, et dans le groupe observant un régime et une activité physique, l'HbA1c était de 0,21% moins élevé que dans le groupe-témoin. Les deux interventions intensives étaient significativement plus efficaces que le traitement contrôle, sans qu'il y ait de différences significatives entre les deux. L'effet de l'activité physique à elle seule n'a pas été étudié dans cette étude^{6,7}.

En cas de diabète de type 2 avéré, une intervention intensive au niveau du style de vie, basée sur un régime et une activité physique sous la surveillance intensive d'une équipe multidisciplinaire, entraîne une amélioration de l'HbA1c et une perte de poids. Un effet significatif a également été constaté sur les critères d'évaluation cardio-vasculaires intermédiaires^a. Un suivi à plus long terme devra montrer si ces données se traduisent par une diminution de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires.

- a. Analyse intérimaire de l'étude Look AHEAD après 4 ans avec une durée d'étude prévue de 11,5 ans: RCT menée chez 5.145 patients atteints de diabète de type 2 et présentant une surcharge pondérale ou de l'obésité. Une intervention intensive au niveau du style de vie (comprenant un régime, de l'activité physique, une éducation diabétique et si nécessaire un traitement à l'orlistat et une thérapie comportementale, tout cela sous la surveillance intensive d'une équipe multidisciplinaire et l'accompagnement conventionnel

du médecin traitant) a été comparée à un accompagnement conventionnel par le médecin traitant seul. Après 4 ans, le poids corporel, l'HbA1c, la pression artérielle et les lipides étaient significativement plus faibles dans le groupe traité de manière intensive⁸.

Dans une méta-analyse de RCT chez des patients atteints de diabète de type 1 ou 2, différentes formes de "disease management" ont abouti à un meilleur contrôle glycémique: diminution moyenne de l'HbA1c de 0,5%⁹. Les programmes plus intensifs basés sur de multiples contacts avec les patients s'avéraient plus efficaces que les programmes moins intensifs. Les programmes de "disease management" comprenaient au moins 2 des 5 éléments suivants: éducation du patient, coaching, correction du traitement, monitoring et coordination des soins. Les trajets de soins belges du diabète de type 2 sont une forme de "disease management".

Deux études récentes ont vérifié la plus-value potentielle du soutien par les pairs dans la prise en charge du diabète. L'intensité de l'entraide variait fortement d'une étude à l'autre. Les résultats ne sont pas univoques; le soutien par les pairs n'est probablement efficace qu'en cas d'entraide intensive^{a,b}.

- a. Dans une étude irlandaise réalisée en première ligne, 395 patients atteints de diabète de type 2 ont été randomisés entre un traitement standard et une assistance supplémentaire par des volontaires qui étaient eux-mêmes diabétiques (« soutien par les pairs »). Le soutien par les pairs consistait en 9 sessions de groupe sur 2 ans. Après 2 ans, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne l'HbA1c, la pression artérielle, le cholestérol ou le bien-être général¹⁰.
- b. Dans une RCT menée chez 244 patients atteints de diabète (type non spécifié), un soutien par des pairs moyennant des contacts téléphoniques hebdomadaires entre le patient et le pair a abouti à un meilleur contrôle de la glycémie (différence en HbA1c d'environ 0,5%) que le traitement classique par un(e) infirmier(ère)¹¹.

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux?

Exénatide

Un lien possible entre la sitagliptine et l'exénatide et le risque de cancer du pancréas a été suggéré mais aucun lien causal n'a pu être établi jusqu'à ce jour¹².

L'exénatide a été enregistré récemment au niveau européen sous forme de préparation à libération prolongée pour l'administration unique de 2 mg par semaine (non disponible en Belgique au 1/1/2012). L'étude Duration 5 a confirmé que la prise d'exénatide une fois par semaine aboutit à un meilleur contrôle de la glycémie qu'un traitement quotidien à l'exénatide: différence en HbA1c de 0,7%^a. Des études comparatives ont révélé que l'administration hebdomadaire d'exénatide aboutit à un contrôle de la glycémie légèrement meilleur (différence en HbA1c 0,2-0,7% selon l'étude) et à une plus grande perte de poids que les doses optimales de sitagliptine, pioglitazone ou d'insuline glargine¹³. Pour l'heure, il n'est pas clair si ces effets se traduisent par une efficacité au niveau des complications micro- et macrovasculaires; les résultats d'une étude reprenant des critères d'évaluation cardio-vasculaires sont attendus pour 2016.

- a. Etude Duration 5: RCT ouverte menée chez 252 patients avec contrôle insuffisant de la glycémie malgré un régime et une activité physique ou un traitement avec des doses optimales d'antidiabétiques oraux. Les patients ont été randomisés entre un traitement supplémentaire avec de l'exénatide à libération prolongée à raison de 2 mg par semaine ou de l'exénatide à raison de 10 µg 2 fois par jour. Après 24 semaines de traitement, un

meilleur contrôle de la glycémie a été obtenu avec la préparation dépôt qu'avec l'administration quotidienne: différence en HbA1c 0,7%. Il n'y avait pas de différences significatives au niveau de la réduction du poids corporel ou de l'incidence de l'hypoglycémie¹³.

Glitazones

Une grande méta-analyse rassemble les résultats d'études observationnelles dans lesquelles la rosiglitazone a été comparée à la pioglitazone. Un risque accru d'infarctus du myocarde (odds ratio=1,16), d'insuffisance cardiaque (OR=1,22) ainsi que de mortalité totale (OR=1,14) a été constaté avec la rosiglitazone, en comparaison avec la pioglitazone¹⁴. Les auteurs d'un éditorial à ce sujet affirment que, même si la pioglitazone semble plus sûre, le médicament est également associé à des risques, parmi lesquels une insuffisance cardiaque, des fractures et peut-être un cancer de la vessie. Selon ces auteurs, la pioglitazone ne constitue une alternative acceptable que pour un petit groupe de patients atteints d'un diabète incontrôlable chez lesquels l'insuline n'est pas envisageable¹⁵.

Insuline

Une synthèse de Cochrane a comparé les analogues insuliniques à action prolongée, à savoir l'insuline glargine et l'insuline détémir. L'insuline glargine était administrée une fois par jour le soir, l'insuline détémir généralement deux fois par jour. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le contrôle de la glycémie ou de l'apparition d'hypoglycémies¹⁶.

Dans une étude ayant inclus 900 patients, un traitement avec une préparation combinant un analogue ultra-rapide de l'insuline (insuline lispro 25 U) et une insuline à durée d'action intermédiaire (insuline lispro protamine 75 U) deux fois par jour, a été comparé avec un traitement à l'insuline glargine une fois par jour. Pendant les 6 mois de traitement, 43% des patients traités par la préparation combinée ont atteint la valeur cible de HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol) à chaque mesure, par rapport à 35% des patients traités à l'insuline glargine ($p = 0,006$). Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne l'apparition d'hypoglycémies¹⁷.

Antidiabétiques oraux

Il existe peu de données sur l'effet de l'ajout d'un troisième antidiabétique en cas d'échec du traitement à la metformine + sulfamidé. Il ressort d'une méta-analyse de 18 RCT que l'ajout d'un troisième antidiabétique entraîne une diminution supplémentaire de l'HbA1c d'environ 1% par rapport au placebo. On n'a pas constaté de différences importantes entre les antidiabétiques oraux et l'insuline en ce qui concerne le contrôle de la glycémie; il n'existe pas d'études comparatives entre les antidiabétiques oraux ou entre les insulines. L'effet obtenu sur le poids corporel est toutefois différent: augmentation avec les insulines et les glitazones, diminution avec les incrétinomimétiques¹⁸. A défaut de données, il est préférable d'effectuer le choix du troisième antidiabétique optimal en fonction des caractéristiques cliniques du patient.

Y a-t-il de nouvelles données concernant un contrôle très strict de la glycémie par rapport à un contrôle moins strict?

Trois méta-analyses publiées récemment ont comparé un contrôle très strict de la glycémie à un contrôle moins strict¹⁹⁻²¹. Bien que le nombre d'études incluses dans ces méta-analyses varie fortement (de 4 à 20), leurs conclusions sont univoques et

confirment le message des méta-analyses parues antérieurement à ce sujet. Un contrôle très intensif de la glycémie ne diminue pas la mortalité totale ou la mortalité cardio-vasculaire. Un effet limité a toutefois été observé sur la prévention de l'infarctus du myocarde et les critères d'évaluation micro-vasculaires, mais au prix d'un nombre deux fois plus élevé d'hypoglycémies graves. Les auteurs de l'une de ces méta-analyses ont calculé que 117 à 150 patients doivent être traités de manière très stricte pendant 5 ans pour prévenir 1 infarctus du myocarde. Pour prévenir 1 épisode de micro-albuminurie, le NNT est de 32 à 142 sur 5 ans. En revanche, le NNH pour une hypoglycémie sévère est de 15-52 sur 5 ans¹⁹. Les auteurs des différentes méta-analyses formulent en grande partie la même recommandation: dans l'attente d'études plus approfondies qui pourront donner plus de clarté sur le contrôle optimal de la glycémie, le médecin traitant doit adapter sa stratégie thérapeutique au patient individuel.

Y a-t-il de nouvelles données concernant un traitement multifactoriel très intensif du diabète de type 2?

L'étude Steno [*N Engl J Med* 2003;348:383-93] avait déjà révélé qu'une prise en charge très intensive et multifactorielle des patients avec de longs antécédents de diabète de type 2 et présentant une micro-albuminurie, pouvait diminuer de moitié le risque d'affections cardio-vasculaires, par rapport à un traitement conventionnel. Dans une grande étude réalisée en première ligne, une telle prise en charge multifactorielle intensive des différents facteurs de risque cardio-vasculaires a été étudiée chez des patients dont le diabète de type 2 venait d'être diagnostiqué, découvert par dépistage.

En comparaison avec le traitement conventionnel, le traitement intensif pendant 5 ans n'avait pas un impact significativement différent sur le nombre d'accidents cardio-vasculaires (7,2 contre 8,5%) et sur la mortalité totale (6,2 contre 6,7%)^a.

- a. RCT pragmatique réalisée en première ligne chez 3.057 patients dont le diabète de type 2 venait d'être diagnostiqué, découvert par dépistage. Les patients ont été randomisés entre un traitement standard et un traitement multifactoriel intensif. Le traitement intensif comprenait un contrôle très strict de la glycémie (seuil pour l'instauration d'un traitement: > 6,5%), pression artérielle (seuil pour l'instauration d'un traitement: \geq 120/80 mm Hg) et cholestérol (seuil pour l'instauration d'un traitement: \geq 3,5 mmol/L) et un accompagnement intensif pour un style de vie sain. Le critère d'évaluation primaire était la survenue d'un premier accident cardio-vasculaire, un critère d'évaluation composé de mortalité cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde, d'AVC, de revascularisation et d'amputation; le suivi était de 5 ans en moyenne²².

Y-a-t-il de nouvelles données concernant la prévention d'affections cardio-vasculaires et rénales?

L'olmésartan n'est pas indiqué dans la prévention de la néphropathie chez les patients diabétiques de type 2. Il ressort d'une étude à grande échelle que ce médicament retarde de 5 mois l'apparition d'une micro-albuminurie, mais qu'il est associé à une plus grande incidence d'accidents cardio-vasculaires à issue fatale^a.

- a. Dans une RCT en double-aveugle, 4.447 patients atteints de diabète de type 2 ont été randomisés entre un traitement à l'olmésartan 40 mg/j et un placebo. L'objectif était d'atteindre des chiffres tensionnels < 130/80 mmHg; il était en outre permis d'utiliser de manière illimitée d'autres antihypertenseurs (sauf les sartans et les IECA) pour atteindre cet

objectif. Au début de l'étude, la pression artérielle des patients était de 136/81 mmHg en moyenne et ils ne présentaient pas de micro-albuminurie. Après 3,2 ans, l'incidence de micro-albuminurie n'était pas significativement différente entre les deux groupes, mais dans le groupe olmésartan, la micro-albuminurie se manifestait 5 mois plus tard que dans le groupe placebo, une différence statistiquement significative. Chez les patients traités à l'olmésartan, on a observé une plus grande détérioration du DFG et une plus grande incidence d'accidents cardio-vasculaires à issue fatale (0,7 contre 0,1%)²³.

Références

1. Rédaction Prescrire. Idées-Forces Prescrire: diabète de type 2, en bref. Août 2010.
2. Saito T, Watanabe M, Nishida J, et al. for the Zensharen Study for Prevention of Lifestyle Diseases Group. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels. *Arch Int Med* 2011;171:1352-60.
3. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. for the ACT NOW Study. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
4. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790-9.
5. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial: The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Int Med* 2010;170:1794-1803.
6. Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378:129-39.
7. Soloway B. Adding exercise to diet in early type 2 diabetes. *J Watch Gen Med* July 7, 2011. Comment on: Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378:129-39.
8. The Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus. Four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Int Med* 2010; 170:1566-75.
9. Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaud R, et al. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:E115-27.
10. Smith SM, Paul G, Kelly A, et al. Peer support for patients with type 2 diabetes: cluster randomized controlled trial. *BMJ* 2011;342:d715.
11. Heisler M, Vijan S, Makki F, Piette JD. Diabetes control with reciprocal peer support versus nurse care management. *Ann Int Med* 2010;153:507-15.
12. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Bon à savoir 29.09.2011: exénatide et sitagliptine: un signal, mais pas de preuve d'un risque accru de pancréatite et de cancer. www.cbip.be
13. London New Drugs Group. APC/DTC briefing document: exenatide once-weekly. May 2011. www.nelm.nhs.uk

14. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011;342:d1309.
15. Montori VM. What have we learnt from the rosiglitazone saga? *BMJ* 2011;342:d1354.
16. Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006383. DOI: 10.1002/14651858.CD006383.pub2.
17. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. The durability of basal versus lispro mix insulin efficacy (DURABLE) trial: comparing the durability of lispro mix 75/25 and glargine. *Diabetes Care* 2011;35:249-55.
18. Gross JL, Kramer CK, Leitaó CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Int Med* 2011;154:672-9.
19. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
20. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD008143. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub2.
21. MeRec Rapid Review. Control blood glucose in type 2 diabetes - but individualise care. *NPC Rapid Review*, April 6, 2011. Comment on: Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. *Diabetologia* 2009;55:2288-98.
22. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156-67.
23. Haller H, Ito S, Izzo J, et al. for the ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.

Prise en charge du diabète de type 2: mise à jour 2010

Date de recherche jusqu'au 1^{er} septembre 2010

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux?

L'ajout de mesures diététiques à un traitement par des antidiabétiques oraux peut entraîner une diminution supplémentaire de l'HbA1c de 0,5 % environ¹.

La chirurgie bariatrique pourrait avoir une place dans la prise en charge du diabète de type 2. D'après une méta-analyse d'études principalement observationnelles, la résolution du diabète était complète chez 78 % des patients opérés, deux ans après l'intervention; chez 87 %, on a observé une amélioration².

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux?

Glinides versus metformine

Chez les patients non obèses qui sont déjà traités à l'insuline, l'ajout de metformine s'avère aussi efficace que l'ajout de répaglinide en ce qui concerne le contrôle glycémique et le besoin en insuline. La prise de poids était moins grande chez les patients traités avec la metformine³.

Incrétinomimétiques

L'exénatide est disponible sous forme de doses de 5 ou 10 µg à administrer deux fois par jour par voie sous-cutanée. Une dose de 2 mg (15 à 30 fois la dose hebdomadaire) administrée une fois par semaine, a également été étudiée. Chez les patients dont le contrôle glycémique était insuffisant malgré des doses maximales d'antidiabétiques oraux, l'ajout d'exénatide 1x/semaine s'avérait aussi efficace que l'ajout d'insuline^a. Il ressort d'une deuxième étude que l'association hebdomadaire d'exénatide au traitement à base de doses maximales de metformine était plus efficace que l'association de pioglitazone ou de sitagliptine à la metformine, mais la différence était limitée^b. La perte de poids était plus fréquente dans chaque groupe traité à l'exénatide. La FDA a rejeté en octobre 2010 la demande de commercialisation de l'exénatide à usage hebdomadaire, craignant un effet pro-arythmique potentiel⁶.

- a. Etude ouverte incluant 456 patients dont le contrôle de la glycémie était insuffisant malgré un traitement optimal à base d'antidiabétiques oraux. Les patients étaient randomisés entre un traitement supplémentaire avec 1 injection de 2 mg d'exénatide/semaine, et un traitement consistant en 1 injection quotidienne d'insuline glargine. Après 26 semaines de traitement, la diminution de la glycémie était légèrement meilleure dans le groupe traité à l'exénatide, mais l'impact clinique de cette différence est négligeable (différence d'HbA1c entre les deux groupes = -0,16; IC à 95% de -0,29 à -0,03). On a observé une perte de poids dans le groupe traité à l'exénatide (- 2,6 kg), et une prise de poids (+ 1,4 kg) dans le groupe traité à l'insuline, une différence statistiquement significative. Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe traité à l'exénatide⁴.
- b. Etude en double aveugle incluant 170 patients dont le contrôle glycémique était insuffisant malgré un traitement avec des doses maximales de metformine. Les patients étaient randomisés entre un traitement supplémentaire avec une injection de 2 mg d'exénatide/semaine, un traitement de 100 mg de sitagliptine/jour et un traitement de 45 mg de pioglitazone/jour. Après 26 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c était plus importante dans le groupe traité à l'exénatide. Exénatide versus sitagliptine: différence au niveau de l'HbA1c de -0,6 % (IC à 95 % de -0,9 à -0,4) en faveur de

l'exénatide; exénatide versus pioglitazone: différence au niveau de l'HbA1c de -0,3 % (IC à 95 % de -0,6 à -0,1) en faveur de l'exénatide. La perte de poids était significativement plus grande dans le groupe traité à l'exénatide, comparé à la sitagliptine ou la pioglitazone. On n'a pas observé d'épisodes d'hypoglycémie majeure⁵.

Un deuxième incrétinomimétique est disponible, à savoir le **liraglutide**. Ce médicament est enregistré pour le traitement du diabète de type 2, en association à des antidiabétiques oraux. Le liraglutide est administré en une injection sous-cutanée par jour, indépendamment des repas. [Folia de septembre 2010]

Le liraglutide a été comparé dans 4 études avec un placebo, en association à divers traitements monovalents ou combinés existants à base d'antidiabétiques oraux. La différence en HbA1c était d'environ 1 % dans chaque cas, en faveur du liraglutide^{7,8}. Il ressort de trois études comparatives que le liraglutide est un peu plus efficace que le glimépiride^{a,b}, l'exénatide, l'insuline ou la sitagliptine^c (différences d'HbA1c 0,3-0,6%). Comparé aux antidiabétiques oraux, à l'insuline ou au placebo, la perte de poids était toujours en faveur du liraglutide. Les patients traités par le liraglutide perdaient en moyenne 3 kg. Comparé à l'exénatide, il n'y avait pas de différence en ce qui concerne la perte de poids. Une hypoglycémie sévère était rare; les effets indésirables les plus fréquents étaient des nausées, des vomissements et de la diarrhée⁸.

- a. Etude Lead 2: RCT en double aveugle incluant 1.091 patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un traitement optimal avec des antidiabétiques oraux. Après une période de rodage lors de laquelle tous les patients étaient traités avec 2 g de metformine, les patients étaient randomisés entre un traitement supplémentaire de liraglutide à 1,2 ou 1,8 mg/j, un traitement de glimépiride à 4 mg/j et un placebo. Après 26 semaines, l'HbA1c était significativement moins élevé dans tous les groupes traités activement (différence de -0,7 à -1 %); le liraglutide ne s'avérait pas inférieur au glimépiride^{7,8}.
- b. Etude Lead 5: RCT incluant 581 patients dont le contrôle glycémique était insuffisant malgré un traitement optimal avec des antidiabétiques oraux. Durant une période de rodage, tous les patients passaient à un traitement combiné à base de 2 g de metformine et 4 mg de glimépiride. Ensuite, ils étaient randomisés entre un traitement supplémentaire avec du liraglutide à 1,8 mg/j, de l'insuline glargine et un placebo. Après 26 semaines, la différence au niveau de l'HbA1c était un peu plus grande dans le groupe traité avec le liraglutide (-0,24 %; IC à 95 % de -0,39 à -0,08)^{7,8}.
- c. Etude ouverte incluant 665 patients dont le contrôle glycémique était insuffisant malgré un traitement optimal avec de la metformine. Les patients étaient randomisés entre un traitement supplémentaire avec 1,2-1,8 mg de liraglutide par jour par voie s.c. et un traitement oral avec 100 mg de sitagliptine par jour. Après 26 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c était plus importante dans les groupes traités par le liraglutide. Pour le liraglutide à 1,8 mg, la différence au niveau de l'HbA1c était de -0,60 % (IC à 95 % de -0,77 à -0,43) en faveur du liraglutide. Pour le liraglutide à 1,2 mg, la différence était de -0,34 % (IC à 95 % de -0,51 à -0,16). Des nausées étaient plus fréquentes chez les patients traités au liraglutide (24 contre 5 %). La perte de poids était plus importante dans les groupes traités par le liraglutide⁹.

Inhibiteurs de la DPP-4

La saxagliptine, un troisième médicament appartenant à la classe des inhibiteurs de la DPP-4, est disponible. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont enregistrés pour le traitement du diabète de type 2, en association à d'autres antidiabétiques, lorsque ceux-ci n'aboutissent pas à un contrôle glycémique suffisant. L'indication de la sitagliptine a été récemment élargie à l'usage en monothérapie en cas de contre-indications à la metformine. Ces dernières années, de nombreuses études ont été publiées au sujet des inhibiteurs de la DPP-4. Elles sont généralement de courte durée et n'ont pas de critères d'évaluation forts. L'effet des inhibiteurs de la DPP-4 sur le contrôle de la

glycémie et le poids du patient, ainsi que leurs effets indésirables, sont comparables à ceux des autres antidiabétiques oraux. Il n'y a pas d'études comparatives entre les différents inhibiteurs de la DPP-4.

L'ajout de **saxagliptine** à un traitement avec de la metformine ou du glibenclamide entraîne une diminution supplémentaire de l'HbA1c de 0,5-0,8 % comparé au placebo^{a,b}.

- a. Deux RCT incluant au total 2.049 patients dont le contrôle glycémique était insuffisant malgré un traitement optimal avec de la metformine jusqu'à 2 g/j. Les patients étaient randomisés entre un traitement supplémentaire avec 2,5, 5 ou 10 mg de saxagliptine et un placebo. Après 26 semaines de traitement, l'HbA1c était significativement moins élevé dans les groupes traités activement: différence de 0,5 à 0,7 % selon la dose⁷.
- b. RCT incluant 768 patients dont le contrôle glycémique était insuffisant malgré un traitement optimal avec du glibenclamide à 7,5-15 mg/j. Les patients étaient randomisés entre un traitement supplémentaire avec 2,5 ou 5 mg de saxagliptine et un placebo. Après 26 semaines de traitement, l'HbA1c était significativement moins élevé dans les groupes traités activement: différence de 0,7 à 0,8 % selon la dose⁷.

Il ressortait déjà d'études antérieures que la **vildagliptine** en monothérapie était plus efficace qu'un placebo. Des études récentes ont révélé que la vildagliptine était un peu moins efficace que la metformine (différence HbA1c 0,4 %) ^a. L'ajout de vildagliptine à un traitement existant n'augmentait pas l'efficacité d'un traitement combiné^b.

- a. RCT en double aveugle incluant 780 patients diabétiques de type 2 n'ayant pas encore été traités avec des antidiabétiques. La vildagliptine à 100 mg/j a été comparée à de la metformine jusqu'à 2 g/j. Après 52 semaines, la diminution de l'HbA1c était un peu plus importante dans le groupe traité à la metformine (différence au niveau de l'HbA1c de -0,3 %; IC à 95 % de -0,68 à -0,12)¹⁰.
- b. Méta-analyse de 6 RCT incluant au total 1.756 patients. La vildagliptine à 50-100 mg/j dans un traitement combiné a été comparée à d'autres associations, sans vildagliptine. On n'a pas observé de différence significative en ce qui concerne le contrôle glycémique entre les deux types de traitements combinés^{7,10}.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le contrôle très strict de la glycémie et des facteurs de risque cardio-vasculaires?

L'étude ACCORD a étudié l'effet d'un contrôle "très strict" de la glycémie (HbA1c < 6 jusqu'à 6,5 %), de la tension artérielle (systolique inférieure à 120 mmHg) et des lipides pendant 4 ans, chez des patients diabétiques de type 2. Un contrôle très strict de chacun de ces paramètres n'avait pas d'impact sur l'apparition d'accidents cardio-vasculaires majeurs [mise à jour de la FT de 2009 et Bon à savoir du 10.05.2010]. Entre-temps, deux autres publications ont paru sur cette étude. La première publication a étudié l'effet d'un traitement intensif sur la rétinopathie. Le critère d'évaluation primaire, décrit comme « progression de la rétinopathie », était composé de paramètres concernant l'examen du fond de l'œil, ou de la nécessité d'une intervention chirurgicale ou d'un traitement au laser. Le critère d'évaluation secondaire était une perte modérée de la vue. Un contrôle intensif de la glycémie ou des lipides réprimait la progression de la rétinopathie mais n'empêchait pas une perte modérée de la vue. Le contrôle intensif de la tension artérielle n'avait pas d'impact sur ces deux critères d'évaluation^{11,12}. Dans une deuxième publication, le contrôle très intensif de la glycémie n'avait pas d'impact sur l'enrayement des troubles microvasculaires (critère d'évaluation combiné de néphropathie et de rétinopathie)^{13,14}. Etant donné que l'étude ACCORD a été interrompue

prématurément en raison d'une augmentation de la mortalité dans le groupe ayant subi un contrôle intensif de la glycémie, on peut conclure qu'il n'y a toujours pas d'arguments justifiant un traitement très intensif systématique.

In the pipeline

La **dapagliflozine**, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2, diminue la réabsorption du glucose dans les reins. Il en résulte une plus grande excrétion de glucose via les urines et une diminution de la glycémie. L'ajout de dapagliflozine à un traitement à la metformine entraînait un meilleur contrôle glycémique (diminution de l'HbA1c de 0,5 % environ, comparé au placebo). Le nombre d'infections des voies urinaires n'était pas plus grand avec la dapagliflozine, mais par contre, l'incidence des infections génitales était plus élevée. On n'a pas observé d'accidents hypoglycémiques majeurs¹⁵.

Le **salsalate** est une prodrogue de l'acide acétylsalicylique. Il ressort d'une étude de petite taille et de courte durée que l'ajout de salsalate à un traitement antidiabétique entraîne une diminution supplémentaire de l'HbA1c de 0.5 %¹⁶. Davantage d'études sont nécessaires pour déterminer la place de ce médicament dans le traitement du diabète de type 2.

Références

1. Coppel KJ, Kataoka M, Williams SM, et al. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimized drug treatment – Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomized controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3337.
2. Padwal RS. Review: bariatric surgery reduces weight and improves type 2 diabetes in adults. *Evid Based Med* 2009;14:138. Comment on: Buchwald H, Estok R, fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56.
3. Lund SS, Tarnow L, Frandsen M, et al. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial. *BMJ* 2009;339:1121-5.
4. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open label randomised trial. *Lancet* 2010;375:2234-43.
5. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:431-9.
6. <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/News/2010---October/20/US-FDA-rejects-once-weekly-exenatide-for-diabetes-/>
7. Kooy A. Incretinen, aanknopingspunten voor de behandeling van diabetes mellitus 2. *Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:49-55.
8. Anonymous. Liraglutide for type 2 diabetes? *Drug Ther Bull* 2010;48:50-3.

9. Pratley RE, Nauck M, Baily 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;375:1447-56.
10. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.
11. The ACCORD Study Group and the ACCORD Eye Study Group. Effect of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.
12. Brett SA. Retinopathy in the ACCORD trial. *J Watch Gen Med* July 13, 2010. Comment on: The ACCORD study Group and the ACCORD Eye Study Group. Effect of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.
13. Ismail-Beigi, Craven T, Banerji M, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.
14. Brett AS. Microvascular outcomes in the ACCORD trial. *J Watch Gen Med* July 13, 2010. Comment on: Ismail-Beigi, Craven T, Banerji M, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.
15. Bailey C, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized; double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-33.
16. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, for the TINSAL-T2D Study Team. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2010;152:346-57.

Prise en charge du diabète de type 2: mise à jour 2009

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2009

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques?

Une étude prospective menée auprès de personnes âgées a révélé qu'une activité physique, une alimentation saine, l'abstention du tabac, une consommation modérée d'alcool et l'absence d'obésité sont associées à une incidence beaucoup plus faible du diabète dans les 10 années suivantes^a.

- a. Etude prospective menée auprès de 4.883 personnes ayant participé à l'étude *Cardiovascular Health*; âge moyen au début de l'étude: 73 ans, durée du suivi: 10 ans. Il en ressort qu'une activité physique suffisante, une alimentation saine, l'abstention de tabac, une consommation modérée d'alcool et l'absence d'obésité sont associées à une plus faible incidence du diabète. Chez les patients qui appartenaient, pour ces 5 facteurs, au groupe à risque faible, l'incidence du diabète étaient de 82% moins élevée¹.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prévention du diabète de type 2?

Un certain nombre d'études antérieures ont démontré l'efficacité de certains antidiabétiques oraux (metformine, phenformine, acarbose, glipizide, flumamine) dans la prévention du diabète. Il ressort d'une étude récente que le **voglibose**, un inhibiteur de la glucosidase α , est également efficace dans la prévention du diabète de type 2 chez les personnes avec une tolérance au glucose altérée. Il n'est pas clair s'il s'agit réellement d'un effet préventif ou si l'effet est simplement dû à l'effet hypoglycémiant de ces médicaments^a.

- a. RCT en double aveugle menée auprès de 1.780 personnes japonaises avec une tolérance au glucose altérée. Tous les patients suivaient un régime et des exercices physiques, et ont été randomisés entre un traitement complémentaire avec du voglibose à 0,2 mg trois fois par jour ou un placebo. Le traitement devait être poursuivi jusqu'à ce que le patient développe un diabète de type 2 ou atteigne un taux de glycémie normal, ou pendant au moins 3 ans. L'étude a été interrompue prématurément car on a constaté après 48 semaines que dans le groupe traité, le nombre de personnes ayant atteint un taux de glycémie normal était significativement plus élevé (59 contre 46%) et le nombre de cas de diabète de type 2 moins élevé (9,4 contre 3,6%)².

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux du diabète de type 2?

Chez les patients en surcharge pondérale et chez lesquels un diabète de type 2 a été récemment diagnostiqué, un **régime** méditerranéen aboutit à un meilleur contrôle glycémique qu'un régime pauvre en graisses (différence du taux d'HbA1c de 0,4%) et diminue les besoins en antidiabétiques^a. Les régimes à faible index glycémique (comprenant beaucoup de sucres complexes, tels que fruits, légumes ou céréales complètes) ou à faible charge glycémique (faible index glycémique + faible quantité totale de sucres) permettent d'obtenir un contrôle de l'HbA1c légèrement meilleur que les régimes à index ou charge glycémique plus élevé(e)^b ou qu'un régime riche en céréales complètes (différence du taux d'HbA1c de 0,3-0,5%)^c.

- a. RCT menée auprès de 215 patients en surcharge pondérale chez lesquels un diabète de type 2 avait été récemment diagnostiqué. Les patients n'avaient pas été traités auparavant par des antidiabétiques et leur taux d'HbA1c était inférieur à 11%. Un régime méditerranéen (moins de 50% de l'apport calorique provenait d'hydrates de carbone) a été comparé à un régime pauvre en graisses; la restriction calorique était la même dans les deux régimes. Un traitement hypoglycémiant était instauré lorsque le taux d'HbA1c était supérieur à 7% malgré le régime. Après 4 ans, le nombre de patients nécessitant des antidiabétiques était significativement moins élevé dans le groupe traité par un régime méditerranéen par rapport aux patients qui avaient suivi un régime pauvre en graisses (44 contre 70%). La perte de poids et l'IMC n'étaient pas significativement différents; la baisse du taux d'HbA1c était significativement plus importante dans le groupe traité par le régime méditerranéen (différence de 0,4%)³
- b. Méta-analyse de 11 RCT portant au total sur 402 patients atteints de diabète de type 1 ou 2. Un régime à faible index glycémique ou à faible charge glycémique a été comparé à un régime à index glycémique ou charge glycémique plus élevé. Les régimes à faible index glycémique ou charge glycémique aboutissaient à un meilleur contrôle de l'HbA1c que les régimes à index glycémique ou charge glycémique plus élevé (différence -0,5%; IC à 95% - 0,81 à -0,20). Les études ne rapportaient pas de critères d'évaluation majeurs⁴.
- c. RCT portant sur 210 patients atteints de diabète de type 2 et traités par des antidiabétiques oraux. Un régime à faible index glycémique a été comparé à un régime riche en fibres pendant 6 mois. Le régime à faible index glycémique aboutissait à un meilleur contrôle de l'HbA1c (différence -0,33%; IC à 95% -0,48 à -0,17). Il n'y avait pas de différence au niveau du poids corporel⁵.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux du diabète de type 2 ?

L'ajout de **metformine** à l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 a donné des résultats contradictoires dans une étude randomisée, après plus de 4 ans: aucune différence n'a été observée au niveau du critère d'évaluation primaire (critère d'évaluation combiné "complications macrovasculaires") mais on a constaté un effet positif sur certains critères d'évaluation secondaires: accidents macrovasculaires, poids corporel, contrôle glycémique et besoin en insuline. L'association n'avait pas d'impact sur les critères d'évaluation microvasculaires^a.

- a. RCT contrôlée par placebo auprès de 390 patients obèses atteints de diabète de type 2 avec un taux de glycémie insuffisamment contrôlé malgré un traitement par insuline: HbA1c de 7,9% au début de l'étude. Les patients ont été randomisés entre un traitement complémentaire par metformine ou un placebo pendant 4,3 ans. Le critère d'évaluation primaire était composé de critères d'évaluation micro- et macrovasculaires. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes au niveau du critère d'évaluation primaire. L'association s'avérait toutefois significativement supérieure en ce qui concerne le critère d'évaluation secondaire combiné macrovasculaire (18 contre 15%; HR=0,61; IC à 95% 0,40 – 0,94), la prise de poids (différence de 3 kg), le contrôle glycémique (différence au niveau de l'HbA1c de 0,4%) et le besoin en insuline. On n'a pas observé de différence significative n'a au niveau du critère d'évaluation combiné microvasculaire⁶.

Une méta-analyse récente rassemble les études sur les antidiabétiques oraux ayant rapporté des critères d'évaluation cardio-vasculaires. Par rapport aux autres antidiabétiques oraux ou au placebo, la metformine est associée à un effet protecteur cardio-vasculaire: odds ratio de 0,74 (intervalle de confiance à 95% 0,62-0,89) pour la mortalité cardio-vasculaire, sans différences significatives au niveau de la mortalité totale ou de la morbidité cardio-vasculaire. Pour ce qui est des sulfamidés hypoglycémiants, des glinides et de la pioglitazone, on n'a pas trouvé de différences par rapport aux autres antidiabétiques oraux ou au placebo; la

rosiglitazone pourrait donner de moins bons résultats au niveau cardio-vasculaire, mais il ne s'agit là que d'une tendance^a.

- a. Méta-analyse de 40 RCT avec des antidiabétiques oraux, ayant rapporté des critères d'évaluation cardio-vasculaires; dans 8 études seulement, il s'agit d'un critère d'évaluation primaire ou secondaire. Les sulfamidés hypoglycémiant plus anciens et l'acarbose ont été exclus. Seule la metformine (7 études portant sur 11.986 patients) était associée à un effet protecteur en ce qui concerne la mortalité cardio-vasculaire (OR= 0,74; IC à 95% 0,62-0,89), comparé au placebo ou à d'autres antidiabétiques oraux, mais pas en ce qui concerne la mortalité totale ou la morbidité cardio-vasculaire. On n'a pas observé de différences entre les sulfamidés hypoglycémiant, les glinides ou le pioglitazone et les autres antidiabétiques oraux ou le placebo ce qui concerne les critères d'évaluation majeurs. Seule la rosiglitazone était associée à une tendance d'un risque accru de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires et de mortalité totale, mais la différence n'était pas significative^{7,8}.

Les études ACCORD et ADVANCE parues en 2008 n'ont pas fourni d'arguments en faveur d'un taux de HbA1c inférieur à 7% chez les patients présentant un diabète de type 2 de longue date et un risque cardio-vasculaire accru. L'étude VADT parue récemment a comparé un contrôle glycémique intensif (HbA1c < 6%) avec un contrôle standard (HbA1c < 9%) chez des militaires vétérans retraités présentant un diabète de type 2 de longue date et un risque cardio-vasculaire accru. Après 5,6 ans en moyenne, aucune différence significative n'a été observée au niveau des critères d'évaluation macro- et microvasculaires, ni au niveau de la mortalité^a.

- a. Une RCT portant sur 1.791 militaires vétérans présentant un diabète de type 2 de longue date (11,5 ans), un taux de glycémie insuffisamment contrôlé (HbA1c au début: 9,4%) et un risque cardio-vasculaire accru. Un contrôle intensif de la glycémie (HbA1c < 6%) a été comparé à un contrôle standard (HbA1c < 9%). Dans les deux groupes, les patients obèses étaient traités par l'association de "metformine + rosiglitazone", plus de l'insuline si nécessaire. Les patients non obèses des deux groupes étaient traités par l'association de "glimépiride + rosiglitazone", plus de l'insuline si nécessaire. Le critère d'évaluation primaire était un critère d'évaluation macrovasculaire composé. Après 5,6 années de traitement, on n'a pas relevé de différences significatives entre les deux groupes au niveau du critère d'évaluation primaire, ni au niveau de la mortalité cardio-vasculaire et totale. On n'a pas non plus observé de différence au niveau des critères d'évaluation microvasculaires. Dans le groupe traité de manière intensive, le nombre d'épisodes hypoglycémiques était significativement plus élevé⁹.

Deux méta-analyses récentes ayant regroupé les études disponibles sur l'effet d'un contrôle glycémique intensif sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires, confirment que le bénéfice cardio-vasculaire obtenu par un contrôle strict de la glycémie est moins important que ce à quoi on s'attendait. Ces méta-analyses regroupent les résultats des études ACCORD, ADVANCE et VADT avec ceux des études UKPDS^{10,11}. L'une de ces deux méta-analyses inclut en outre l'étude PROactive sur la pioglitazone¹¹. Les deux méta-analyses ont observé un bénéfice significatif du contrôle intensif sur le nombre d'infarctus du myocarde non fatals (odds ratio 0,83; intervalle de confiance à 95% 0,75-0,93). Pour ce qui est du nombre d'accidents vasculaires cérébraux, les deux méta-analyses ne relèvent pas de différence significative. L'une des deux méta-analyses rapporte également le nombre d'accidents coronariens et la mortalité totale, mais ne relève aucune différence au niveau de ces deux critères d'évaluation¹¹. L'autre méta-analyse n'observe aucune différence au niveau du nombre d'infarctus fatals¹⁰. Le contrôle intensif était associé, selon les deux analyses, à une incidence accrue d'hypoglycémies sévères.

L'incrétinomimétique **liraglutide** (Victoza[®]) est enregistré au niveau européen depuis 2009 pour le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine et/ou un sulfamidé hypoglycémiant et/ou une glitazone. Ce médicament n'est pas disponible actuellement en Belgique. Le liraglutide s'administre une fois par jour par voie sous-cutanée. Dans une RCT récente, l'association de "liraglutide + metformine et/ou sulfamidés hypoglycémiants" s'est avérée marginalement supérieure à l'association "exénatide + metformine et/ou sulfamidés hypoglycémiants" en ce qui concerne le contrôle glycémique^a. Dans une autre étude, le liraglutide en monothérapie a été comparé au glimépiride en monothérapie chez des patients chez lesquels un diabète de type 2 avait été récemment constaté. Le liraglutide aboutissait à un meilleur contrôle de la glycémie et une baisse du poids corporel^b. Le liraglutide n'est pas enregistré pour le traitement en monothérapie. Le liraglutide n'a pas fait l'objet d'études à long terme avec des critères d'évaluation majeurs.

- a. RCT ouverte portant sur 464 patients chez lesquels la glycémie est insuffisamment contrôlée malgré un traitement avec des doses maximales de metformine et/ou de sulfamidés hypoglycémisants. L'HbA1c au début de l'étude était en moyenne de 8,2%. L'ajout de liraglutide à 1,8 mg/j a été comparé à l'ajout d'exénatide 2 x 10 µg/j. Après 26 semaines, la diminution d'HbA1c était statistiquement significativement plus importante dans le groupe traité par liraglutide: différence de 0,3%¹².
- b. RCT en double aveugle portant sur 746 patients chez lesquels un diabète de type 2 a été récemment diagnostiqué. L'HbA1c au début de l'étude était de 8,3% en moyenne. Le liraglutide en monothérapie à 1,2 ou 1,8 mg a été comparé au glimépiride en monothérapie. Après 52 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c était significativement plus importante avec les deux doses de liraglutide (respectivement de 0,84 et 1,14% pour la dose à 1,2 et à 1,8 mg) par rapport au glimépiride (0,51%). Les patients traités par le liraglutide ont perdu 2 à 3 kg, ceux traités par le glimépiride ont pris 1 - 2 kg. Des nausées sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par le glimépiride¹³.

La posologie enregistrée pour l'**exénatide**, un incrétinomimétique, est de 10 à 20 µg p.j. en deux injections. Dans une étude récente, l'exénatide à libération prolongée à raison de 2 mg 1 fois par semaine s'avère un peu plus efficace qu'un traitement quotidien par 2 x 10 µg, en ce qui concerne le contrôle glycémique (différence d'HbA1c de 0,4%). Il n'y avait pas de différences significatives au niveau du poids corporel et de l'incidence d'hypoglycémie^a. L'exénatide à libération prolongée n'est pas disponible.

- a. RCT ouverte portant sur 303 patients atteints de diabète de type 2, la plupart traités par antidiabétiques oraux en monothérapie ou en thérapie combinée. L'HbA1c au début de l'étude était de 8,3% en moyenne. L'ajout d'exénatide à raison de 2 x 10 µg par jour a été comparé à l'ajout d'une préparation à base d'exénatide à action prolongée en une dose unique de 2 mg par semaine. Après 30 semaines de traitement, la préparation-dépôt a permis d'obtenir un contrôle de la glycémie légèrement meilleur (différence d'HbA1c de 0,4%). Il n'y avait pas de différences significatives au niveau du poids corporel et de l'incidence d'hypoglycémie¹⁴.

L'effet hypoglycémiant des glitazones repose sur la diminution de la résistance à l'insuline par leur action sur les récepteurs PPAR-γ au niveau des cellules graisseuses, des muscles et du foie. De nouveaux médicaments, agissant aussi bien sur les récepteurs PPAR-α que sur les récepteurs PPAR-γ, sont actuellement en cours de développement. Dans une étude de phase II d'une durée de 16 semaines, l'**aléglitazar** s'est avéré efficace et sûr. Davantage d'études sont nécessaires, surtout en ce qui concerne l'innocuité à long terme¹⁵.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prévention d'affections cardio-vasculaires et rénales ?

Il ressort d'études antérieures limitées qu'une prise en charge **intensive et multifactorielle** des différents facteurs de risque d'affections cardio-vasculaires, est susceptible de diminuer considérablement les facteurs de risque cardio-vasculaires, comparé à un traitement plus conventionnel. Ceci est confirmé dans une étude menée dans la pratique généraliste chez des patients avec un diagnostic récent de diabète de type 2^a.

- a. RCT dans la pratique généraliste aux Pays-Bas, portant au total sur 498 patients chez lesquels un diabète de type 2 a été diagnostiqué récemment. Un traitement conventionnel a été comparé à un traitement intensif consistant en une adaptation du style de vie associée à un contrôle strict de la glycémie, de la pression artérielle et des taux lipidiques. Après un suivi d'un an, on a observé une diminution significative des valeurs

HbA1c (-1,1 contre -0,9%), de la pression artérielle (-33 contre -19 mm Hg) et de l'IMC (-1,4 contre +0,2 kg/m²), associée à une amélioration du profil lipidique^{16,17}.

L'administration d'**acide acétylsalicylique** en **prévention primaire** chez les diabétiques fait actuellement l'objet de discussions. Jusqu'à présent, les recommandations se basaient surtout sur l'extrapolation de données provenant d'autres groupes à risque. Des données récentes issues de 2 RCT réalisées spécifiquement auprès de diabétiques de type 2, suggèrent que de faibles doses d'acide acétylsalicylique en prévention primaire ne diminuent pas le risque cardio-vasculaire chez ces patients^{a,b,21}. Les deux études ont été reprises dans une méta-analyse portant au total sur plus de 10.000 patients atteints de diabète sans affection cardio-vasculaire pré-existante. Dans cette méta-analyse, on n'a pas non plus constaté d'effet avec l'acide acétylsalicylique sur le nombre d'accidents cardio-vasculaires majeurs et la mortalité totale et cardiaque^c. Dans l'attente des résultats de deux grandes études en cours, il n'y a donc toujours pas de preuves en faveur de la prescription systématique de faibles doses d'acide acétylsalicylique à tous les diabétiques de type 2.

- a. RCT en double aveugle portant sur 1.276 patients atteints de diabète de type 1 ou 2, avec artériopathie périphérique asymptomatique (étude POPADAD). L'acide acétylsalicylique à 100 mg/j a été comparée au placebo; durée du suivi: 6,5 ans en moyenne. On n'a pas observé de différences significatives entre les deux groupes, pour aucun des deux critères d'évaluation primaires, à savoir la mortalité cardio-vasculaire et le nombre total d'accidents cardio-vasculaires. Il n'y avait pas de différence au niveau de la fréquence des effets indésirables¹⁸.
- b. RCT ouverte portant sur 2.539 patients japonais atteints de diabète de type 2 sans antécédents d'affections cardio-vasculaires (étude JPAD). Les patients étaient traités ou non par de l'acide acétylsalicylique à 81-100 mg/j; suivi moyen de 4,4 ans. Pour le critère d'évaluation primaire, à savoir le nombre total d'accidents cardio-vasculaires, et pour la mortalité totale, on n'a pas relevé de différences significatives entre les patients qui recevaient de l'acide acétylsalicylique et les patients qui n'en recevaient pas. Le nombre d'hémorragies était plus élevé dans le groupe qui prenait de l'aspirine¹⁹.
- c. Méta-analyse de 6 RCT portant au total sur 10.117 patients atteints de diabète sans affection cardio-vasculaire pré-existante. Quatre études ont examiné l'acide acétylsalicylique à faibles doses (81-100 mg/j), et deux études plus anciennes ont examiné l'acide acétylsalicylique à doses élevées (325 mg/2 jours jusqu'à 650 mg/j). Durée du suivi: 4,4-10 années. Comparé au placebo ou à l'absence de traitement, on n'a pas constaté une incidence plus faible des accidents cardio-vasculaires majeurs, de la mortalité cardio-vasculaire et totale avec l'acide acétylsalicylique²⁰.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables ?

On sait qu'un traitement par des glitazones entraîne un risque plus élevé de fractures. Ceci a été confirmé dans une méta-analyse récente d'études d'une durée de 1 à 4 ans. Chez les femmes, on a constaté un risque deux fois plus élevé de fractures; chez les hommes, il n'y avait pas d'effet sur le risque de fractures^a.

- a. Méta-analyse de 10 RCT portant au total sur 13.715 personnes; durée des études: 1-4 ans. Il ressort des RCT qu'un traitement par pioglitazone ou rosiglitazone était associé à une augmentation significative du risque de fractures (OR= 1,45; IC à 95% 1,18-1,79). Dans une analyse de sous-groupe, ceci a été constaté chez les femmes seulement; on n'a pas observé de risque accru de fractures chez les hommes^{22,23}.

Références

1. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, et al. Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults. *Arch Int Med* 2009;169:798-807.
2. Kawamori R, Takima N, Iwamoto Y, et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009;373:1607-14.
3. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2009;151:306-14.
4. Thomas D, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005105. DOI: 10.1002/14651858.CD005105.pub2.
5. Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, et al. Effect of a low glycemic diet or a high cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2742-53.
6. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Int Med* 2009;169:616-25.
7. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. *Arch Int Med* 2008;168:2070-80.
8. Chevalier P. ADO et événements cardiovasculaires *Minerva* 2009;8:84. Comment on: Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. *Arch Int Med* 2008;168:2070-80.
9. 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.
10. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2009;151:394-403.
11. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
12. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.
13. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. for the LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.
14. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240-50.
15. Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, et al. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. *Lancet* 2009;374:126-35.
16. Elley CR, Kenealy T. Intensive primary care treatment reduced cardiovascular risk factors in screen-detected type 2 diabetes. *Evid Based Med* 2009;14:108. Comment on: Janssen PG,

Gorter KJ, Stolk RP, et al. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1 year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract* 2009;59:43-8.

17. Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, et al. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1 year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract* 2009;59:43-8.

18. Belch J, MacCuish A, Cobbe S, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:1030-4.

19. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008;300:2134-41.

20. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.

21. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Traitement antithrombotique: quelques publications récentes. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:10-14.

22. Brett SA. Rosiglitazon, pioglitazone, and fractures: a meta-analysis. *Journal Watch General medicine* January 27, 2009. Comment on: Loke YK, Singh S, Furberg C. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.

23. Loke YK, Singh S, Furberg C. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.

La prise en charge du diabète de type 2: mise à jour 2008

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2008

Epidémiologie

Les auteurs d'une étude récente de Cochrane concluent qu'il n'y a pas suffisamment de preuves concernant l'impact d'un régime riche en produits à base de farine complète ou en fibres sur l'apparition d'un diabète de type 2¹. Il ressort d'études de cohorte que le fait de suivre de manière intensive un régime méditerranéen entraîne un risque moins élevé de développer un diabète de type 2². On a constaté un rapport similaire avec une consommation plus importante de fruits et de légumes³.

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant les valeurs limites de la glycémie?

Un auto-contrôle régulier de la glycémie, effectué par les patients diabétiques de type 2 n'étant pas traités par de l'insuline, ne présente pas d'avantage^a.

- a. Deux RCT réalisées auprès de patients atteints de diabète de type 2 qui sont traités par des antidiabétiques oraux et/ou qui suivent un régime. Durée des études: 12 mois. Un auto-contrôle régulier de la glycémie n'entraîne pas un meilleur contrôle de l'HbA_{1c} ou du poids corporel, ni une diminution de l'incidence d'hypoglycémie^{4,5}. Dans l'une des deux études, l'auto-contrôle était associé à un plus grand nombre de dépressions⁵.

L'étude ACCORD⁶ et l'étude ADVANCE⁷ ont fait l'objet d'un commentaire circonstancié dans les Folia Pharmacotherapeutica d'octobre 2008. Ces études n'apportent pas d'arguments convaincants en faveur d'un taux d'HbA_{1c} inférieur à la valeur de 7% chez les patients diabétiques de type 2 avec un risque cardiovasculaire élevé. Il faut en conclure que toute diminution d'HbA_{1c} n'est pas forcément liée à une baisse de la morbidité.

Des données provenant du suivi observationnel des patients qui vivaient encore 10 ans après la fin des études UKPDS randomisées d'origine sont disponibles depuis peu. Dix ans après la fin de l'étude, le bénéfice observé au niveau micro- et macrovasculaire était toujours présent dans le groupe de patients ayant bénéficié au départ d'un contrôle intensif de la glycémie^a.

- a. Dans l'étude UKPDS d'origine, les patients atteints d'un diabète de type 2 récemment diagnostiqué ont été randomisés entre un traitement conventionnel (régime) et un traitement intensif (sulfamidés ou insuline chez les patients non obèses; metformine chez les patients obèses). Cette publication traite des données d'observation provenant d'un suivi de 10 ans après la fin de l'étude interventionnelle. Tant dans le groupe sulfamidés/insuline que dans le groupe traité par la metformine, le traitement intensif s'est avéré supérieur au niveau de tous les critères d'évaluation liés au diabète et au niveau de la mortalité totale et de la mortalité liée au diabète¹³.

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux?

L'association d'un anneau gastrique et d'un traitement conventionnel chez des patients obèses atteints de diabète de type 2 récemment diagnostiqué a entraîné une amélioration du contrôle glycémique, comparé à un traitement antidiabétique conventionnel⁸.

Une intervention intensive au niveau du style de vie, basée sur un régime et de l'activité physique, suivis de manière intensive par une équipe multidisciplinaire,

entraîne une amélioration de l'HbA_{1c} et une perte de poids. Un effet significatif a également été constaté sur les critères d'évaluation cardio-vasculaires intermédiaires^a. Un suivi à plus long terme révélera si ces données se traduisent par une diminution de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires.

- a. Analyse intérimaire d'une RCT après 1 an (AHEAD-trial avec durée d'étude prévue de 11,5 ans): 5.145 patients atteints de diabète de type 2 et présentant une surcharge pondérale ou de l'obésité. Une intervention intensive au niveau du style de vie, comprenant un régime, de l'activité physique, une éducation diabétique, et si nécessaire un traitement par orlistat et une thérapie comportementale, l'ensemble étant suivi de manière intensive par une équipe multidisciplinaire et associé à un accompagnement conventionnel par le médecin traitant, a été comparée à un accompagnement conventionnel par le médecin traitant seul. Après 1 an, le poids corporel, l'HbA_{1c}, la tension artérielle et l'utilisation d'antidiabétiques et d'antihypertenseurs étaient significativement plus faibles dans le groupe traité de manière intensive⁹.

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux?

Colésévélam

Un traitement complémentaire par le colésévélam, un échangeur d'anions, peut entraîner une diminution supplémentaire limitée de l'HbA_{1c} chez les patients dont le contrôle glycémique était insuffisant¹⁰. Le médicament n'est pas disponible en Belgique.

Insuline

Il ressort d'une étude réalisée auprès de patients chinois atteints d'un diabète de type 2 récemment diagnostiqué, qu'une prise en charge initiale intensive à base d'insuline pendant une courte durée peut entraîner une rémission prolongée vers un taux normal de glycémie^a. Outre ses défauts méthodologiques, cette étude a été réalisée auprès d'une population chinoise non obèse. D'autres études auprès de populations diverses sont nécessaires pour pouvoir évaluer cette prise en charge.

- a. RCT réalisée auprès de 382 chinois, principalement des patients non obèses atteints d'un diabète de type 2 récemment diagnostiqué. Les patients ont été traités de manière intensive par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline jusqu'à l'obtention d'un taux normal de glycémie persistant pendant 2 semaines. Le traitement médicamenteux était alors arrêté et les patients étaient alors suivis par le biais d'un régime et d'exercices physiques. Dans une évaluation après 1 an, le nombre de patients en rémission s'avérait significativement plus grand dans le groupe traité par l'insuline¹¹.

Il n'est pas établi qu'un schéma insulinaire soit supérieur à un autre; il doit à chaque fois être adapté à la situation pratique du patient. Il ressort d'une étude récente qu'un schéma moins intensif avec de l'insuline à action prolongée, à raison d'une fois par jour, est aussi efficace (« non-inferior ») qu'un traitement intensif par des injections préprandiales d'insuline. Dans le groupe qui recevait le schéma moins intensif, les cas d'hypoglycémie étaient moins fréquents et la satisfaction des patients était plus grande^a.

- a. RCT portant sur 415 patients chez lesquels le contrôle glycémique était insuffisant avec des antidiabétiques oraux. Les patients reçoivent en plus de l'insuline glargine 1 fois par jour ou de l'insuline lispro 2 fois par jour. Après 44 semaines, une différence significative a été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne la diminution de l'HbA_{1c}¹².

Incrétinomimétiques

Un traitement par exénatide peut entraîner une pancréatite aiguë. Il est conseillé aux patients qui reçoivent un traitement par exénatide, de recourir d'urgence à une aide médicale en cas de sévères maux de ventre, accompagnés ou non de vomissements. La prise d'exénatide doit être arrêtée en cas de suspicion de pancréatite¹⁴⁻¹⁶.

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant la prévention d'affections cardio-vasculaires et rénales?

Des données provenant du suivi observationnel des patients qui vivaient encore 10 ans après la fin des études UKPDS randomisées d'origine sont disponibles depuis peu. Le contrôle strict de la tension artérielle ne s'est avéré efficace dans la prévention des affections micro- et macrovasculaires que lorsqu'il était maintenu pendant 10 ans après l'achèvement de l'intervention^a.

- a. Suivi médian de 8 ans chez 884 patients issus de la RCT UKPDS d'origine (UKPDS 38): un contrôle strict de la tension artérielle (<150/85 mm Hg) avec le captopril ou l'aténolol a été comparé à un contrôle moins strict de la tension artérielle. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne les critères d'évaluation liés au diabète, la mortalité totale et celle liée au diabète, l'IMA, les AVC et les affections micro-vasculaires¹⁷.

Dans une population à risque élevé de patients diabétiques (de tous types) présentant une atteinte de l'organe cible, le telmisartan ne s'est pas avéré plus efficace dans la prévention de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires^a.

- a. Etude TRANSCEND: RCT portant sur 5.926 patients, dont 2.018 (35,7%) atteints de diabète (tous types) et de lésions de l'organe cible. Le telmisartan a été comparé au placebo pendant 56 mois en moyenne. Le critère d'évaluation primaire était un critère composé: mortalité cardio-vasculaire, IMA, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le telmisartan n'avait pas d'effet sur le critère d'évaluation primaire, ni dans la population totale étudiée, ni dans le sous-groupe atteint de diabète (analyse de sous-groupe préalablement planifiée). On a cependant observé un effet significatif sur un critère d'évaluation secondaire composé de mortalité cardio-vasculaire, d'IMA et d'AVC dans le groupe total, mais pas dans le sous-groupe atteint de diabète¹⁸.

Dans l'étude ONTARGET, les résultats concernant le sous-groupe de patients diabétiques (38% de la population totale de l'étude portant sur 25.620 patients) ont été rapportés séparément. Chez les patients diabétiques (de tous types) présentant une atteinte organique, aucune différence significative n'a été rapportée entre le ramipril, le telmisartan ou l'association des deux en ce qui concerne la morbidité ou la mortalité macrovasculaire^a. Chez les patients diabétiques atteints d'une néphropathie débutante, aucune différence significative entre les trois groupes n'a été constatée en ce qui concerne les critères d'évaluation majeurs liés à la progression de l'affection rénale^b.

- a. RCT en double aveugle portant au total sur 25.620 patients atteints de troubles vasculaires ou de diabète avec lésions organiques, dont 38% de diabétiques (type non mentionné). Les patients étaient randomisés entre le ramipril à 10 mg/j, le telmisartan à 80 mg/j et un traitement d'association pendant 56 mois en moyenne. Le critère d'évaluation primaire était composé: mortalité cardio-vasculaire, IMA, AVC ou hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque. Spécifiquement chez les patients diabétiques, on n'a pas observé de différence entre le telmisartan, le ramipril et l'association des deux en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire. Dans la population totale étudiée, le traitement en association était associé à davantage d'effets indésirables¹⁹.

- b. Analyse complémentaire de l'étude ONTARGET décrite ci-dessus. Le critère d'évaluation primaire était composé: besoin de dialyse, doublement du taux de créatinine sérique, et mortalité. Dans la population totale étudiée, aucune différence significative n'a été retrouvée entre le telmisartan et le ramipril en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire; les résultats obtenus dans le groupe traité par l'association étaient significativement moins bons. Dans le sous-groupe atteint de diabète ou le sous-groupe présentant une néphropathie débutante, aucune différence n'a été retrouvée entre les trois groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire²⁰.

Aliskirène

L'aliskirène est un inhibiteur direct de la rénine, disponible en Belgique depuis avril 2008. Dans l'étude AVOID, l'association d'aliskirène et de losartan s'est avérée plus efficace que le losartan seul pour empêcher la détérioration d'une affection rénale chez des patients diabétiques de type 2 présentant de l'hypertension et une néphropathie débutante^a. En l'absence d'études à plus long terme avec des critères d'évaluation majeurs, il n'est pas établi pour l'instant que l'aliskirène soit supérieure aux IECA ou aux sartans dans la prévention d'une néphropathie avancée ou d'accidents cardio-vasculaires. Les résultats de cette étude ne peuvent pas être extrapolés aux patients diabétiques présentant une néphropathie avancée. Le remboursement simultané de la spécialité Rasilez® (aliskirène) et des spécialités qui contiennent un sartan n'est pas autorisé en Belgique actuellement (situation mai 2009).

- a. RCT en double aveugle portant sur 599 patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension et de néphropathie débutante. L'association de losartan et d'aliskirène a été comparée au losartan en monothérapie. Le critère d'évaluation primaire était la réduction du rapport albumine/créatinine urinaire. En ce qui concerne le critère d'évaluation primaire, on a observé une réduction de 20% après 6 mois dans le groupe traité par l'association, tandis qu'aucun changement n'a été observé dans le groupe traité par monothérapie (IC à 95%, 9 à 30). Aucune différence significative n'a été signalée en ce qui concerne le contrôle de la tension artérielle entre les deux groupes²¹.

Statines

Une méta-analyse récente confirme le message de la Fiche de transparence: un traitement par statines doit être envisagé chez tous les patients diabétiques présentant un risque suffisamment élevé d'accidents cardio-vasculaires^a.

- a. Méta-analyse de 14 RCT portant au total sur 18.686 patients atteints de diabète, principalement de type 2, et 71.370 personnes-témoins non diabétiques; durée moyenne des études: 4,3 ans. La diminution de la mortalité totale et vasculaire, et de la morbidité cardio-vasculaire par mmol/L de diminution du taux de cholestérol LDL est comparable chez les patients diabétiques et non diabétiques. Le bénéfice absolu d'un traitement par statines est plus important en cas de pathologie cardio-vasculaire initiale^{22,23}.

Fibrates

L'étude FIELD, publiée en 2005, n'a constaté aucun effet significatif après 5 années de traitement par le fénofibrate sur le nombre d'accidents coronariens. Il ressort d'une analyse complémentaire de cette étude qu'avec le fénofibrate, on recourt moins souvent à un traitement laser pour traiter une rétinopathie. Il n'est pas clair si un traitement par le fénofibrate diminue également l'incidence de la perte de vue²⁴.

Intervention multifactorielle

L'étude Steno avait déjà révélé qu'une prise en charge très intensive et multifactorielle des patients présentant un diabète de type 2 et une microalbuminurie, pouvait diminuer de moitié le risque d'affections cardio-

vasculaires, par rapport à un traitement conventionnel. Il ressort du suivi de cette étude pendant 5,5 années supplémentaires que l'effet protecteur d'une telle prise en charge multifactorielle se maintient. On a constaté un effet favorable sur les affections macro- et microvasculaires, ainsi qu'une diminution de la mortalité^a. Ces résultats, obtenus dans une population ciblée de patients diabétiques avec un risque cardio-vasculaire accru, ne peuvent toutefois pas être simplement extrapolés à l'ensemble des patients diabétiques de type 2.

- a. Suivi observationnel de 5,5 années supplémentaires de l'étude Steno 2. Cette étude était une RCT portant sur 160 patients diabétiques de type 2 présentant une microalbuminurie. Un traitement conventionnel a été comparé à un traitement intensif basé sur une adaptation du style de vie et un contrôle strict de la glycémie, de la tension artérielle, des lipides et de la fonction rénale. Tous les patients du groupe interventionnel ont reçu de l'acide acétylsalicylique en plus, à titre de prévention secondaire. Durée moyenne du traitement 7,8 ans. Après 13,3 ans, la mortalité totale et cardio-vasculaire, le nombre d'accidents cardio-vasculaires et de complications microvasculaires s'avéraient significativement moins élevés dans le groupe traité de manière intensive^{25,26}.

Des avis récents concernant l'utilisation de la rosiglitazone ont été formulés dans la rubrique "Bon à savoir" du CBIP le 7 novembre 2008: d'après un avis récent des associations européenne et américaine du diabète, la rosiglitazone n'a plus de place dans la prise en charge du diabète de type 2.

Les résultats de l'étude PROactive ont été publiés en 2005²⁷. Dans cette étude, la pioglitazone ne s'est pas avérée efficace sur le critère d'évaluation primaire cardio-vasculaire combiné. Dans une « réanalyse » de cette étude, publiée récemment, les auteurs estimaient que la pioglitazone était efficace sur un certain nombre de critères d'évaluation cardio-vasculaires combinés, définis ultérieurement (post hoc). Pour aucun critère d'évaluation en particulier, les résultats n'étaient significatifs²⁸. Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats d'une telle analyse dont la méthodologie est douteuse²⁹.

Références

1. Priebe MG, van Binsbergen JJ, de Vos R, Vonk RJ. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD006061. DOI: 10.1002/14651858.CD006061.pub2.
2. Martinez-Gonzalez MA, de la Fuente-Arillaga C, Nunez-Cordoba JM et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2007;336:1348-51.
3. Harding A-H, Wareham NJ, Bibgham SA, et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. *Arch Int Med* 2008;168:1493-9.
4. Waldron-Lynch F, Dinneen S. Self-monitoring of blood glucose did not improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes not treated with insulin. *Evid Based Med* 2008;13:7. Comment on: Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring on blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007;337:132-9.

5. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, et al. Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:1174-7.
6. 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.
7. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
8. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2008;299:316-23.
9. Padwal R. An intensive lifestyle intervention reduced weight and cardiovascular disease risk factors in obese participants with type 2 diabetes at 1 year in an interim analysis. *Evid Based Med* 2007;12:180. Comment on: Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374-83.
10. Goldberg RB, Fonseca VA, Truitt KE, Jones MR. Efficacy and safety of colesevelam in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control receiving insulin-based therapy. *Arch Int Med* 2008;168:1531-40.
11. Weng J, Li Y, Wu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753-60.
12. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1073-84.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes (UKPDS 81). *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
14. Anonymous. Exénatide: pancréatites. *La Revue Prescrire* 2007;27:907.
15. Anonymous. Pankreatitis unter Antideanetikum exenatide (Byetta). *Arznei-Telegramm* 2007;38:106.
16. U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals. Exenatide marked as Byetta). October 2007-update august 2008. www.fda.gov
17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.
18. TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
19. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
20. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
21. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. for the AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.

22. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
23. Chevalier P. Statines en diabetes (n)iets nieuws? *Minerva* 2008;7:42-3. Comment on: Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
24. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
25. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
26. Wens J. Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2-diabetes. *Minerva* 2008;7:106. Comment on: Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
27. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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.
28. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008;155:712-7.
29. MeReC Rapid Review. Effects of pioglitazone on major cardiovascular adverse events in high risk patients with type 2 diabetes. 19 september 2008.

La prise en charge du diabète de type 2

Janvier 2008

Table des matières

Messages essentiels	
Résumé et conclusions	2
1. Définition et épidémiologie	4
2. Evolution naturelle - objectif du traitement.....	4
3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents – quels sont les critères utilisés dans les études pour évaluer le traitement?	5
4. Prévention du diabète de type 2.....	5
5. Traitement du diabète de type 2	7
6. Contrôle strict versus contrôle moins strict de la glycémie.....	22
7. Médicaments agissant sur le système incrétine	23
8. Prévention des affections cardio-vasculaires et rénales.....	25
9. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes	36
10. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2	38
11. Le protocole des études UKPDS.....	40
Références	41

Messages essentiels

- Dans la prévention du diabète de type 2 les interventions sur le style de vie sont de première importance. L'amaigrissement combiné à l'activité physique diminue de moitié l'incidence du diabète.
- Un contrôle adéquat de la glycémie est important, mais le contrôle des autres facteurs de risque cardio-vasculaires est tout aussi important.
- La metformine a un effet protecteur cardio-vasculaire chez des patients obèses et pour cette raison il est recommandé comme premier choix.
- On ne dispose que de très peu de données objectives pour déterminer le choix d'un traitement optimal par association en cas de contrôle insuffisant de la glycémie malgré des doses maximales de metformine.
- Le traitement du diabète de type 2 doit être maintenu à vie; il s'accompagne souvent de polypharmacie et concerne une population plus âgée. Pour ces raisons, on tiendra particulièrement compte des effets indésirables et des interactions des médicaments utilisés.

Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web www.cbip.be

Le diabète de type 2 apparaît de plus en plus fréquemment. Ceci s'explique en partie au vieillissement de la population, en partie à l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité. La détection plus rapide et les taux de glycémie moins élevés, utilisés à titre diagnostique, ont également un rôle.

Nombre de patients n'ont que fort peu de plaintes subjectives. L'objectif du traitement est donc surtout de prévenir les complications à long terme: principalement les complications macro-vasculaires (infarctus, AVC) mais également micro-vasculaires (rétinopathie, néphropathie, nécessité d'amputation ...). A cet effet, il est nécessaire de ne pas limiter le traitement au seul contrôle de la glycémie. Bien qu'il ait été prouvé qu'un contrôle strict de la glycémie empêche certaines complications micro-vasculaires, l'impact sur la morbidité et la mortalité macro-vasculaires est limité. Il est primordial de prendre en charge également les autres facteurs de risque cardio-vasculaires tels que le tabagisme, la sédentarité, l'obésité, l'hypertension et les troubles lipidiques (voir p. 25).

Peut-on prévenir un diabète de type 2?

Il a été amplement prouvé que l'incidence du diabète de type 2 diminue de manière significative chez les patients prédiabétiques après un régime, des exercices physiques ou la combinaison des deux. Le risque de développer un diabète retombe à 50% environ. Il s'est avéré récemment que les interventions dans ce sens peuvent entraîner des modifications durables du style de vie et une incidence diminuée du diabète de type 2 jusqu'à plusieurs années après la période d'interventions intensives (voir p. 5). L'efficacité de certains antidiabétiques oraux (metformine, acarbose, glipizide, rosiglitazone) dans la prévention du diabète a été démontrée dans un nombre d'études (voir p. 6). La question de savoir si l'effet obtenu est réellement préventif ou s'il résulte simplement de l'effet hypoglycémiant de ces médicaments, fait l'objet de discussions. L'hypothèse affirmant que les IECA peuvent prévenir le développement du diabète de type 2 a été contestée récemment dans une étude contrôlée et à large échelle portant sur des patients prédiabétiques (voir p. 6).

Quelle est la place des mesures non médicamenteuses chez les patients diabétiques?

Il a été prouvé que l'amaigrissement et l'activité physique ont un effet favorable sur le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques; une alimentation riche en fibres et une restriction des acides saturés sont utiles pour le contrôle des lipides (voir p. 25). Pour la prévention cardio-vasculaire, l'arrêt du tabagisme reste essentiel.

Quelle est l'efficacité des antidiabétiques oraux en monothérapie?

Sur base de données provenant d'études comparatives directes, on peut dire que tous les antidiabétiques oraux disponibles ont une efficacité comparable quant au contrôle de la glycémie. Ils entraînent tous une diminution de l'HbA_{1c} d'environ 1%, comparé au placebo ou à un régime (voir p. 7). Par ailleurs, seuls la metformine, les sulfamidés et l'insuline se sont avérés efficaces quant aux critères d'évaluation majeurs dans des études contrôlées par placebo. Les sulfamidés et l'insuline peuvent prévenir certaines complications micro-vasculaires (principalement celles au niveau des yeux), mais pas les incidents cardio-vasculaires. La metformine, par contre, peut réduire l'incidence des complications macro-vasculaires et la mortalité chez les patients diabétiques obèses. Sur base de ces données, la plupart des directives conseillent la metformine comme traitement initial chez tous les patients (bien que seuls les patients obèses reçoivent de la metformine dans les études UKPDS) (voir p. 9). Les données actuelles ne permettent pas de conclure comment se situent les autres antidiabétiques oraux entre eux et vis-à-vis de la metformine, par rapport à la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires et l'insuffisance rénale. Il n'existe actuellement aucun argument permettant de penser que les glitazones entraînent une diminution de la morbidité cardio-vasculaire (voir p. 10).

Quels sont les principaux effets indésirables?

Les sulfamidés, la répaglinide, les glitazones et l'insuline entraînent une prise du poids corporel de 1 à 5 kg; la metformine et l'acarbose n'ont pas d'influence sur le poids. Des hypoglycémies mineures et majeures apparaissent plus fréquemment avec les sulfamidés (principalement la glibenclamide) et le répaglinide, comparé aux autres antidiabétiques oraux (voir p. 8). L'incidence d'acidose lactique lors du traitement par metformine, potentiellement léthale, est très faible lorsque les contre-indications sont prises en considération (voir p. 9). L'incidence plus élevée d'insuffisance cardiaque et peut-être également d'infarctus du myocarde lors de l'emploi de glitazones, suscite des inquiétudes (voir p. 10).

Quelles associations d'antidiabétiques oraux ont été étudiées et quels en sont les résultats?

L'association de deux antidiabétiques oraux est plus efficace qu'une monothérapie quant au contrôle de la glycémie; le HbA_{1c} diminue d'environ 1% supplémentaire, ceci souvent au prix d'une incidence plus élevée d'hypoglycémie. Il n'a pas été prouvé qu'un meilleur contrôle de la glycémie, obtenu grâce à un traitement par association, se traduit par une diminution ultérieure de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires (voir p. 18).

Quand instaure-t-on un traitement par insuline et qu'en est-il du traitement oral en cours?

Lorsque l'insuline est utilisée comme traitement initial, son efficacité hypoglycémiante est comparable à celle des antidiabétiques oraux (voir p. 17). En pratique, le traitement par insuline n'est toutefois généralement instauré qu'en cas d'échec du traitement peroral. Il est utile de poursuivre le traitement oral: un traitement par association d'insuline et d'antidiabétiques oraux entraîne un meilleur contrôle de la glycémie et nécessite moins d'insuline, comparé à un traitement par insuline seule. Il reste à prouver si plusieurs administrations par jour donnent de meilleurs résultats à long terme, comparé à une seule administration par jour chez des patients diabétiques de type 2 (voir p. 17). Un certain nombre de médicaments qui agissent par des incrétones, hormones intestinales se libérant après la prise de nourriture dans la paroi intestinale et ayant un effet hypoglycémiant, ont été récemment enregistrés. D'une part, ce système incrépine peut être stimulé (incrétinomimétiques: exénatide et liraglutide), d'autre part, la biotransformation de cette hormone peut être inhibé (inhibiteurs de la DPP-4: sitagliptine et vildagliptine). Ces médicaments pourraient être utilisés, en association avec des antidiabétiques oraux, comme alternative à l'insuline chez des patients diabétiques de type 2. Il n'existe actuellement encore aucune donnée concernant leur efficacité et innocuité à long terme (voir p. 23).

Traitement de tous les facteurs de risque cardio-vasculaires

Il ressort d'études cliniques qu'un contrôle strict de la glycémie chez des patients diabétiques de type 2 n'offre qu'un effet protecteur limité sur les affections cardiovasculaires. La prise en charge des autres facteurs de risque cardio-vasculaires est tout aussi importante que le contrôle de la glycémie. Une hypertension non traitée est associée à une incidence élevée d'accidents cardiovasculaires et d'affections micro-vasculaires. Cette incidence augmente en présence de facteurs de risque supplémentaires tels qu'une néphropathie diabétique. Un contrôle strict de la tension artérielle est associé à une incidence d'accidents cardiovasculaires et à une mortalité moins élevées, comparé à un contrôle moins strict de la tension artérielle. Les valeurs optimales à atteindre chez les patients diabétiques ne sont pas claires. Les directives mentionnent souvent une valeur à atteindre de 130/80 mm Hg (et 125/75 chez les diabétiques atteints de néphropathie), mais celle-ci n'est pas basée sur des résultats d'études randomisées. Il existe peu d'arguments pour la supériorité d'une classe par rapport à une autre (diurétiques, IECA, bêta-bloquants, sartans). Bien qu'un effet favorable de certaines classes d'antihypertenseurs ait été constaté dans un nombre d'études comparatives, il n'est pas clair si ce bénéfice n'est pas dû à une baisse de la tension artérielle plus importante (voir p. 27). Chez les patients atteints de diabète de type 2 présentant un risque cardio-vasculaire accru, les statines s'avèrent efficaces dans la prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire. La plupart des données concernant les patients diabétiques sont le résultat d'analyse de sous-groupes provenant d'études générales concernant la prévention cardio-vasculaire. Des études incluant uniquement des diabétiques de type 2 montrent un bénéfice lorsque ces patients présentaient également d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires, mais aucun bénéfice n'a été retrouvé lorsqu'il s'agissait d'une population à risque peu élevé (voir p. 32).

Sur base de données provenant d'études épidémiologiques et en raison du risque cardio-vasculaire élevé des patients diabétiques, des directives recommandent l'emploi d'acide acétylsalicylique à des doses antiagrégantes. Les rares données provenant d'études contrôlées menées spécifiquement auprès de patients diabétiques, ne montrent toutefois aucun bénéfice cardio-vasculaire. Des études plus approfondies sont nécessaires à ce sujet (voir p. 35).

Les résultats les plus prometteurs proviennent toujours de l'étude STENO (voir p. 35) dans laquelle il s'est avéré qu'une prise en charge très intensive et multifactorielle des différents facteurs de risque d'affections cardio-vasculaires chez des patients diabétiques avec micro-albuminurie pouvait diminuer de moitié le risque d'accidents cardio-vasculaires, comparé à un traitement plus conventionnel. De telles interventions très intensives sont difficiles à implémenter en pratique quotidienne. Il n'est pas certain qu'elles soient réalisables chez les personnes très âgées ou chez les patients avec diverses comorbidités. On se doit néanmoins de garantir autant que possible une prise en charge multidisciplinaire globale en collaboration avec le patient.

Dans la version imprimée, les données scientifiques détaillées ne sont pas mentionnées. Une longue version incluant toutes les données est disponible sur le site web www.cbip.be.

1. Définition et épidémiologie

Le terme « diabète sucré » regroupe plusieurs affections caractérisées par une hyperglycémie. On parle d'hyperglycémie lorsque la concentration de glucose dans le plasma veineux à jeun dépasse 126 mg/dl, et lorsque la glycémie postprandiale est supérieure à 200 mg/dl^{1,2,3}. Le diabète de *type 1* se rencontre surtout chez des personnes jeunes. A la suite d'une réaction auto-immune de destruction des cellules β , le pancréas ne peut plus ou plus suffisamment synthétiser d'insuline. Les patients doivent alors avoir recours à de l'insuline exogène pendant toute leur vie. D'où la terminologie souvent utilisée auparavant: diabète insulino-dépendant (DID). Le diabète de *type 2*, auparavant aussi appelé diabète du sujet âgé ou diabète non insulino-dépendant (DNID), se caractérise par l'association d'une sécrétion diminuée d'insuline consécutive à un dysfonctionnement des cellules β et une résistance à l'insuline dans les tissus hépatiques, musculaires et graisseux. Outre certains facteurs génétiques, la surcharge pondérale, le manque d'activité physique et l'usage de certains médicaments jouent aussi un rôle dans l'apparition du diabète de type 2³. Cette fiche de transparence traite uniquement de la prise en charge et de la prévention du diabète de type 2. Le « prédiabète » se définit comme étant une perturbation de la glycémie à jeun et/ou une perturbation du test de tolérance au glucose. La prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge: elle s'élève à 3% des personnes de 50 à 54 ans et à 16% des personnes de 70 à 74 ans. La prévalence dans le groupe des patients âgés de 40 à 74 ans a augmenté ces 10 dernières années^{1,4}. On constate de plus en plus fréquemment l'apparition de diabète de type 2 avant cette limite d'âge. Cette évolution, particulièrement marquée aux Etats-Unis, s'explique par la forte augmentation de l'obésité chez les enfants et les adolescents. Le nombre de nouveaux cas par an (= incidence) de diabète de type 2 en Belgique s'élève à 231/100.000 années par personne. L'incidence est plus élevée en Wallonie et à Bruxelles qu'en Flandre⁵. Le diabète de type 2 est plus fréquent dans certains groupes ethniques (e.a. asiatiques et africains).

2. Evolution naturelle – objectif du traitement du diabète de type 2

Il ressort de données épidémiologiques que l'espérance de vie des personnes atteintes de diabète de type 2 est réduite. Pour les personnes de 40 à 50 ans, l'espérance de vie des personnes diabétiques de type 2 est réduite d'environ 10 ans par rapport aux non diabétiques⁶. Les complications vasculaires constituent le problème majeur des patients diabétiques de type 2. Cette problématique se manifeste tant au niveau micro-vasculaire (rétinopathie, neuropathie et néphropathie diabétiques) qu'au niveau macro-vasculaire (infarctus du myocarde, AVC, insuffisance vasculaire périphérique ...). La mortalité en cas de diabète de type 2 est pour 70% due à une affection macro-vasculaire. Le diabète est souvent accompagné d'hypertension, d'hyperlipidémie et d'obésité. Les complications aiguës telles la déshydratation et le dérèglement hyperosmolaire pouvant donner lieu à un coma, sont rarement rencontrées en cas de diabète de type 2⁴. Le traitement a pour objectif de réduire la mortalité liée au diabète, de prévenir les complications à long terme (rétinopathie, insuffisance rénale grave, AVC, amputation,...) et de conserver ou d'améliorer la qualité de vie. A cette fin, il convient non seulement de contrôler la glycémie, mais aussi de prendre en charge également les autres facteurs de risque cardio-vasculaires tels que le tabagisme, les troubles lipidiques, l'hypertension, l'obésité et la sédentarité².

3. Quel sont les critères d'évaluation pertinents – quels sont les critères utilisés dans les études pour évaluer le traitement?

Critères d'évaluation majeurs

La mortalité et la morbidité dues aux complications micro-vasculaires et macro-vasculaires sont reprises comme critères d'évaluation majeurs. On considère ici tant l'apparition que la progression de ces complications comme critères d'évaluation. La mesure de la progression se fait au moyen des échelles de «disease severity»¹.

Critères d'évaluation intermédiaires

Le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) est le plus souvent utilisé comme principal critère d'évaluation de l'efficacité des substances hypoglycémiantes. L'HbA_{1c} donne des informations sur le contrôle glycémique au cours des 6 dernières semaines. L'HbA_{1c} ne constitue toutefois qu'un critère intermédiaire relativement faible des résultats cardio-vasculaires: une amélioration de l'HbA_{1c} ne se traduit pas automatiquement par une amélioration du risque cardio-vasculaire⁷. Outre l'HbA_{1c}, on se base aussi sur d'autres paramètres tels la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale^{2,4}.

Valeurs limites de la glycémie⁸

	Bon	Acceptable	Médiocre
glycémie à jeun (mg/dl)	90 - 130	130 - 145	> 145
glycémie postprandiale (2 h. après le repas)(mg/dl)	< 180	180 – 250	> 250
HbA _{1c} (%)	< 7	7 – 8.0	> 8.0

4. Prévention du diabète de type 2

4.1. Prévention non médicamenteuse

Chez les patients présentant un état "prédiabétique", une perte du poids corporel et une diminution de l'incidence de diabète de type 2 sont observées après un régime, des exercices physiques ou la combinaison des deux. Le risque de développer un diabète retombe à 50% environ^a. Il s'est avéré récemment qu'une intervention intensive sur le style de vie (conseils diététiques personnels et exercices physiques) chez des personnes présentant un état "prédiabétique", entraînait des changements persistants du style de vie et une diminution de l'incidence du diabète de type 2, même plusieurs années après la fin de la période d'intervention intensive^b.

- Méta-analyse de 7 RCT. La population étudiée était composée de patients présentant une tolérance au glucose altérée. Des interventions intensives sur le style de vie (conseils diététiques personnels et exercices physiques) ont été comparées à un accompagnement moins intensif. La durée de l'étude était de 2 à 4,5 ans. Il s'est avéré que les interventions intensives sur le style de vie étaient associées à une diminution significative de l'incidence du diabète de type 2 (hasard ratio = 0,51 (95 % IC 0,44 à 0,60), en comparaison du groupe témoin⁹.*
- Etude de suivi de la Diabetes Prevention Study finlandaise. 522 patients obèses avec tolérance au glucose altérée ont reçu pendant 4 ans soit un accompagnement intensif, soit des conseils généraux. Les patients ont été suivis pendant 3 années supplémentaires, durant lesquelles ils ne recevaient plus d'accompagnement. Sur les 7 années complètes, l'incidence du diabète de type 2 était de 4,3 % par 100 années-patient pour le groupe traité de manière intensive et de 7,4 % par 100 années-patient pour le groupe témoin. Lorsque seules les données des 3 dernières années étaient analysées, ces pourcentages étaient respectivement de 4,6 et 7,2 % par 100 années-patient. Soit un NNT = 22 par an¹⁰.*

4.2. Prévention médicamenteuse

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de certains antidiabétiques oraux (metformine, phenformine, acarbose, glipizide, flumamine) dans la prévention du diabète^a. Quant à savoir si l'effet relevé est réellement préventif ou s'il résulte simplement de l'effet hypoglycémiant de ces médicaments, le débat reste ouvert¹¹. Un effet réellement préventif sur l'apparition de diabète ne serait prouvé que si, même après l'arrêt du traitement, davantage de patients présentaient une glycémie normale persistante. Ceci vaut également pour l'étude DREAM dans laquelle on a constaté que la rosiglitazone était efficace dans la prévention du diabète chez des personnes présentant un état "prédiabétique". Aucun effet sur la mortalité et sur le critère d'évaluation composite incluant diabète et mortalité n'a été retrouvé^b. Un effet préventif sur le développement du diabète a également été constaté pour l'orlistat, un médicament anti-obésité^c. L'emploi de l'orlistat est toutefois limité en raison de l'incidence très élevée d'effets indésirables gastro-intestinaux. Un changement du style de vie reste la prise en charge de premier choix dans la prévention du diabète de type 2.

Dans un certain nombre d'études, menées dans le cadre de la prise en charge de l'hypertension ou du risque cardio-vasculaire accru, il a été constaté qu'une diminution d'environ 25% de l'incidence du diabète a été rapportée avec les IECA ou les sartans. Ceci a été généralement observé dans des analyses secondaires, souvent post hoc, et ce n'était pas le but primaire de ces études. De plus, ces études étaient très hétérogènes, tant au niveau de la population étudiée (qui ne se limitait pas à des patients prédiabétiques, mais incluait également des personnes ayant un taux de glycémie normal) qu'au niveau de l'intervention^d. L'hypothèse avançant que les IECA sont susceptibles d'inhiber le développement du diabète a été étudiée dans l'étude DREAM chez des personnes atteintes de prédiabète. Le ramipril administré pendant 3 ans ne s'est pas avéré efficace quant au critère d'évaluation composite "diabète et mortalité" ni aux critères d'évaluation secondaires "développement du diabète" ou "accidents cardio-vasculaires"^e.

- a. *Méta-analyse de 9 RCT chez des patients présentant une tolérance au glucose altérée. Les antidiabétiques oraux suivants: acarbose, flumamine, glipizide, metformine et phenformine ont été comparés au placebo. Dans la plupart des études, les patients recevaient également des conseils diététiques. La durée de l'étude était de 4 mois à 4 ans. Un traitement par antidiabétiques oraux était associé à une incidence diminuée du diabète de type 2 (hazard ratio 0,70; 95 % IC 0,62 à 0,79), comparé au placebo⁹.*
- b. *RCT en double aveugle, parue après la date de recherche de la méta-analyse précitée, portant sur 5.269 personnes sans affection cardio-vasculaire mais atteintes d'un état "prédiabétique" (troubles de la glycémie à jeun et/ou troubles du test de tolérance au glucose). Les patients ont été randomisés à la rosiglitazone ou au placebo et ont été traités pendant 3 ans. Le critère d'évaluation primaire était composite et incluait diabète et décès. La rosiglitazone était plus bénéfique que le placebo quant au critère d'évaluation primaire et à l'incidence de diabète. La survenue d'insuffisance cardiaque était significativement plus importante dans le groupe traité par rosiglitazone¹².*
- c. *RCT en double aveugle portant sur 3.305 patients obèses, parmi lesquels 21 % sont atteints d'intolérance au glucose. L'orlistat 3 x 120 mg/j a été comparé au placebo. Les deux groupes recevaient également des recommandations de style de vie. Après 4 années de traitement, l'incidence du diabète s'élevait à 9 % dans le groupe placebo et à 6,2 % chez les patients traités par l'orlistat (hazard ratio = 0,63; 95 % IC 0,46 à 0,86). Le suivi total n'était que de 43 %. Dans le groupe traité par l'orlistat, des effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus chez 91 % des patients¹³.*
- d. *Méta-analyse de 12 RCT portant sur un total de 72.333 patients sans diabète. Les indications d'inclusion étaient très hétérogènes: syndrome métabolique, hypertension, troubles de la glycémie à jeun, antécédents familiaux de diabète, obésité, insuffisance cardiaque et insuffisance coronaire. Des IECA (7 études) et des sartans (5 études) ont été comparés à un autre antihypertenseur ou à un placebo pendant en moyenne 6 ans. Dans le groupe traité par IECA ou par sartans, l'incidence de diabète nouvellement diagnostiqué était diminuée de 17,4 à 14,3 par 1.000 années-patient (RRR = 0,75; 95 % IC 0,69 à 0,82)¹⁴.*
- e. *RCT en double aveugle, parue après la date de recherche de la méta-analyse précitée, portant sur 5.269 personnes sans affection cardio-vasculaire mais avec prédiabète (troubles de la glycémie à jeun et/ou troubles du test de tolérance au glucose). Les patients ont été randomisés au ramipril ou au placebo et ont été traités pendant 3 ans. Le critère d'évaluation primaire était composé de diabète et décès. Le ramipril administré pendant 3 ans ne s'est pas avéré efficace quant au critère d'évaluation composite "diabète et décès" ou aux critères d'évaluations secondaires « accidents cardio-vasculaires » ou « développement du diabète »¹⁵.*

5. Traitement du diabète de type 2

Options thérapeutiques

Les traitements mentionnés ci-dessous ont été retrouvés dans la littérature consultée.

Non médicamenteux

- mesures diététiques et baisse du poids
- activité physique

Médicamenteux

- sulfamidés hypoglycémisants (glimépiride, glibenclamide, gliclazide, glipizide, gliquidone)
- biguanides (metformine)
- glinides (répaglinide)
- glitazones (pioglitazone, rosiglitazone)
- inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose)
- insuline
- incrétinomimétiques (exénatide, liraglutide)
- antagonistes de la DPP-4 (sitagliptine, vildagliptine)

Un nombre de médicaments à base de plantes sont utilisés dans le diabète de type 2: le Panax Ginseng, le gomme guar et la cannelle. Le Panax Ginseng et la cannelle n'ont fait l'objet que de petites études. Aucune étude clinique n'a été retrouvée avec le gomme guar. Vu les données limitées, il n'est pas possible de se prononcer quant à l'inocuité et l'efficacité de ces produits dans le traitement du diabète de type 2.

5.1. Traitement non médicamenteux

La perte de poids et l'exercice physique ont un effet favorable prouvé sur le contrôle de la glycémie en cas de diabète; une alimentation riche en fibres et une consommation limitée de graisses saturées sont utiles pour améliorer le profil lipidique sanguin.

Mesures diététiques

Dans 10 à 20% des cas de diabète de type 2 récemment diagnostiqués, un contrôle adéquat de la glycémie peut être obtenu, parfois temporairement, uniquement par une restriction calorique. Il est généralement admis que chez les patients obèses (BMI>27), la réduction de poids conduit à une baisse de la glycémie, un meilleur métabolisme lipidique et une tension artérielle plus basse. Etant donné l'influence favorable sur le métabolisme lipidique, une consommation limitée de graisses saturées au profit de graisses insaturées et d'hydrates de carbone complexes est également importante, outre une réduction du poids, chez tout patient atteint d'un diabète de type 2^{2,16}. L'utilité des mesures diététiques a également été démontrée dans les études UKPDS (voir p. 40). Une baisse de la glycémie à jeun (inférieure à 108 mg/dl) a été observée chez 14% des patients uniquement sous régime. Un traitement médicamenteux s'est avéré ultérieurement quand même nécessaire chez 2/3 des patients³.

Exercices physiques

Chez des patients atteints de diabète de type 2, l'activité physique (aérobic, fitness ou entraînement en résistance progressif) entraîne une diminution clinique et significative de l'HbA_{1c}, quelle que soit la perte de poids^a. Des programmes d'exercices physiques plus intensifs entraînent une baisse supplémentaire de l'HbA_{1c}^b.

- Méta-analyse de 14 RCT portant sur un total de 377 patients. La durée des études variait de 8 semaines à 12 mois. Une activité physique (aérobic, fitness ou entraînement en résistance progressif) a été comparée à l'absence d'activité physique. Même sans baisse de poids, des exercices entraînent une diminution cliniquement et statistiquement significative de l'HbA_{1c}¹⁷.*
- RCT portant sur 251 patients diabétiques de type 2. Trois groupes d'entraînement (aérobic, entraînement en résistance et une association des deux) ont été comparés à un groupe témoin sans programme d'exercices. L'HbA_{1c} après 6 mois avait baissé de 0,51 % (95 % IC 0,14 à 0,87) dans le groupe aérobic, comparé au groupe témoin. Cette différence était de 0,38 % (95 % IC 0,22 à 0,72) chez les patients qui suivaient un entraînement en résistance. L'HbA_{1c} avait diminué de 0,5 % en plus dans le groupe qui suivait un entraînement combiné, comparé aux programmes d'exercices individuels¹⁸.*

5.2. Traitement médicamenteux du diabète de type 2

- On peut admettre, sur base des données provenant d'études comparatives directes, que tous les antidiabétiques disponibles ont la même efficacité en ce qui concerne le contrôle de la glycémie. Tous provoquent une baisse d'environ 1% de l'HbA_{1c}, comparé au placebo ou régime.
- Seuls la metformine, les sulfamidés hypoglycémisants et l'insuline se sont avérés plus efficaces qu'un régime sur les critères d'évaluation majeurs. Les sulfamidés ou l'insuline peuvent contrer certaines complications micro-vasculaires (surtout au niveau des yeux), mais pas les accidents macro-vasculaires. La metformine, par contre, peut réduire l'incidence des complications macro-vasculaires et la mortalité chez les patients diabétiques obèses. Les données disponibles ne permettent pas de conclure quel est le rapport entre les différents autres antidiabétiques oraux entre eux et vis-à-vis de la metformine quant à la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires, et l'insuffisance rénale. Aucun argument ne permet en tout cas actuellement de penser que les glitazones diminuent la morbidité cardio-vasculaire.
- Les glitazones, les sulfamidés, la répaglinide et l'insuline entraînent une prise de poids de 1 à 5 kg. La metformine et l'acarbose n'ont aucune influence sur le poids.
- L'hypoglycémie, mineure ou majeure, survient plus fréquemment avec les sulfamidés (surtout glibenclamide) et avec la répaglinide qu'avec les autres antidiabétiques oraux.
- L'incidence de l'acidose lactique dans le traitement par metformine est très faible lorsqu'il est tenu compte des contre-indications.
- L'association de deux antidiabétiques oraux est plus efficace qu'une monothérapie quant au contrôle de la glycémie; le HbA_{1c} diminue d'environ 1% en plus, ceci souvent au détriment d'une incidence plus élevée d'hypoglycémies. Il n'est pas prouvé qu'un meilleur contrôle de la glycémie obtenu par un traitement en association se traduise par une diminution de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires.
- L'efficacité hypoglycémisante de l'insuline est comparable à celle des antidiabétiques oraux. Lorsque la glycémie n'est pas suffisamment contrôlée par des antidiabétiques oraux, de l'insuline peut y être ajoutée. Il est utile de poursuivre entre-temps le traitement oral. Un traitement par association d'insuline et d'antidiabétiques oraux entraîne un meilleur contrôle de la glycémie et nécessite moins d'insuline qu'un traitement par insuline seule.

5.2.1. QUELLE EST L'EFFICACITE DES DIFFERENTS HYPOGLYCEMIANTS, COMPARE AU PLACEBO OU A UN REGIME?

◆SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS VERSUS PLACEBO/REGIME

Un traitement par sulfamidés hypoglycémisants entraîne une baisse significative de l'HbA_{1c}, comparé au régime/placebo^a. L'étude UKPDS n'a pas montré de différence significative entre le glibenclamide et un régime quant à la *morbidité* cardio-vasculaire ou la *mortalité* totale et la mortalité liée au diabète. Un traitement intensif par glibenclamide était toutefois associé à une diminution du nombre de critères d'évaluation liés au diabète, ce qui était en grande partie attribuable à une réduction de 25% du risque de critères d'évaluation microvasculaires, principalement la nécessité de photocoagulation de la rétine^b. Un traitement par sulfamidés entraîne une prise de poids^c. L'hypoglycémie survient un peu plus fréquemment avec les sulfamidés, comparé au placebo^d.

- Méta-analyse de 11 RCT. Un traitement par sulfamidés hypoglycémisants était associé à une diminution significative de l'HbA_{1c} (WMD – 1,52 %; IC à 95 % de -1,75 à -1,28)¹⁹.*
- Il ressort de l'étude UKPDS qu'après 10 ans, il n'y avait aucune différence quant aux résultats macrovasculaires (infarctus du myocarde, ACV, amputation) entre le glibenclamide et un régime. Il n'y avait pas non plus de différence significative quant à la mortalité totale. Un traitement intensif par glibenclamide était toutefois associé à une diminution du nombre de critères d'évaluation liés au diabète; ce qui s'explique en grande partie par la diminution de 25 % du risque quant aux critères d'évaluation microvasculaires, particulièrement la nécessité de photocoagulation de la rétine¹⁹.*
- Méta-analyse de 4 RCT portant sur un total de 779 patients. Un traitement par sulfamidés était associé à une prise du poids de 3,8 kg (IC à 95 % de 3,6 à 4 kg), comparé au placebo¹⁹.*
- Méta-analyse de 3 RCT. Différence de risque = 0,07 (IC à 95 % de 0,003 tot 0,14)¹⁹.*

◆ METFORMINE VERSUS PLACEBO/REGIME

Un traitement par metformine entraîne une baisse significative de l'HbA_{1c}²⁰, comparé au placebo^a. Il ressort de l'étude UKPDS (voir p. 40), avec suivi pendant 10 ans, qu'un traitement intensif par metformine chez des personnes obèses, comparé à un régime, entraîne une diminution de la mortalité totale et cardio-vasculaire, du nombre de critères d'évaluation liés au diabète, et du nombre d'infarctus du myocarde^b. Il n'existe aucune différence significative concernant l'évolution de la rétinopathie et de la néphropathie^b. Des études de plus courte durée et de plus petite taille n'ont pas pu démontrer un bénéfice cardio-vasculaire^c. La recommandation d'utiliser la metformine comme traitement de premier choix chez les patients non obèses, telle qu'elle est formulée dans certaines directives^{2,3}, n'est pas étayée par des RCT avec critères d'évaluation majeurs. Un traitement par metformine n'est pas associé à une prise du poids^{d,e}. Le risque d'hypoglycémie n'est pas plus élevé avec la metformine qu'avec le placebo^{f,g}. L'acidose lactique est un effet indésirable rare des biguanides, mais souvent à issue fatale. Sur base de notifications de cas et de données de prescription, l'incidence d'acidose lactique par metformine est évaluée à 3/100.000 années-patient, et la mortalité est évaluée à environ 50%^{h,i}. Des facteurs de risque connus d'acidose lactique sont: insuffisance rénale et hépatique, consommation d'alcool, sous-alimentation, insuffisance cardiaque, choc et acidose.

- a. Méta-analyse de 12 RCT dont 11 réalisées en double aveugle, portant sur un total de 1.587 patients. Etaient inclus aussi bien des patients avec un poids corporel normal que des patients obèses ou avec surcharge pondérale. La durée moyenne de l'étude était de 21,5 (12-32) semaines. La dose journalière de metformine était de 1 - 3 g. La metformine était associée à une plus forte diminution de l'HbA_{1c} (SMD - 0,97; IC à 95 % - 1,25 à -0,69) que le placebo²⁰.
- b. RCT ouverte portant sur 1.704 patients obèses (UKPDS 34). Durée de l'étude: 10 ans. Un traitement intensif par metformine accompagné d'un régime a été comparé à un traitement conventionnel par régime seul. Comparé au régime, une monothérapie par metformine diminue la mortalité totale (RR = 0,64; IC à 95% de 0,45 à 0,91), la mortalité liée au diabète (RR= 0,59; IC à 95% de 0,37 à 0,91), le nombre d'infarctus du myocarde (RR= 0,61; IC à 95% de 0,41 à 0,89) et le nombre de critères d'évaluation liés au diabète (RR= 0,68; IC à 95% de 0,53 à 0,97). Aucun effet significatif sur le nombre d'AVC ou d'amputations, ni sur les critères d'évaluation microvasculaires (rétino- et néphropathie) n'a été observé²¹.
- c. Dans 3 RCT supplémentaires de courte durée (26 semaines à 2 ans) portant sur un total de 477 patients, 1 accident cardio-vasculaire est survenu dans chacun des groupes traités par metformine, mais aucun accident cardio-vasculaire n'est survenu dans les groupes placebo (pas de test statistique)¹⁹.
- d. Méta-analyse de 8 RCT portant sur un total de 1.304 patients. Une prise de poids non significative a été constatée avec la metformine, comparé au placebo (0,3 kg; IC à 95 % de -0,3 à 0,9 kg)¹⁹.
- e. Dans l'étude UKPDS, des évolutions similaires du poids ont été constatées dans le groupe metformine et le groupe sous régime, tant après 3 années qu'après 10 années de suivi (pas de test statistique)²¹.
- f. Méta-analyse de 3 RCT. Un traitement par metformine ne semblait pas associé à un risque accru d'hypoglycémie. Différence de risque 0,02 (IC à 95% de -0,02 à 0,07)¹⁹.
- g. Dans l'étude UKPDS, l'apparition d'hypoglycémie semblait comparable entre la metformine et le régime, mais un test statistique fait défaut. Des accidents hypoglycémiant majeurs survenaient très rarement²¹.
- h. Une revue systématique de 126 RCT et 68 études de cohorte portant sur un total de 37.000 patients par an. La metformine a été comparée au placebo et à d'autres antidiabétiques oraux. Aucun groupe n'a présenté de cas d'acidose lactique. D'un point de vue statistique, cela ne contredit pas les évaluations antérieures. De plus, il s'agit ici de résultats d'études cliniques desquelles les patients présentant des contre-indications ont déjà été exclus dès le départ. La prudence reste donc de rigueur, surtout chez les patients à risque présentant de l'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale²¹.
- i. Après la date de recherche de cette méta-analyse, 3 RCT supplémentaires et 5 études de cohorte supplémentaires ont examiné la même problématique. La metformine seule ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux a été comparée au placebo ou à d'autres antidiabétiques oraux. L'acidose lactique survenait très rarement dans toutes les études (évaluation du risque 0 - 3 %). Les données de la méta-analyse du groupe Cochrane sont confirmées¹⁹.

Pioglitazone

Un traitement par pioglitazone entraîne, par rapport au placebo, une baisse significative de l'HbA_{1c}^a. La *PROactive Study* est la seule étude ayant des résultats cardio-vasculaires comme critère d'évaluation primaire^b. Cette étude compare l'ajout de pioglitazone ou de placebo à un traitement hypoglycémiant existant. Les résultats de cette étude, à partir de laquelle les auteurs ont conclu, sur base du critère d'évaluation secondaire significatif, que la pioglitazone protège contre les affections cardio-vasculaires, sont tout au plus indicatifs en raison du manque de signification du critère d'évaluation primaire²⁴. Dans une méta-analyse d'études pour la plupart inédites, un bénéfice de la pioglitazone a été constaté quant au critère d'évaluation primaire composé de mortalité, d'infarctus du myocarde ou d'AVC, mais également un risque significativement plus élevé d'insuffisance cardiaque^c. La signification de ces différents effets cardiaques n'est actuellement pas clairement établie. Il ressort d'études limitées que la pioglitazone n'a aucun effet sur la néphropathie diabétique^d. Un traitement par pioglitazone entraîne une prise de poids corporel^e. Un traitement par pioglitazone n'entraîne pas plus souvent une hypoglycémie qu'un placebo^f. De l'oedème apparaît plus fréquemment avec la pioglitazone^g.

- a. Méta-analyse de 9 RCT's portant sur un total de 2.176 patients. La pioglitazone était associée à une diminution significative de l'HbA_{1c} (WMD -0,97 %; IC à 95 % de -1,18 à -0,75), comparé au placebo¹⁹.
- b. Etude *PROactive*. RCT en double aveugle portant sur 5.238 patients atteints de diabète de type 2 et avec affection macrovasculaire connue; durée moyenne de l'étude: 3 ans; 96 % des patients étaient déjà traités par un ou plusieurs antidiabétiques oraux, de l'insuline ou une association des deux. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque étaient exclus. L'ajout de pioglitazone à ce traitement a été comparé à l'ajout de placebo. Pour le critère d'évaluation composé primaire (mortalité totale, infarctus du myocarde non fatal, AVC, syndrome coronarien aigu, nécessité d'intervention artérielle et amputation au-dessus des chevilles), aucune différence significative n'a été mesurée entre les deux groupes. Pour le critère d'évaluation composé secondaire (mortalité totale, infarctus du myocarde non fatal et ACV), l'ajout de pioglitazone s'est avéré supérieur (RR= 0,84; IC à 95% de 0,72 à 0,98). De l'insuffisance cardiaque et de l'oedème apparaissaient plus souvent dans le groupe traité par pioglitazone²³.
- c. Méta-analyse récente de plusieurs RCT en double aveugle, pour la plupart du matériel inédit. L'étude *PROactive* décrite ci-dessus était la seule RCT de longue durée publiée dans cette méta-analyse. La pioglitazone a été comparée au placebo ou à des antidiabétiques oraux. N=19 / n=16.390. Le critère d'évaluation primaire était composé de mortalité, infarctus du myocarde et ACV. L'insuffisance cardiaque grave constituait un critère d'évaluation secondaire. La pioglitazone s'est avérée significativement supérieure pour ce qui est du critère d'évaluation primaire (4,4% vs 5,7% pour le groupe témoin. Hazard ratio= 0,82 (IC à 95% de 0,72 à 0,94)). L'insuffisance cardiaque grave apparaissait significativement plus souvent avec la pioglitazone (2,3% vs 1,8% pour le groupe témoin. Hazard ratio= 1,41 (IC à 95% de 1,14 à 1,76)). La mortalité n'était pas significativement différente. Des différences significatives n'ont pas non plus été retrouvées lorsque l'infarctus du myocarde et l'ACV étaient analysés en tant que critères d'évaluation séparés⁵.
- d. RCT portant sur 198 patients. La pioglitazone n'était pas plus efficace que le placebo en ce qui concerne le taux d'albumine/créatinine¹⁹.
- e. Méta-analyse de 6 RCT portant sur un total de 1.500 patients. Le poids corporel augmentait de 3,0 kg (IC à 95 % de 2,0 à 3,9 kg) dans les groupes traités par pioglitazone, comparé au placebo¹⁹.
- f. Méta-analyse de 4 RCT. Il ne semblait pas y avoir de différence significative entre la pioglitazone et le placebo en ce qui concerne l'apparition d'hypoglycémie. Différence de risque: 0,0 (IC à 95 % de -0,01 à 0,01)⁹.
- g. Revue systématique de 8 RCT. Dans 6 des 8 études, une plus grande incidence d'oedème a été constatée avec la pioglitazone, comparé au placebo. La différence entre les groupes était de 0 à 3,4 %, selon l'étude. Dans deux RCT, aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne l'incidence d'oedème¹⁹.

Rosiglitazone

Un traitement par rosiglitazone entraîne une baisse significative de l'HbA_{1c}, comparé au placebo/régime^{a,b}. Le profil de risque cardio-vasculaire de la rosiglitazone ne semble pas favorable. Dans l'étude *ADOPT* récente, un bénéfice au niveau du contrôle de la glycémie ne semblait pas se traduire par un bénéfice de protection cardio-vasculaire^c. Des RCT et des méta-analyses récentes n'offrent pas de résultats univoques concernant les effets de la rosiglitazone sur l'infarctus du myocarde et la mortalité cardio-vasculaire^{d,e,f,g}. Il n'est pas certain que la rosiglitazone entraîne un risque accru d'infarctus du myocarde. Il n'existe en tout cas aucun argument qui pourrait indiquer que la rosiglitazone aurait un effet protecteur dans ce domaine. De plus, un risque

accru d'insuffisance cardiaque a été constaté avec la rosiglitazone^{c,f,g}. A doses suffisamment élevées, la rosiglitazone pourrait freiner la détérioration de la fonction rénale^h. La rosiglitazone provoque une prise du poids corporelⁱ et est associée à un risque légèrement accru d'hypoglycémieⁱ. Il se peut qu'un traitement de longue durée par rosiglitazone entraîne une incidence plus élevée de fractures^k. De l'œdème apparaît plus fréquemment avec la rosiglitazone^l.

- a. Méta-analyse de 9 RCT. La rosiglitazone était associée à une diminution significative de l'HbA_{1c} (WMD -1,16 %; IC à 95 % de -1,39 à -0,92) et une augmentation du poids corporel (WMD 3,1 kg; IC à 95% de 1,1 à 5,1), comparé au placebo¹⁹.
- b. RCT parue après la date de recherche de la méta-analyse précitée. 630 patients dont le contrôle de la glycémie est insuffisant malgré un traitement par insuline, ont été randomisés à un traitement supplémentaire par rosiglitazone 2 ou 4 mg/j ou un placebo. Après 24 semaines de traitement, l'HbA_{1c} était significativement moins élevée dans le groupe qui recevait un traitement en association (-0,3 et -0,4% selon la dose). La pertinence clinique de ce bénéfice peut être remise en question²⁶.
- c. RCT en double aveugle portant sur 4.360 patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués. La rosiglitazone a été comparée à la metformine ou au glibenclamide en traitement initial pendant 4 ans. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont été exclus. Le contrôle de l'HbA_{1c} était meilleur avec la rosiglitazone qu'avec la metformine ou le glibenclamide. Ceci ne se traduisait toutefois pas par un effet protecteur sur le plan cardio-vasculaire. L'incidence d'accidents cardio-vasculaires était significativement moins élevée dans le groupe traité par glibenclamide que dans le groupe traité par rosiglitazone ou metformine (respectivement 1,8 % vs 3,4 % vs 3,2 %; $p < 0,05$ pour la comparaison de la rosiglitazone aux autres groupes). Ceci a été principalement établi par une incidence significativement moins élevée de l'insuffisance cardiaque et une incidence moins élevée non significative d'IDM dans le groupe traité par sulfamidés. La mortalité totale ne différait pas significativement. Le nombre d'abandons était élevé (40 %) et n'était pas réparti de manière égale parmi les groupes traités²⁷.
- d. Méta-analyse de plusieurs RCT d'une durée de 24 semaines, qui inclut des RCT publiées aussi bien qu'inédites. La rosiglitazone a été étudiée dans toutes les indications, non seulement dans le traitement du diabète de type 2, mais également dans la démence, le psoriasis $N = 42 / n = 27.847$. Le groupe témoin était traité par un autre médicament que la rosiglitazone (antidiabétique oral ou placebo). L'âge moyen de la population de l'étude était plutôt bas, à savoir 56 ans. L'odds ratio pour l'infarctus du myocarde était de 1,43 (IC à 95 % de 1,03 à 1,98), une différence significative marginale au détriment de la rosiglitazone. La différence retrouvée quant à la mortalité cardio-vasculaire n'était pas significative. Cette méta-analyse n'a pas étudié l'incidence d'insuffisance cardiaque²⁸.
- e. La méta-analyse précitée a été à nouveau réalisée par une autre équipe d'auteurs, qui ont appliqué d'autres techniques d'analyse statistique. Aucune différence significative n'est retrouvée dans cette analyse. Les auteurs y concluent que l'effet de la rosiglitazone sur l'incidence de l'infarctus du myocarde et sur la mortalité cardio-vasculaire est incertain. Aucune augmentation ni diminution de risque n'est bien établi²⁹.
- f. Analyse intérimaire d'une RCT ouverte avec $n=4.447$ patients présentant un diabète de type 2 dont le contrôle est insuffisant. L'ajout de la rosiglitazone à la metformine ou aux sulfamidés a été comparé à la metformine + sulfamidé pendant 3,7 ans. Le critère d'évaluation primaire était composé d'hospitalisation et de mortalité cardio-vasculaire. Aucune différence significative n'a été retrouvée pour le critère d'évaluation primaire ni pour l'incidence d'infarctus du myocarde. Une incidence plus élevée d'insuffisance cardiaque a toutefois été constatée dans le groupe traité par rosiglitazone: hazard ratio 2,15 (IC à 95 % de 1,30 à 3,57)³⁰. Vu l'analyse précoce, l'étude n'avait sans doute pas assez de puissance statistique pour rendre fiables les conclusions tirées à propos de l'infarctus du myocarde et de la mortalité¹⁹.
- g. Méta-analyse récente n'incluant que les études d'une durée d'au moins 1 an, réalisées avec la rosiglitazone en prévention ou dans le traitement du diabète de type 2. La première RCT, l'étude DREAM, a comparé la rosiglitazone avec un groupe témoin dans la prévention du diabète. L'étude ADOPT décrite ci-dessus et l'analyse intérimaire de l'étude RECORD ont été également incluses. La quatrième RCT a comparé la rosiglitazone au placebo chez des diabétiques atteints d'insuffisance cardiaque de classe I - II. Les auteurs ont trouvé un risque accru d'infarctus du myocarde avec la rosiglitazone (RR=1,42; IC à 95% de 1,06 à 1,91) ainsi qu'une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque (RR=2,09; IC à 95 % de 1,52 à 2,88). La mortalité cardio-vasculaire n'était pas significativement différente³¹.
- h. RCT portant sur 419 patients. La rosiglitazone 4 mg/j est associée à un meilleur taux d'albumine/créatinine qu'un placebo. La rosiglitazone 2 mg/j n'était pas plus efficace qu'un placebo¹⁹.
- i. Méta-analyse de 4 RCT portant sur un total de 738 patients. Le poids corporel dans les groupes traités par rosiglitazone augmentait de 3,1 kg (IC à 95 % de 1,1 à 5,1 kg), comparé au placebo¹⁹.
- j. Méta-analyse de 4 RCT. La rosiglitazone était associée à une légère augmentation du risque d'hypoglycémie, comparé au placebo. Différence de risque 0,07 (IC à 95 % de 0,04 à 0,11).

- k. RCT en double aveugle portant sur 4.360 patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués (étude ADOPT). La rosiglitazone a été comparée à la metformine ou le glibenclamide en traitement initial pendant 4 ans. Des fractures périphériques survenaient significativement plus souvent chez les femmes traitées par rosiglitazone que chez les femmes traitées par metformine ou glibenclamide. Il n'y avait aucune différence quant aux fractures vertébrales ou aux fractures de la hanche. Chez les hommes, aucune différence n'a été constatée quant à l'incidence des fractures²⁷.
- l. Revue systématique de 4 RCT. L'apparition d'œdème était plus fréquente chez les patients traités par rosiglitazone (différence de risque 2,5 à 17 %), comparé au placebo¹⁹.

◆ REPAGLINIDE VERSUS PLACEBO/REGIME

Un traitement par répaglinide entraîne une baisse significative de l'HbA_{1c} (0,5 à 2,1 %), comparé au placebo^a. Aucune étude ne permet d'affirmer que la répaglinide entraîne une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires^b. D'après des données limitées, la répaglinide entraînerait une augmentation du poids corporel^c. La répaglinide induit un peu plus fréquemment de l'hypoglycémie par rapport au placebo^c.

- a. Revue systématique de 5 RCT en double aveugle portant sur un total de 987 patients. Le répaglinide a été comparé au placebo pendant 10 à 24 semaines. La diminution de l'HbA_{1c} variait de 0,5 à 2,1 %, comparé au placebo. Les données étaient insuffisantes pour pouvoir réaliser une méta-analyse. Dans une étude, la qualité de vie a été rapportée; celle-ci s'avérait significativement meilleure chez les patients traités par répaglinide. Les données concernant la prise de poids n'étaient pas univoques, mais dans la plupart des études, la répaglinide semblait associée à une prise de poids corporel. Une hypoglycémie majeure n'est pas survenue.³²
- b. RCT portant sur 100 patients; répaglinide versus placebo. L'apparition d'affections cardio-vasculaires était comparable entre le groupe répaglinide et le groupe placebo (pas de test statistique). L'incidence d'accidents cardio-vasculaires et de décès était peu élevée dans tous les groupes¹⁹.
- c. Méta-analyse de 3 RCT avec le répaglinide. De l'hypoglycémie est apparue un peu plus fréquemment dans le groupe traité par répaglinide, comparé au placebo. Différence de risque 0,21 (IC à 95% de 0,11 à 0,32)¹⁹.

◆ ACARBOSE VERSUS PLACEBO/REGIME

Un traitement par acarbose entraîne une baisse significative de l'HbA_{1c}, comparé au placebo^a. Aucune preuve ne permet d'établir que l'acarbose entraîne une diminution de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaires^b. Aucune prise de poids n'a été constatée avec l'acarbose^c.

- a. Méta-analyse de 28 RCT portant sur un total de 2.831 patients. La durée de l'étude était généralement de 26 semaines. L'acarbose était préférable au placebo quant à la baisse d'HbA_{1c} (baisse absolue 0,8 %; IC à 95 % de 0,7 à 0,9). L'acarbose n'avait pas d'effet sur le poids corporel³³.
- b. Deux RCT rapportant une mortalité ont été reprises dans l'analyse précitée. Aucune différence n'a été retrouvée entre l'acarbose et le placebo en ce qui concerne la mortalité. Les chiffres absolus étaient peu élevés dans les deux groupes. Une seule RCT a rapporté des données concernant la morbidité cardio-vasculaire. L'incidence était comparable entre les deux groupes (pas de test statistique)³³.
- c. Méta-analyse de 3 RCT portant sur un total de 160 patients. Aucune différence significative n'a été trouvée entre l'acarbose et le placebo en ce qui concerne le poids corporel (-0,1 kg; IC à 95% de -0,5 à 2)¹⁹.

◆ INSULINE EN TRAITEMENT INITIAL VERSUS REGIME

Il ressort des études UKPDS (voir p. 40) qu'un traitement intensif par insuline comme traitement initial entraîne un meilleur contrôle de l'HbA_{1c}, comparé à un régime. Un traitement par insuline a, comparé à un régime seul, un effet protecteur sur le développement de la microangiopathie (néphropathie et rétinopathie) en cas de diabète de type 2, mais pas sur la mortalité ni sur la morbidité cardio-vasculaire. La prise de poids et l'hypoglycémie sont plus fréquentes chez les patients traités par insuline^a.

- a. Dans l'étude IKPDS-33, 3.867 patients ont été randomisés à un traitement intensif par insuline ou sulfamidés et à un traitement par régime seul. L'insuline a donc été instaurée ici comme traitement initial. La durée de l'étude était de 10 ans. Comparé à un régime seul, un traitement par insuline semblait avoir un effet protecteur sur le développement de micro angiopathie (néphropathie et rétinopathie), mais pas sur la mortalité ni la morbidité cardio-vasculaire³⁴. Du fait que les patients ont été directement randomisés à l'insuline, à un biguanide ou à un sulfamidé hypoglycémiant au moment du diagnostic, cette étude ne fournit aucune information concernant l'effet de l'insuline chez des patients dont la réponse à un traitement par antidiabétique oral est insuffisante.

◆ DIVERS

La cannelle, qui est disponible en Belgique comme supplément alimentaire dans le traitement du diabète de type 2, n'a pas suffisamment fait l'objet d'études^a.

- a. *RCT contrôlée par placebo, portant sur 60 patients. La cannelle 1/3/6 glj en association avec un sulfamidé versus un sulfamidé plus placebo pendant 40 jours. La cannelle était plus efficace que le placebo pour ce qui est de la glycémie à jeun, des triglycérides, du cholestérol LDL et du cholestérol total. Il n'existe aucune étude avec critères d'évaluation cliniques³⁵.*

5.2.2. QUE MONTRENT LES ETUDES COMPARATIVES ENTRE DIFFERENTS ANTIDIABETIQUES?

◆ METFORMINE

Metformine versus sulfamidés hypoglycémifiants ou insuline

Aucune différence significative dans le contrôle de la glycémie n'a été retrouvée entre la metformine et les sulfamidés^a. Il ressort d'études limitées que l'apparition d'affections cardio-vasculaires suite à l'emploi de sulfamidés ou de metformine est comparable^b. Dans l'étude UKPDS, avec un suivi de 10 ans, des paramètres cardio-vasculaires ont également été rapportés. Cette étude a comparé, chez des patients obèses, un traitement intensif par metformine d'une part, à un traitement intensif par insuline ou par sulfamidés d'autre part. Des patients sous insuline et sous sulfamidés faisaient partie d'un seul groupe dans l'analyse statistique. Un traitement intensif par metformine semblait significativement plus favorable qu'un traitement intensif par insuline ou sulfamidés hypoglycémifiants pour le total des critères d'évaluation liés au diabète, la mortalité totale et les AVC. Aucune différence significative n'a été retrouvée quant à la mortalité liée au diabète, aux infarctus du myocarde, aux amputations ou aux affections micro-vasculaires^c. L'effet sur la néphropathie n'est pas suffisamment documenté^d. La prise de poids est moins importante avec la metformine^a. Un traitement par metformine est associé à un risque un peu plus faible d'hypoglycémie comparé aux sulfamidés. L'œdème apparaît rarement, tant avec la metformine qu'avec les sulfamidés^f. Sur base du bénéfice constaté quant aux critères d'évaluation cardio-vasculaires, la metformine est mentionnée comme premier choix dans la plupart des directives (bien que seuls les patients obèses recevaient de la metformine dans les études UKPDS).

- a. *Méta-analyse de 18 RCT portant sur un total de 2.494 patients. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre des groupes de médicaments (différence moyenne dans l'HbA_{1c} 0,09 %; IC à 95 % de - 0,1 à 0,3 %) en ce qui concerne l'HbA_{1c}. La plupart des RCT incluses avaient une durée d'étude de 3 à 12 mois. La plus longue étude était l'UKPDS-34, avec une période de suivi jusqu'au-delà de 10 ans. Dans les études d'une durée d'au moins 24 semaines, la différence en poids était de - 3,5 kg (IC à 95% de - 4,0 à - 3,0), en faveur de la metformine. Dans les études de durée plus courte, la différence de poids était plus petite, mais toujours significative, à l'avantage de la metformine^{19,20}.*
- b. *Deux RCT portant sur un total de 115 patients ont trouvé des chiffres comparables quant aux accidents cardio-vasculaires. Cette information n'a pas été statistiquement testée¹⁹.*
- c. *Dans l'étude UKPDS-34, 753 patients obèses ont été suivis pendant plus de 10 ans. L'objectif premier de l'étude était la comparaison d'un traitement intensif par metformine plus régime avec un traitement conventionnel par régime seul, chez des patients obèses. Dans une analyse secondaire de cette étude, les résultats d'un traitement intensif par metformine d'une part, ont été comparés à un traitement intensif par sulfamidés ou insuline. Le traitement intensif par metformine s'est avéré significativement plus efficace qu'un traitement intensif par insuline ou sulfamidés pour tous les critères d'évaluation liés au diabète, la mortalité totale et les AVC. Il n'y avait pas de différence significative quant à la mortalité liée au diabète, à l'infarctus du myocarde, aux amputations ou aux affections micro vasculaires. Le nombre d'hypoglycémies et le nombre d'hypoglycémies majeures était moins élevé dans le groupe traité par metformine, mais ces données n'ont pas été testées statistiquement²¹.*
- d. *Dans une petite RCT d'une durée de 3 mois, portant sur 41 patients, la metformine s'est avérée plus favorable que le glibenclamide en ce qui concerne l'évolution de micro albuminurie et du DFG⁹.*
- e. *Méta-analyse de 8 RCT de courte durée portant sur un total de 2.026 patients. La metformine entraîne moins souvent une hypoglycémie, comparé aux sulfamidés (différence de risque = 0,04; IC à 95 % de - 0,09 à 0,003)⁹.*
- f. *Seules deux RCT portant sur un total de 119 patients rapportent ce résultat. Aucun groupe n'a présenté de l'œdème¹⁹.*

◆SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

Sulfamidés hypoglycémiant entre eux

Les sulfamidés ne diffèrent pas entre eux de manière significative quant au contrôle de la glycémie^a. Il n'existe aucune donnée concernant des accidents cardio-vasculaires. Rien ne prouve qu'il existe des différences entre les sulfamidés hypoglycémiant concernant la rétinopathie diabétique^b. Il diffèrent toutefois légèrement quant à la survenue d'hypoglycémie^c. Ce sont surtout les médicaments à longue durée d'action qui augmentent le risque d'hypoglycémie grave. Ceci vaut en particulier pour la glibenclamide⁴.

- a. *Méta-analyse de 5 RCT portant sur un total de 1.702 patients, comparant des sulfamidés entre eux. En réunissant les études qui comparaient le glibenclamide à un autre sulfamidé, aucune différence significative n'a été trouvée quant au contrôle de l'HbA_{1c}: différence moyenne -0,03 % (IC à 95 % de -0,13 à 0,07 %). Aucune différence n'a pas non plus été retrouvée quant à l'évolution du poids corporel¹⁹.*
- b. *Une RCT d'une durée de 24 semaines, portant sur 192 patients, a comparé le glibenclamide au gliclazide. Il n'existait aucune différence entre les deux groupes quant à l'amélioration de la rétinopathie existante. Une aggravation de la rétinopathie existante survenait toutefois significativement moins souvent chez les patients traités par gliclazide. Une RCT ouverte de petite taille a également trouvé un avantage du gliclazide par rapport à d'autres sulfamidés¹⁹.*
- c. *Il ressort d'une méta-analyse de 6 RCT, portant sur un total de 2.238 patients, que le glibenclamide entraîne plus souvent une hypoglycémie que le glimépiride, le gliclazide ou le glipizide (différence de risque = 0,03; IC à 95% de 0,005 à 0,05)¹⁹.*

◆GLITAZONES

Glitazones entre elles

La pioglitazone et la rosiglitazone assurent un contrôle de la glycémie comparable. La prise de poids ne diffère pas entre les deux médicaments^a. Il n'existe pas d'études comparatives directes avec critères d'évaluation majeurs entre les deux glitazones.

- a. *Deux RCT ont comparé la rosiglitazone à la pioglitazone à des doses comparables. La baisse d'HbA_{1c} ne semblait pas significativement différente (-0.1 à 0.1%). Une prise de poids comparable a été constatée dans les deux études (1,6 à 2 kg)¹⁹.*

Glitazones versus sulfamidés hypoglycémiant

Les glitazones ne sont pas plus efficaces que les sulfamidés (gliclazide, glibenclamide et glimépiride) en ce qui concerne le contrôle de la glycémie^a. Il ressort d'une étude récente que la rosiglitazone entraîne une incidence plus élevée d'accidents cardio-vasculaires, comparé au glibenclamide^b. Pour plus de données concernant les résultats cardio-vasculaires: voir p. 10 (études contrôlées par placebo). Il n'existe aucun argument permettant de supposer que les glitazones provoquent une détérioration moins importante de la fonction rénale^c. L'influence sur le poids corporel n'est pas significativement différente^d. L'hypoglycémie serait légèrement plus rare avec les glitazones^e. Il n'existe aucune donnée concernant des hypoglycémies graves. Un traitement par glitazones est, par rapport aux sulfamidés, associé à un risque plus élevé d'oedème^f.

- a. *Méta-analyse de 11 RCT portant sur un total de 2.828 patients. Les glitazones pioglitazone et rosiglitazone ont été comparées aux sulfamidés gliclazide, glibenclamide et glimépiride. Le glipizide n'a pas été comparé directement à une glitazone. En réunissant les résultats, aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux classes de médicaments concernant l'HbA_{1c} (différence -0,05%; IC à 95% de -0,13 à 0,02%). En réunissant seulement les trois études en double aveugle ou seulement les études avec des doses comparables, les résultats étaient comparables à ceux de la méta-analyse totale¹⁹.*
- b. *RCT en double aveugle portant sur 4.360 patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués. La rosiglitazone a été comparée à la metformine ou au glibenclamide en traitement initial pendant 4 ans. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque ont été exclus. L'incidence d'accidents cardio-vasculaires était significativement moins élevée dans le groupe traité par glibenclamide que dans le groupe de patients traités par rosiglitazone ou metformine (respectivement 1.8% vs 3,4% vs 3,2%; p<0,05 pour la comparaison de la rosiglitazone aux autres groupes). Ceci a été principalement établi par une incidence significativement moins élevée d'insuffisance cardiaque et une incidence moins élevée non significative*

d'infarctus du myocarde dans le groupe traité par sulfamidés. La mortalité totale ne différait pas de manière significative. Le taux d'abandons dans l'étude était élevé (40%) et n'était pas réparti de manière égale parmi les groupes de traitement²⁷.

- c. Dans deux RCT, aucune différence n'a été trouvée entre les deux groupes en ce qui concerne l'albuminurie ou la protéinurie. Une troisième petite RCT portant sur 30 patients n'a pas rapporté de test statistique concernant la comparaison entre les groupes¹⁹.
- d. Cinq études ont rapporté des données concernant le poids corporel; aucune différence significative n'a été retrouvée⁹.
- e. Il ressort d'une méta-analyse de 5 RCT portant sur un total de 1.921 patients, que l'hypoglycémie survenait un peu moins fréquemment avec les glitazones: différence de risque -0,09 (IC à 95% de -0,15 à -0,03). Il n'existe aucune donnée sur des hypoglycémies graves¹⁹.
- f. Cinq RCT portant sur un total de 1.921 patients. L'incidence d'œdème était plus élevée avec les glitazones, comparé aux sulfamidés. La différence de risque était de 4,2 à 21,2 %, au détriment des glitazones¹⁹.

Glitazones versus metformine

Les glitazones ne sont pas plus efficaces que la metformine en ce qui concerne le contrôle de la glycémie^a. Les données sont insuffisantes quant à la morbidité cardio-vasculaire^b. Pour une discussion plus détaillée des résultats cardio-vasculaires: voir p. 10 (études contrôlées par placebo). La pioglitazone pourrait être associée à un effet protecteur sur la fonction rénale^c. La prise de poids est moins importante avec la metformine^d. On ne dispose que de peu d'informations concernant l'incidence d'hypoglycémie^e. Le risque d'œdème est plus important avec la pioglitazone qu'avec la metformine^f.

- a. Méta-analyse de 7 RCT portant sur un total de 2.194 patients. Il n'y avait pas de différence significative entre la metformine et les glitazones en ce qui concerne l'HbA_{1c} (-0,04%; IC à 95% de -0,23 à 0,15%). Dans trois études, des doses élevées de glitazones ont été employées, comparé à la metformine. La suppression de ces études dans la méta-analyse n'a pas influencé les résultats¹⁹.
- b. Seules 2 RCT, portant sur un total de 246 patients, mentionnent des critères d'évaluation cardio-vasculaires, mais cette information n'a pas fait l'objet d'un test statistique¹⁹.
- c. Dans 2 RCT d'une durée d'un an, portant sur un total de 1.815 patients, il semblait y avoir une différence significative dans la baisse du taux d'albumine/créatinine urinaire en faveur de la pioglitazone, comparé à la metformine¹⁹.
- d. Une faible perte de poids a été constatée dans les groupes traités par metformine, tandis que dans les groupes traités par glitazone, on a constaté une prise du poids. La différence additionnée des groupes était de 1,9 kg (IC à 95% IC de 0,5 à 3,3 kg)¹⁹.
- e. Seules deux études mentionnent des données sur l'hypoglycémie. Aucun cas d'hypoglycémie grave n'est apparu dans ces deux études¹⁹.
- f. Quatre RCT portant sur un total de 2.712 patients. La différence de risque concernant l'œdème était de 2,4 à 10,5%, au détriment de la pioglitazone¹⁹.

Glitazones versus glinides

Les résultats des études comparant les glitazones à la répaglinide ne sont pas univoques en ce qui concerne le contrôle de la glycémie^a. Il n'existe aucune donnée concernant la mortalité ou la morbidité cardio-vasculaire. Les données concernant l'évolution du poids corporel et l'incidence d'hypoglycémie sont insuffisantes^b. Comparé aux glinides, les glitazones pourraient entraîner une incidence légèrement plus élevée d'œdème périphérique^c.

- a. Deux RCT avec durée d'étude de 24 semaines. Dans une RCT comparant la pioglitazone 30 mg/j au répaglinide titré, le répaglinide s'est avéré supérieur quant au contrôle de la glycémie (différence en HbA_{1c} 0,5 %). Dans l'autre RCT, où les dosages étaient plus équivalents, la rosiglitazone semblait entraîner une baisse plus importante de l'HbA_{1c}, comparé au répaglinide (différence en HbA_{1c} 0,39 %)¹⁹.
- b. Les données concernant le poids corporel et l'apparition d'hypoglycémie n'ont pas fait l'objet de test statistique¹⁹.
- c. Deux RCT portant sur un total de 248 patients. De l'œdème périphérique est survenu chez 2-3 % des patients dans le groupe glitazone, par rapport à 0 % des patients dans le groupe répaglinide (pas de test statistique)¹⁹.

Glitazones versus acarbose

La pioglitazone permet un meilleur contrôle de la glycémie, comparé à l'acarbose^a. Il n'existe aucune donnée concernant les critères d'évaluation majeurs. L'apparition d'œdème ou d'insuffisance cardiaque n'est pas suffisamment documentée^b.

- a. RCT comparant des dosages comparables d'acarbose et de pioglitazone. La baisse de l'HbA_{1c} était significativement plus importante dans le groupe traité par pioglitazone (1,2% vs 0,5%)¹⁹.
- b. RCT portant sur 265 patients. Dans le groupe pioglitazone, 6 patients ont présenté de l'œdème, et 2 patients de l'insuffisance cardiaque, mais l'étude ne rapportait aucune donnée concernant ce résultat dans le groupe traité par acarbose¹⁹.

◆ GLINIDES

Glinides versus sulfamidés hypoglycémiant

Les sulfamidés et les glinides ne diffèrent pas de manière significative en ce qui concerne le contrôle de la glycémie et le poids corporel^a. Il ressort de données limitées que la morbidité cardio-vasculaire est comparable entre les deux classes^b. Les deux groupes de médicaments ne diffèrent pas en ce qui concerne l'apparition d'hypoglycémie^c.

- a. Méta-analyse de 6 RCT portant sur un total de 1.443 patients, comparant un sulfamidé au répaglinide. Aucune différence significative n'a été retrouvée quant au contrôle de l'HbA_{1c}: différence moyenne 0,06% (IC à 95 % de -0,18 à 0,30%). Une différence quant à l'évolution du poids corporel et du BMI n'a pas non plus été retrouvée¹⁹.
- b. 2 RCT seulement portant sur un total de 1.001 patients. La morbidité cardio-vasculaire est comparable entre les deux groupes, mais ces données n'ont pas fait l'objet d'un test statistique¹⁹.
- c. Méta-analyse de 5 RCT portant sur un total de 1.495 patients. Il n'y avait pas de différence entre les sulfamidés et le répaglinide en ce qui concerne l'apparition d'hypoglycémie; différence de risque -0,02 (IC à 95% de -0,02 à 0,05). Une seule RCT mentionnait l'apparition d'hypoglycémie grave: cette hypoglycémie n'est survenue dans aucun des deux groupes¹⁹.

Répaglinide versus metformine

L'effet de la répaglinide sur la baisse de l'HbA_{1c} est comparable à celui de la metformine^a. La répaglinide entraîne une prise de poids^b. Il n'existe aucune donnée concernant des critères d'évaluation majeurs.

- a. RCT ouverte portant sur 112 patients traités pendant 52 semaines par répaglinide ou metformine. L'HbA_{1c} diminuait respectivement de 0,8 % et de 0,9 % (pas de valeur p pour la différence entre les deux groupes). Une baisse du poids a été constatée dans les deux groupes (pas de test statistique pour la comparaison entre les groupes)³².
- b. RCT en double aveugle portant sur 83 patients traités pendant 3 mois par répaglinide ou metformine. L'HbA_{1c} diminuait respectivement de 0,4% et de 0,3%, différence non significative. Une prise de poids de 3,8 kg (IC à 95 % de 2,5 à 5,2) a été constatée chez les patients traités par répaglinide, comparé à la metformine³².

◆ ACARBOSE

Acarbose versus sulfamidés hypoglycémiant

L'acarbose et les sulfamidés sont d'efficacité comparable en ce qui concerne le contrôle de la glycémie^{a,b}. Les données concernant les critères d'évaluation majeurs sont insuffisantes^c. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le poids corporel^d.

- a. Méta-analyse de 8 RCT portant sur un total de 596 patients. Aucune différence significative n'a été constatée entre l'acarbose et les sulfamidés en ce qui concerne l'HbA_{1c} (WMD 0,38%; IC à 95% de -0,02 à 0,77%)³³.
- b. Dans une RCT portant sur 219 patients, parue après la date de recherche de la méta-analyse précitée, le glimépiride a été comparé à l'acarbose. Après 26 semaines, le glimépiride s'est avéré plus efficace que l'acarbose en ce qui concerne l'HbA_{1c}: une différence de 0,7 % en faveur du glimépiride (p=0.014). L'hypoglycémie survenait moins fréquemment avec l'acarbose¹⁹.

- c. 1 RCT seulement mentionnait des critères d'évaluation majeurs. L'étude comparait le tolbutamide à l'acarbose chez 133 patients et n'a trouvé aucune différence quant à la mortalité totale ou la mortalité liée au diabète³³.
- d. Méta-analyse de 5 RCT portant sur un total de 497 patients. En ce qui concerne le poids corporel, une différence non significative a été retrouvée en faveur de l'acarbose (-1,9 kg; IC de 95% -4,01 à 0,21)^{19,33}.

Acarbose versus metformine

L'acarbose permet un contrôle de la glycémie comparable à celui de la metformine^{a,b}. Il n'existe aucune donnée concernant des critères d'évaluation majeurs. L'effet sur le poids corporel est comparable^{a,b}.

- a. Méta-analyse de 2 RCT portant sur un total de 223 patients. L'acarbose a été étudiée dans une étude en simple aveugle pendant 24 semaines. Aucune différence n'a été retrouvée dans les deux groupes en ce qui concerne l'HbA_{1c}, le BMI ou poids corporel. Aucune étude ne rapporte une mortalité ou une morbidité cardio-vasculaire²⁰.
- b. RCT supplémentaire comparant des doses maximales d'acarbose à des doses submaximales de metformine. Aucune différence significative n'a été trouvée pour l'HbA_{1c} et le poids corporel. Le nombre d'hypoglycémies est "comparable" (pas de test statistique)¹⁹.

◆INSULINE

Insuline en traitement initial versus metformine

Dans l'étude UKPDS-34, des patients qui recevaient de la metformine ont été comparés à un groupe qui recevait soit de l'insuline, soit des sulfamidés²¹. Dans l'analyse statistique, les patients sous insuline ou sulfamidés étaient considérés comme un seul et même groupe. Concernant les résultats de cette étude, nous référons à la page 13.

Insuline en traitement initial versus sulfamidés hypoglycémisants

Un traitement intensif par sulfamidés et un traitement intensif par insuline ne diffèrent pas de manière significative en ce qui concerne le contrôle de la glycémie, les critères d'évaluation liés au diabète, la mortalité liée au diabète et la mortalité totale. Un traitement par insuline entraîne une prise de poids plus importante^a.

- a. Etude UKPDS-33 dans laquelle 3.867 patients ont été traités pendant 10 ans soit par sulfamidés ou par insuline, de manière intensive, soit par un régime (traitement conventionnel). Lors de la comparaison des différentes thérapies intensives, aucune différence n'a été trouvée entre le glibenclamide, le chlorpropamide, le glipizide et l'insuline en ce qui concerne les différents critères d'évaluation: HbA_{1c}, critères d'évaluation liés au diabète, mortalité totale ou mortalité liée au diabète. Comparé au traitement conventionnel, la prise de poids était de 1,7 à 2,6 kg dans le groupe sous sulfamidés et de 4 kg dans le groupe traité par insuline (pas de test statistique en ce qui concerne la comparaison entre les groupes traités de manière intensive)³⁴.

Schémas d'insuline intensifs versus schémas d'insuline moins intensifs

Une étude publiée récemment a examiné l'ajout de différents régimes d'insuline chez des patients ayant un contrôle de la glycémie insuffisant après traitement par metformine et sulfamidés. Il s'avérait que l'ajout d'une association biphasique ou d'insuline ultrarapide avant le repas entraînait un meilleur contrôle de la glycémie, comparé à l'ajout de l'insuline détémir à longue durée d'action, ceci aux dépens d'une prise de poids plus importante et d'une incidence plus élevée de l'hypoglycémie^a. Des études avec critères d'évaluation majeurs et des données concernant l'innocuité à long terme font défaut. En choisissant un schéma d'insuline, il faut toujours se demander s'il est pratiquement réalisable pour le patient.

- a. RCT ouverte incluant 708 patients diabétiques de type 2 chez lesquels le contrôle de l'hypoglycémie était insuffisant malgré des doses maximales de metformine et de sulfamidés. Les patients ont été randomisés à un traitement supplémentaire par insuline aspart biphasique (association) deux fois par jour, insuline aspart trois fois par jour avant le repas ou insuline détémir à longue durée d'action une fois (si nécessaire deux fois) par jour pendant 3 ans. La publication actuelle concerne les données de la première année. Après un an de traitement, le HbA_{1c} ne différait pas de manière significative entre le groupe qui recevait l'association (7,3 %) et le groupe qui recevait l'insuline aspart avant les repas (7,2%) (p=0,08), mais il était significativement plus élevé dans le groupe qui prenait de l'insuline à action prolongée (7,6%; p<0,001 pour les deux comparaisons).

La prise de poids était la plus importante dans le groupe qui prenait de l'insuline avant le repas (5,7 kg), mais était également significative dans le groupe qui prenait l'association (4,7 kg) et dans le groupe sous insuline à longue durée d'action (1,9 kg), ($p < 0.001$ pour toutes les comparaisons). L'incidence de l'hypoglycémie était la plus élevée dans le groupe qui recevait de l'insuline avant le repas (12,0 par patient par an), suivi du groupe qui recevait l'association (5,7 par patient par an) et du groupe sous insuline à longue durée d'action (2,3 par patient par an), ($p < 0.05$ pour toutes les comparaisons). Il n'existait aucune différence quant aux autres effets indésirables³⁶.

Analogues de l'insuline versus insuline conventionnelle

Dans les études disponibles, les analogues de l'insuline à action ultrarapide, à savoir l'insuline *lispro*, l'insuline *aspart* et l'insuline *glulisine*, ne s'avéraient pas plus efficaces que l'insuline humaine conventionnelle pour contrôler la glycémie ou pour éviter l'hypoglycémie^{a,b}.

- a. Méta-analyse de 5 RCT portant sur un total d'environ 2.000 patients diabétiques de type 2; durée des études de minimum 4 semaines. Il n'existe aucune différence significative entre l'insuline *lispro* et l'insuline *aspart* d'une part, et l'insuline humaine conventionnelle d'autre part, en ce qui concerne le HbA_{1c} et le nombre d'hypoglycémies³⁷.
- b. Méta-analyse de 2 RCT portant sur un total de 881 patients. Aucune différence n'a été retrouvée entre l'insuline *glulisine* et l'insuline humaine conventionnelle en ce qui concerne le HbA_{1c} et l'incidence d'hypoglycémie³⁸.

Les analogues de l'insuline *détémir* et *glargine* sont disponibles en Belgique. Il ressort des études disponibles réalisées chez des patients diabétiques de type 2 que les produits n'ont que peu d'avantages par rapport à l'insuline isophane (NPH)^{39,40}. Les insulines analogues à longue durée d'action, associées ou non à des antidiabétiques oraux, permettent un contrôle de la glycémie comparable à l'insuline isophane (NPH), mais la fréquence d'hypoglycémie est un peu plus faible^{a,b}. Il n'existe aucune étude avec critères d'évaluation majeurs et des données concernant l'innocuité à long terme font actuellement défaut.

- a. Méta-analyse de 2 RCT portant sur un total de 967 patients. L'insuline *détémir* a été comparée à l'insuline isophane (NPH) administrées 1 ou 2 fois par jour pendant 24 semaines. Dans une étude, l'insuline était associée à des antidiabétiques oraux, dans une autre étude l'insuline à longue durée d'action était associée à l'insuline *aspart* avant le repas. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été retrouvée entre les deux groupes d'insuline en ce qui concerne le HbA_{1c} (WDM= 0,12; IC de 95% 0,001 à 0,23) et l'incidence d'hypoglycémies graves. L'incidence d'hypoglycémie nocturne est moins élevée avec l'insuline *détémir* (RR= 0,63; IC à 95% de 0,52 à 0,76). Il n'existe pas de données testées concernant la morbidité cardio-vasculaire et les effets indésirables⁴¹.
- b. Méta-analyse de 6 RCT portant sur un total de 2.902 patients. La durée des études était de minimum 24 semaines. L'insuline *glargine* a été comparée à l'insuline isophane (NPH) à raison d'une injection avant le coucher. Il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le contrôle de l' HbA_{1c} ou la survenue d'hypoglycémie sévère. L'hypoglycémie nocturne survenait toutefois moins souvent avec l'insuline *glargine* (RR= 0,66; IC à 95% de 0,55 à 0,80). Il n'existe pas de données testées concernant la morbidité cardio-vasculaire et les effets indésirables⁴¹.

5.2.3. QUELS SONT LES TRAITEMENTS ASSOCIES QUI ONT ETE ETUDIES ET QUELLE EST LEUR EFFICACITE?

◆ ASSOCIATIONS VERSUS MONOTHERAPIE

Sulfamidés hypoglycémiant + metformine versus metformine seule

Un traitement associant sulfamidés hypoglycémiant et metformine entraîne une baisse plus importante de l' HbA_{1c} , comparé à la metformine seule^a. Il n'existe que peu de données concernant la morbidité cardio-vasculaire^b. La prise de poids est moins importante avec la metformine en monothérapie^a. Un traitement par metformine en monothérapie est associé à une incidence moins élevée d'hypoglycémie, comparé au traitement en association avec des sulfamidés^c.

- a. Méta-analyse de 11 RCT, dont 10 en double aveugle, portant sur un total de 2.139 patients. La baisse de l' HbA_{1c} était significativement plus élevée avec l'association d'un sulfamidé et de la metformine, comparé à la metformine en monothérapie (différence moyenne 1,0%; IC à 95% de 0,76 à 1,34%). En ce qui concerne le poids corporel, l'association était moins favorable. La metformine en monothérapie a entraîné une prise de poids moins élevée: différence moyenne entre les deux groupes -2,4 kg (IC à 95% de -3,6 à -1,1 kg)¹⁹.
- b. Une seule RCT portant sur 110 patients rapporte des résultats cardio-vasculaires. La morbidité cardio-vasculaire était comparable entre les deux groupes (pas de test statistique)¹⁹.

- c. Méta-analyse de 9 RCT portant sur 1.987 patients. La metformine en monothérapie s'est avérée plus efficace que le traitement en association d'un sulfamidé quant à l'apparition d'hypoglycémie: différence de risque -0,14 (IC à 95% de -0,21 à -0,07). Dans les 3 études, il n'y avait aucune différence quant à l'apparition d'hypoglycémies graves¹⁹.

Sulfamidés hypoglycémisants + metformine versus sulfamidés seuls

Un traitement associant sulfamidés et metformine entraîne une baisse plus importante de l'HbA_{1c}, qu'un sulfamidé seul^{a,b}, mais aucune différence n'est retrouvée quant aux résultats cardio-vasculaires^b. Une surmortalité significative dans le cas du traitement associé a été constatée dans l'étude UKPDS, comparé à une mono-thérapie avec sulfamidés seuls^c. La portée de cette observation n'est pas claire; un suivi par pharmacovigilance s'impose. En ce qui concerne les résultats micro-vasculaires, il n'existe aucune différence entre un traitement associé et une monothérapie^b. L'évolution du poids corporel ne diffère pas significativement selon qu'il s'agit d'un traitement associé ou d'une monothérapie^{a,b}. L'hypoglycémie apparaît moins fréquemment en cas de monothérapie par sulfamidés qu'en cas de traitement associé à la metformine^{a,b,d}.

- a. Méta-analyse de 11 RCT portant sur un total de 2.335 patients. Ces études étaient toutes de durée plutôt courte; l'étude UKPDS-28 n'a pas été incluse dans cette méta-analyse. La baisse d'HbA_{1c} était significativement plus importante avec l'association d'un sulfamidé et de la metformine, comparé à un sulfamidé en monothérapie (différence moyenne 1,0%; IC à 95% de 0,67 à 1,34%). Dix études ont rapporté des données concernant le poids corporel. En réunissant les résultats, une différence non significative de 0,05 kg (IC à 95% de -0,5 à 0,6 kg) a été trouvée entre les deux groupes. Huit RCT portant sur un total de 1.948 patients rapportent des données concernant l'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie est significativement moins élevé lors de traitement en monothérapie: différence de risque -0,11 (IC à 95% de -0,14 à -0,07). Aucune différence quant à des hypoglycémies majeures n'a été trouvée dans deux RCT¹⁹.
- b. Etude UKPDS-28: RCT ouverte portant sur 591 patients suivis pendant 3 ans. Les patients chez lesquels le contrôle de la glycémie était suboptimal malgré un traitement par doses maximales de glibenclamide ou de chlorpropamide (glycémie à jeun élevée, mais sans symptômes hyperglycémiques), sont randomisés à un traitement ultérieur par glibenclamide seul ou à un traitement en association par glibenclamide plus metformine. Après 3 ans, l'augmentation de l'HbA_{1c} était significativement moins importante dans le groupe qui recevait un traitement en association, comparé à un sulfamidé seul (0,13 vs 0,5%; p=0,03). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le poids corporel. Dans l'étude UKPDS-28, l'incidence d'hypoglycémie s'est avérée moins élevée en monothérapie, mais cette différence n'est pas significative (2,5 vs 4,5 %). Il n'existait pas non plus de différence significative en ce qui concerne l'hypoglycémie majeure⁴². Dans l'étude UKPDS-34, avec un suivi des patients pendant 6.6 ans, il ne semblait pas y avoir de différences significatives quant à l'infarctus du myocarde non fatal, l'insuffisance coronarienne et des AVC non fatals. Il n'y avait pas de différences non plus pour ce qui est de l'insuffisance artérielle périphérique, les affections microvasculaires (rétino- et néphropathie) et l'insuffisance cardiaque^{19,21}.
- c. Etude UKPDS-34. Dans cette RCT, 537 patients obèses et non obèses ayant un contrôle de la glycémie insuffisant malgré des doses maximales de sulfamidés, ont été randomisés à une monothérapie ultérieure par sulfamidés ou une association de sulfamidés et de metformine. La durée de l'étude était de 6.6 ans. Une surmortalité totale et une surmortalité liée au diabète ont été clairement constatées dans le groupe traité par l'association (RR de décès =1,6 (IC à 95% de 1,02 à 2,52)^{19,21}.
- d. Il ressort de l'étude UKPDS-34 qu'un décès suite à l'hypoglycémie n'est survenu dans aucun des deux groupes après 6.6 ans^{19,21}.

Répaglinide + metformine versus metformine seule

Comparé à la metformine seule, un traitement associant de la répaglinide avec de la metformine entraîne une baisse plus importante de l'HbA_{1c}, aux dépens toutefois d'une prise du poids corporel et d'un risque accru d'hypoglycémie^a.

- a. Deux RCT portant sur un total de 142 patients. La durée des études était de 16 semaines. Le répaglinide a été comparé au répaglinide associé à la metformine. La baisse de l'HbA_{1c} était toujours significativement plus importante dans les groupes traités par l'association, comparé à la metformine. Le poids corporel a augmenté de manière significative dans le groupe traité par l'association, comparé à la monothérapie. Aucune donnée n'a été mentionnée concernant l'hypoglycémie grave^{1,32}.

Glitazones + metformine versus metformine seule

Un traitement associant la rosiglitazone à la metformine entraîne une baisse plus importante de l'HbA_{1c} que la metformine seule^a. Les données limitées concernant la morbidité cardio-vasculaire ne montrent pas de différence^b. Le traitement associé est accompagné d'une prise de poids plus importante^c. Il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne l'apparition d'hypoglycémie^d. De l'oedème apparaît plus fréquemment lors de traitements associés de metformine et de glitazone, qu'avec la metformine seule^e.

- a. *Meta-analyse de 4 RCT portant sur un total de 1.423 patients. La baisse de l'HbA_{1c} était significativement plus importante avec l'association de rosiglitazone et de metformine, comparé à la metformine en monothérapie (différence moyenne 0,62%; IC à 95% de 0,23 à 1%)¹⁹.*
- b. *Il ressort de 3 RCT portant sur 1.821 patients que la morbidité cardio-vasculaire était comparable entre les deux groupes. Aucune étude rapporte un test statistique¹⁹.*
- c. *RCT portant sur 339 patients. Le poids a diminué de 1,2 kg dans le groupe traité par metformine, et a augmenté de 0,7 à 1,9 kg dans le groupe traité par l'association, en fonction de la dose¹⁹.*
- d. *Dans 3 RCT de courte durée portant sur une total de 1.557 patients, aucune différence significative n'a été retrouvée quant à l'incidence d'hypoglycémie. De l'hypoglycémie grave n'a pas été mentionnée¹⁹.*
- e. *Trois RCT portant sur un total de 1.439 patients. L'incidence d'oedème était plus importante dans les groupes traités par l'association: différence de risque -2 à -5,21 % en faveur d'une monothérapie par metformine¹⁹.*

Sulfamidés hypoglycémiant + glitazones versus sulfamidés seuls

Un traitement associant des sulfamidés à la rosiglitazone entraîne une baisse plus importante de l'HbA_{1c} qu'un sulfamidé seul^{a,b}. Il n'existe aucune donnée concernant la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires. La prise d'un sulfamidé en monothérapie entraîne une prise de poids moins importante qu'un traitement associé à la rosiglitazone^c. Le risque d'hypoglycémie est moins important en cas de monothérapie^d. De l'oedème apparaît moins fréquemment en cas de monothérapie^e.

- a. *Méta-analyse de 4 RCT portant sur un total de 1.061 patients. La baisse de l'HbA_{1c} était significativement plus importante avec l'association d'un sulfamidé avec la rosiglitazone, comparé à un sulfamidé en monothérapie (différence moyenne 1,0%; IC à 95% de 0,69 à 1,3%)¹⁹.*
- b. *RCT en double aveugle réalisée chez 227 personnes âgées (âge moyen de 68 ans) atteints de diabète de type 2, parue après la date de recherche de la méta-analyse précitée. Le glipizide plus placebo a été comparé au glipizide plus rosiglitazone. Les deux traitements ont été titrés pour un contrôle glycémique optimal. Après 24 mois de traitement, l'HbA_{1c} était significativement moins élevée dans le groupe traité par l'association de glipizide plus rosiglitazone. En raison du taux d'abandons élevé et de la population très sélectionnée, il est difficile de généraliser ces résultats à la population diabétique générale⁴³.*
- c. *Une seule RCT, portant sur 471 patients, a rapporté des données statistiquement testées en ce qui concerne le poids corporel: l'association s'est avérée moins favorable. Un sulfamidé en monothérapie a entraîné une prise du poids corporel moindre: différence entre les deux groupes -3,4 kg (p= 0,0001)¹⁹.*
- d. *Méta-analyse de 3 RCT portant sur un total de 1.028 patients. L'hypoglycémie survenait significativement moins fréquemment avec un sulfamidé en monothérapie que lorsqu'il était associé à la rosiglitazone: différence de risque -0,08 (IC à 95% de -0,15 à -0,0009)¹⁹.*
- e. *Trois RCT portant sur un total de 1.028 patients. L'incidence d'oedème était moins élevée avec les sulfamidés en monothérapie, comparé à un traitement associant un sulfamidé à une glitazone: différence de risque -14 à -6,6%, en faveur de la monothérapie¹⁹.*

Traitement hypoglycémiant existant + pioglitazone versus poursuite du traitement existant

La PROactive Study est la plus grande étude randomisée traitant de l'efficacité de la pioglitazone sur les critères d'évaluation cliniques chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant une affection macro-vasculaire connue^a. Les résultats de cette étude, à partir de laquelle les auteurs ont conclu, sur base du critère d'évaluation secondaire significatif, que la pioglitazone a un effet protecteur cardio-vasculaire, sont tout au plus indicatifs en raison du manque de signification du critère d'évaluation primaire²⁴.

- a. *RCT en double aveugle portant sur 5.238 patients atteints de diabète de type 2 et présentant une affection macrovasculaire connue; durée moyenne de l'étude 3 ans; 96 % des patients étaient déjà traités par un/plusieurs antidiabétiques oraux, par de l'insuline ou par une association des deux. L'ajout de pioglitazone au traitement a été comparé à l'ajout de placebo. Pour le critère d'évaluation composé primaire (mortalité totale, infarctus du myocarde non fatal, AVC, syndrome coronarien aigu, nécessité de prévention artérielle et amputation au-dessus des chevilles), aucune différence significative n'a été mesurée entre les deux groupes. Pour le critère d'évaluation composé secondaire (mortalité totale,*

infarctus du myocarde non fatal et ACV), l'ajout de pioglitazone s'est avéré supérieur (RR= 0,84; IC à 95% de 0,72 à 0,98). De l'insuffisance cardiaque et de l'oedème apparaissent plus fréquemment dans le groupe traité par pioglitazone²³.

Sulfamidés hypoglycémiant + glitazone versus glitazone seule

Il a été prouvé de manière limitée que l'ajout d'un sulfamidé à un traitement par rosiglitazone permet un meilleur contrôle de la glycémie. Il n'existe que peu d'informations concernant les effets indésirables^a.

- a. *Petite RCT portant sur 39 patients. L'HbA_{1c} était significativement moins élevée (0,9%) dans le groupe traité par l'association, comparé à la rosiglitazone en monothérapie. Dans le groupe traité par l'association rosiglitazone plus glimépiride, 1 cas d'hypoglycémie est apparu, mais pas dans le groupe traité par monothérapie (pas de test statistique)¹⁹.*

◆COMPARAISON DE DIFFERENTES ASSOCIATIONS

Glitazones + metformine versus sulfamidés hypoglycémiant + metformine

Les résultats des études comparant l'association de la rosiglitazone et de la metformine à l'association d'un sulfamidé à la metformine ne sont pas univoques en ce qui concerne l'efficacité du contrôle de la glycémie^a. La prise de poids est moins importante en cas de traitement associé à la rosiglitazone qu'en cas de traitement associé à un sulfamidé^b. Il n'existe que peu de données concernant l'apparition d'hypoglycémie^c.

- a. *Deux RCT en double aveugle portant sur un total de 399 patients. L'association rosiglitazone plus metformine a été comparée soit au glimépiride soit au glibenclamide, associés à la metformine dans les deux cas. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux branches de l'étude sur le glimépiride. Un avantage significatif de l'association glibenclamide plus metformine a été constaté par rapport à l'association rosiglitazone plus metformine: baisse de 0.04% de l'HbA_{1c} (p<0.001)¹⁹.*
- b. *Dans les deux RCT décrites ci-dessus, il s'est avéré que l'association rosiglitazone plus metformine entraînait une prise de poids moins importante que l'association d'un sulfamidé avec la metformine (différence moyenne 1,5 kg)¹⁹.*
- c. *Une RCT seulement, portant sur 304 patients, mentionne des données concernant l'hypoglycémie. Le taux d'abandon en raison de l'hypoglycémie était de 4 % avec l'association de glibenclamide, et de 3 % avec l'association de rosiglitazone (pas de test statistique). Aucun cas d'hypoglycémie grave n'est survenu¹⁹.*

Repaglinide plus insuline versus metformine plus insuline

Dans un nombre limité d'études, l'association de repaglinide et d'insuline semble moins efficace que l'association de metformine et d'insuline en ce qui concerne le contrôle de la glycémie, et elle entraîne une prise de poids plus importante^a.

- a. *RCT ouverte portant sur 80 patients. L'association repaglinide plus insuline isophane est comparée à l'association metformine plus insuline isophane pendant 13 semaines. Dans le groupe traité par l'association de metformine, l'HbA_{1c} a baissé de 0,4 %; dans le groupe traité par l'association repaglinide plus insuline, l'HbA_{1c} a augmenté de 0,4 % (p=0,002 pour la différence entre les groupes). Le poids corporel a augmenté dans les deux groupes, mais était significativement plus élevé chez les patients traités par l'association de repaglinide: une prise additionnelle de 1.8 kg (IC à 95% de 0,7 à 2,9). Aucun cas d'hypoglycémie grave n'est survenu³².*

Associations avec l'insuline

En pratique, l'insuline n'est généralement instaurée qu'après échec du traitement peroral. La place exacte de l'insuline dans la prise en charge du diabète de type 2 n'a fait l'objet que de quelques études. La Revue Prescrire⁴⁴ et une méta-analyse du groupe Cochrane⁴⁵ ont tenté, sur base des quelques études disponibles, de formuler des directives à ce propos. Nous nous limitons ici à traiter des études concernant les traitements associant antidiabétiques oraux et insuline. Dans chacun de ces cas, on passe à un traitement par insuline, seule ou en association, après échec du traitement par antidiabétiques oraux. Les critères d'évaluation étudiés sont le contrôle de la glycémie, l'évolution du poids corporel et la survenue d'hypoglycémie. Il n'existe pas d'études avec des critères d'évaluation majeurs.

En cas d'échec d'un traitement par voie orale, y a-t-il un bénéfice à ajouter de l'insuline, ou est-il préférable d'ajouter un autre antidiabétique oral?

- En cas d'échec d'un antidiabétique oral en monothérapie, l'ajout de l'insuline n'apporte pas plus de bénéfice sur l'HbA_{1c} que l'ajout d'un second produit oral.
- En cas d'échec d'une bithérapie associant deux antidiabétiques oraux, il est préférable d'ajouter de l'insuline à ce traitement, plutôt que d'y ajouter un traitement par acarbose, étant donné que l'effet de l'acarbose est moins prononcé que celui de l'insuline⁴⁴. Comparé à l'insuline, un contrôle comparable de la glycémie est atteint avec les glitazones, mais ces dernières peuvent causer des effets indésirables graves^{44,46}.

Lorsqu'un traitement par insuline est instauré suite à l'échec d'un traitement par voie orale, est-il encore utile de poursuivre le traitement par voie orale?

Après l'ajout d'insuline NPH 1 fois par jour, la poursuite d'un traitement oral par metformine ou par sulfamidé reste utile. Un traitement par association d'insuline et d'antidiabétiques oraux entraîne un meilleur contrôle de la glycémie et nécessite moins d'insuline, comparé à un traitement par insuline seule. Un traitement combiné n'entraîne pas une incidence plus élevée d'hyperglycémie⁴⁵.

Obtient-on un meilleur contrôle de la glycémie en administrant l'insuline plusieurs fois par jour au lieu d'une seule? L'association d'un antidiabétique oral et d'insuline en 1 administration le soir est aussi efficace que l'insuline en plusieurs administrations, tandis que l'association d'un antidiabétique oral et d'insuline en 1 administration le matin s'est avérée moins efficace que l'insuline en plusieurs injections. La méta-analyse du groupe Cochrane recommande une association d'insuline NPH le soir et de metformine, la prise de poids étant ainsi moins importante.

6. Contrôle strict versus contrôle moins strict de la glycémie

Un des essais essentiels des études UKPDS (voir p. 40) a comparé l'efficacité de divers traitements intensifs à une approche conventionnelle reposant au départ uniquement sur des mesures diététiques. En cas de traitement intensif, l'HbA_{1c} était de 7% après 10 ans, par rapport à 7,9% avec le traitement conventionnel. Par rapport au traitement conventionnel, le risque de n'importe quelle complication liée au diabète (mort subite, décès par hypo- ou hyperglycémie, infarctus du myocarde fatal ou non fatal, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, ...) est passé de 46,0 à 40,9 pour 1.000 patients par an; 196 patients doivent être traités pendant un an pour prévenir 1 complication. Le plus grand bénéfice a été obtenu pour les critères d'évaluation micro-vasculaires (rétinopathie nécessitant une photocoagulation, hémorragie intravitréenne, insuffisance rénale fatale ou non fatale); ce risque est passé de 11,4 à 8,6 pour 1.000 patients par an (p=0,0099). Le nombre d'infarctus du myocarde est passé de 17,4 à 14,7 pour 1.000 (p=0,052). Le risque d'AVC, d'amputations ou de décès consécutif à une insuffisance vasculaire périphérique n'a pas diminué de façon significative. Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe sous traitement conventionnel et le groupe sous traitement intensif, en ce qui concerne la mortalité liée au diabète (respectivement 11,5 versus 10,4 pour 1.000 par an) et la mortalité totale (18,9 versus 17,9 pour 1.000 par an). Il n'y a pas eu non plus de différence d'efficacité entre les différents sulfamidés hypoglycémiantes entre eux ou avec l'insuline.

Dans un sous-groupe de patients obèses (n=1.704) un traitement intensif par la metformine, l'insuline ou un sulfamidé hypoglycémiant a été comparé à un traitement conventionnel comportant seulement un régime. Une réduction de la mortalité totale, de la mortalité liée au diabète et des critères d'évaluation liés au diabète a été observée uniquement dans le groupe sous traitement intensif par la metformine. Dans l'analyse d'un sous-groupe de patients (n=537) traités par l'association d'un sulfamidé hypoglycémiant et de metformine, cet effet favorable n'a pas été confirmé, la mortalité liée au diabète étant plus élevée dans le groupe traité par l'association que dans le groupe traité uniquement par un sulfamidé hypoglycémiant. D'après l'étude UKPDS, le bénéfice d'un traitement intensif du diabète en ce qui concerne la prévention des complications macro-vasculaires semble limité. Ceci est probablement dû au fait que cette population avait un taux d'HbA_{1c} modérément élevé (7,9%) et qu'elle n'a pu dès lors atteindre qu'une baisse limitée de celle-ci (vers 7,0%). Il est plausible qu'un contrôle encore plus intensif de la glycémie aurait pu entraîner un plus grand bénéfice^{3,47,48,49}. Des revues systématiques et des essais cliniques ont comparé l'efficacité d'un contrôle intensif de la glycémie par l'insuline à celle d'un traitement conventionnel (par l'insuline ou non). Les

résultats confirment les données des études UKPDS, à savoir qu'un contrôle strict de la glycémie est associé à un risque moindre d'apparition et de progression des complications micro-vasculaires. En ce qui concerne la prévention des complications macro-vasculaires, les résultats sont moins univoques. Certaines études montrent une réduction (non statistiquement significative) du nombre de complications macro-vasculaires, tandis que d'autres études ne montrent pas de différence^{1,50,51}.

7. Médicaments agissant sur le système incrétine

Des médicaments hypoglycémisants agissant sur le système incrétine offrent une alternative thérapeutique aux médicaments existants pour le diabète de type 2. Les incrétones sont des hormones intestinales qui se libèrent au niveau de la paroi intestinale après la prise de nourriture. Elles stimulent la production d'insuline en fonction du taux de glycémie. En outre, elles peuvent avoir une influence sur l'appétit et la production de glucagon. Parmi les plus importantes, on compte l'hormone GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) et GLP-1 (glucagonlike peptide-1). Les incrétones sont rapidement désactivées par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

L'effet incrétine semble affaibli chez des patients atteints de diabète de type 2, et l'influence sur ce mécanisme offre des options thérapeutiques dans le traitement du diabète de type 2. Il est possible d'intervenir sur ce mécanisme de deux manières.

D'une part, il y a les *incrétinomimétiques*, les agonistes des récepteurs GLP-1, tels que l'exénatide et le liraglutide. D'autre part, il y a les inhibiteurs de la DPP-4 qui, par inhibition de la DPP-4, font en sorte que l'inactivation des incrétones soit ralentie^{82,83}.

7.1. Incrétinomimétiques

L'*exénatide* est le premier représentant des "incrétinomimétiques". Il est utilisé en injection sous-cutanée dans le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine et/ou un sulfamidé hypoglycémiant; la dose d'exénatide ne doit pas être adaptée en fonction de la glycémie⁸⁴.

Le *liraglutide*, également un incrétinomimétique, n'est pas disponible actuellement⁸⁴. Les études concernant ce produit sont limitées⁸².

Etudes contrôlées par placebo

Il ressort d'études contrôlées par placebo que l'ajout d'exénatide à un traitement par antidiabétiques oraux entraîne une diminution supplémentaire de l'HbA_{1c} d'environ 1%. Un traitement par exénatide entraîne une diminution de 1,5-2,5 kg du poids corporel^{a,b,c,d}. Les effets indésirables les plus importants sont de nature gastro-intestinale^d. Des nausées sont particulièrement fréquentes. Les effets de l'exénatide à long terme, en particulier sur les complications micro- et macrovasculaires du diabète, ainsi que l'innocuité à long terme ne sont pas connus, ce qui limite actuellement sa place dans la prise en charge du diabète de type 2⁸⁴.

- a. RCT contrôlée par placebo incluant 336 patients atteints de diabète de type 2 qui n'avaient pas obtenu un contrôle suffisant de la glycémie malgré des doses maximales de metformine. Les patients ont été randomisés à un traitement supplémentaire par exénatide 5 ou 10 µg deux fois par jour, ou un placebo pendant 30 semaines. A la fin de l'étude, un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe exénatide a atteint une valeur HbA_{1c} ≤ 7%, comparé au placebo (40% vs 11%; p<0.01). L'ajout d'exénatide (les deux doses) au traitement existant a entraîné une perte de poids significative (-2,5 kg)^{86,87}.
- b. RCT contrôlée par placebo incluant 377 patients atteints de diabète de type 2 qui n'avaient pas obtenu un contrôle suffisant de la glycémie malgré des doses maximales de sulfamidés. Les patients ont été randomisés à un traitement supplémentaire par exénatide 5 ou 10 µg deux fois par jour, ou un placebo pendant 30 semaines. A la fin de l'étude, un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe exénatide a atteint une valeur HbA_{1c} ≤ 7%, comparé au placebo: 34% vs 8%; p<0.0001. L'ajout d'exénatide à raison de 10 µg deux fois par jour au traitement existant, a entraîné une perte de poids significative (-1,6 kg)^{86,87}.
- c. RCT contrôlée par placebo incluant 733 patients atteints de diabète de type 2 qui n'avaient pas obtenu un contrôle suffisant de la glycémie malgré un traitement associant des doses maximales de metformine à des sulfamidés hypoglycémisants. Les patients ont été randomisés à un traitement supplémentaire par exénatide 5 ou 10 µg deux fois par jour, ou un placebo pendant 30 semaines. A la fin de l'étude, un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe exénatide a atteint une valeur HbA_{1c} ≤

7%, comparé au placebo: 30% vs 7%; $p < 0.0001$. L'ajout d'exénatide (les deux doses) au traitement existant a entraîné une perte de poids significative (-1,6 kg)^{86,87}.

- d. RCT récente contrôlée par placebo incluant 233 patients atteints de diabète de type 2 qui n'avaient pas obtenu un contrôle suffisant de la glycémie malgré des doses maximales de glitazones, avec ou sans metformine. Les patients ont été randomisés à un traitement supplémentaire par exénatide 10 µg deux fois par jour, ou un placebo pendant 16 semaines. Comparé au placebo, l'HbA_{1c} (différence absolue -0,98%; 95% IC -1,21 à -0,74) et le poids corporel (-1,51 kg; 95% IC -2,15 à -0,88) étaient significativement moins élevés. Le nombre d'abandons était significativement plus élevé dans le groupe exénatide, surtout en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux⁸⁸.

Etudes comparatives

L'effet de l'exénatide sur le contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 est comparable à celui des analogues de l'insuline. L'ajout d'exénatide à un traitement par antidiabétiques oraux entraîne, contrairement à l'ajout d'insuline, une perte de poids. Des effets indésirables gastro-intestinaux surviennent beaucoup plus fréquemment en cas de traitement par l'exénatide^{a,b}.

- a. RCT ouverte incluant 551 patients qui, malgré un traitement maximal par sulfamidés et metformine, n'avaient pas obtenu un contrôle suffisant de la glycémie. L'exénatide 2 x 10 µg/j a été comparé à l'insuline glargine titrée, 1 x par jour. Lors de la mesure des résultats après 26 semaines de traitement, le contrôle glycémique ne semblait pas différer d'un groupe à l'autre. Le traitement par exénatide s'accompagnait d'une diminution du poids (-2,3 kg avec l'exénatide versus + 1,8 kg avec l'insuline glargine) et d'une incidence plus élevée d'effets indésirables gastro-intestinaux, comparé à l'insuline glargine⁸⁹.
- b. RCT ouverte incluant 501 patients qui, malgré un traitement maximal par sulfamidés et metformine, n'avaient pas obtenu un contrôle suffisant de la glycémie. L'exénatide 2 x 10 µg/j a été comparé à l'insuline aspart titrée, 2 x par jour. Lors de la mesure des résultats après 52 semaines de traitement, le contrôle glycémique ne semblait pas différer d'un groupe à l'autre. Le traitement par exénatide s'accompagnait d'une diminution significative du poids⁸⁷.

7.2. Inhibiteurs de la DPP-4

La *sitagliptine* et la *vildagliptine* appartiennent à la famille des inhibiteurs de la DPP-4. Les produits sont administrés par voie orale et sont enregistrés pour le traitement du diabète de type 2 en association avec d'autres antidiabétiques oraux, lorsque ceux-ci ne permettent pas d'obtenir un contrôle suffisant de la glycémie. La vildagliptine est enregistrée comme adjuvant à la metformine, aux sulfamidés ou aux glitazones. La sitagliptine n'est enregistrée que comme adjuvant à la metformine ou à une glitazone.

Dans les études contrôlées par placebo, un traitement par sitagliptine ou vildagliptine semble entraîner une diminution de l'HbA_{1c} d'environ 1%, et ceci sans prise de poids importante et sans augmentation du risque d'hypoglycémie^{a,b,c}. Il ressort d'études comparatives limitées que le contrôle de la glycémie obtenu par la sitagliptine est comparable à celui obtenu par le glipizide^d, et ceci sans prise importante du poids corporel. Des résultats comparables ont également été retrouvés dans l'étude comparative entre la vildagliptine et la rosiglitazone^e. Il n'existe aucune donnée concernant l'innocuité de la sitagliptine et de la vildagliptine à long terme. Vu le manque de critères d'évaluation majeurs, il reste à savoir si l'action hypoglycémisante de ces produits se traduira par une diminution de la morbidité et de la mortalité vasculaires.

- a. Méta-analyse de 7 RCT portant sur un total de 4.190 patients. Quatre RCT ont comparé la sitagliptine en monothérapie versus placebo. Trois RCT ont étudié la sitagliptine pour l'indication enregistrée, c.-à-d. en association avec la metformine et la pioglitazone. Durée des études: 12 à 52 semaines. Comparé au placebo, un traitement par sitagliptine semblait entraîner une diminution significative de l'HbA_{1c} (diminution absolue 0,74%; 95% IC 0,63 à 0,84). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le traitement par la sitagliptine et le placebo pour ce qui est de l'incidence d'hypoglycémie. Dans les groupes sitagliptine, le poids corporel était d'un demi kg plus élevé, comparé au placebo⁹².
- b. RCT parue après la date de recherche de la méta-analyse précitée, portant sur 714 patients n'ayant pas obtenu un contrôle suffisant de la glycémie, malgré un régime et de l'exercice physique. La sitagliptine 100 ou 200 mg/j a été comparée au placebo. Après 24 semaines de traitement, l'HbA_{1c} était significativement moins élevée que dans les groupes sitagliptine (0,79 à 0,94%, en fonction de la dose). Il n'existe aucune donnée concernant l'évolution du poids corporel ou l'incidence d'hypoglycémie⁹⁰.
- c. Méta-analyse de 9 RCT portant sur un total de 1.786 patients. Durée de l'étude: 12 à 52 semaines. Comparé au placebo, un traitement par vildagliptine a entraîné une diminution significative de l'HbA_{1c} (diminution absolue 0,73%; 95% IC 0,52 à 0,94). Il n'existe aucune différence significative quant à

l'incidence de l'hypoglycémie. Dans les groupes sildagliptine, le poids corporel était d'environ un demi kg plus élevé, comparé au placebo⁸².

- d. *RCT incluant 1.172 patients n'ayant pas obtenu un contrôle suffisant de la glycémie malgré un traitement par metformine. Les patients ont été randomisés à un traitement supplémentaire par sitagliptine de 100 mg/j ou par glipizide jusqu'à 10 mg deux fois par jour. Après 52 semaines de traitement, la sitagliptine ne semblait pas inférieure au glipizide en ce qui concerne l'HbA_{1c}. La sitagliptine a entraîné une perte de poids (-1.5 kg); le glipizide a entraîné une augmentation du poids corporel (+1.1 kg) (p<0.001). L'incidence de l'hypoglycémie était plus faible avec la sitagliptine, comparé au sulfamidé. Le pourcentage d'abandons était élevé et la dose en glipizide souvent submaximale^{91,92}.*
- e. *RCT incluant 786 patients traités par vildagliptine ou rosiglitazone en monothérapie. Après 24 semaines de traitement, aucune différence n'a été retrouvée dans les deux groupes en ce qui concerne l'HbA_{1c}. Dans le groupe rosiglitazone, le poids corporel a augmenté de 1,6 kg; dans le groupe vildagliptine, le poids corporel a légèrement baissé (-0,3 kg): une différence significative entre les deux groupes⁹³.*

8. Prévention des affections cardio-vasculaires et rénales chez des patients diabétiques de type 2

Il ressort d'études cliniques qu'un contrôle intensif de la glycémie n'a qu'un effet limité dans la prévention des affections cardio-vasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2. Outre le contrôle de la glycémie, les mesures suivantes sont tout aussi importantes.

8.1. Modifications du style de vie

L'arrêt du tabagisme est important étant donné que le risque d'accidents cardio-vasculaires est deux fois plus élevé chez les fumeurs diabétiques⁵². Les patients doivent aussi être incités à avoir une *activité physique* suffisante, étant donné que les études cliniques ont démontré clairement une relation entre la diminution du risque d'affection cardio-vasculaire et l'activité physique.

Une *alimentation* à base d'acides gras insaturés (surtout mono-insaturés), de céréales, de légumes et de fruits est conseillée. Il est préférable de limiter la consommation d'hydrates de carbone raffinés. Il a été prouvé que *la perte de poids* a un effet bénéfique sur le contrôle de la glycémie chez les diabétiques obèses. Dans une revue systématique, l'effet de médicaments dans la prise en charge de l'obésité a été étudié chez les patients diabétiques. Un traitement par fluoxétine, orlistat ou sibutramine entraîne une légère baisse de poids et une baisse limitée de l'HbA_{1c}^a. Une baisse de l'HbA_{1c} a été également démontrée avec le rimonabant^b. L'innocuité et les effets à long terme de ces médicaments ne sont pas encore clairement établis⁵⁵.

- a. *Méta-analyse de 14 RCT portant sur un total de 2.231 patients; durée des études de 26 à 52 semaines. Un traitement par fluoxétine, orlistat ou sibutramine entraîne une diminution limitée de l'HbA_{1c} (0,4 à 1,8 % en fonction du produit utilisé)⁵³.*
- b. *RCT en double aveugle portant sur 1.047 patients diabétiques de type 2 avec surcharge pondérale ou obésité, traités par metformine ou un sulfamidé hypoglycémiant. Les patients étaient conseillés sur un régime et des exercices physiques, et ont été randomisés à un traitement complémentaire par rimonabant 5 ou 20 mg/j et un placebo. L'HbA_{1c} était moins élevée après un an de traitement dans le groupe traité par rimonabant, comparé au placebo (-0,2% et -0,7%, en fonction de la dose)⁵⁴.*

8.2. Traitement antihypertenseur

L'hypertension survient 1,5 à 3 fois plus souvent dans la population atteinte de diabète de type 2, comparé au groupe d'âge comparable sans diabète. Une hypertension non traitée est associée à une incidence élevée d'accidents cardio-vasculaires et d'affections micro-vasculaires. L'incidence augmente en présence de facteurs de risque supplémentaires tels une néphropathie diabétique⁵⁶. En choisissant un antihypertenseur, il faut tenir compte surtout de l'effet protecteur cardio-vasculaire, mais l'effet néphroprotecteur est également important.

8.2.1. QUELLE EST L'EFFICACITE D'UN TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR SUR LES CRITERES D'EVALUATION CARDIO-VASCULAIRES?

Quelle est l'efficacité d'un traitement antihypertenseur, comparé au placebo?

Seuls les IECA, les diurétiques et les sartanes ont fait l'objet d'études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 sans comorbidité. Les IECA, à condition que la dose soit suffisamment élevée^a, et les diurétiques^b sont efficaces dans la prévention d'accidents cardio-vasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2, comparé au placebo. Aucun effet protecteur cardio-vasculaire n'a pu être démontré avec les sartans chez les patients atteints de diabète de type 2^c. Dans une population spécifique de patients diabétiques avec insuffisance cardiaque, les β -bloquants semblent entraîner une diminution de la mortalité^d. Il n'existe aucune étude contrôlée par placebo concernant les antagonistes du calcium⁵⁶ ou les α -bloquants⁵⁶. L'association d'un IECA et d'un diurétique entraîne une diminution de la mortalité cardio-vasculaire, comparé au placebo^e.

- a. RCT portant sur 3.577 patients diabétiques (dont 98 % de type 2). Le ramipril à 10 mg/j pendant 4.5 ans a été comparé au placebo. Le nombre de critères d'évaluation cardio-vasculaires avait significativement diminué dans le groupe traité par ramipril (RR = 0,75; IC à 95% de 0,64 à 0,88). Les IECA entraînent plus souvent de la toux et de l'angio-oedème⁵⁶.

RCT portant sur 4.192 patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie précoce. Le ramipril à dose très faible (1.25 mg/j) a été comparé au placebo pendant 4 ans. Le ramipril à dose très faible ne s'est pas avéré efficace dans la prévention de l'affection rénale terminale, de la mortalité, de l'AVC, de l'insuffisance cardiaque ou de l'IMA^{57,63}.

Méta-analyse de 21 RCT portant sur un total de 7.295 patients diabétiques, hypertendus ou non. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les IECA et le placebo en ce qui concerne la mortalité totale (RR= 0,91; IC à 95% de 0,71 à 1,17). Cette analyse était dominée par deux grandes études, à savoir les études HOPE et DIABHYCAR décrites ci-dessus. Une analyse séparée a été réalisée sur base de la dose examinée de l'IECA. Les RCT qui ont étudié la moitié ou moins de la dose maximale supportée (telle l'étude DIABHYCAR dans laquelle le ramipril était très faiblement dosé) ont fait l'objet d'une analyse de sous-groupe et ont été rassemblées séparément (4 RCT portant sur un total de 5.261 patients). Aucun effet significatif sur la mortalité n'a été trouvé avec de faibles doses d'IECA (RR= 1,18; IC à 95% de 0,41 à 3,44). En rassemblant les études avec dose maximale supportée (5 RCT portant sur un total de 2.034 patients), un effet protecteur des IECA a toutefois été retrouvé (RR= 0,78; IC à 95% de 0,61 à 0,98)⁵⁸.

Méta-analyse de 6 RCT portant sur un total de 2.398 patients (type non spécifié) et dysfonction ventriculaire gauche. La durée des études et la tension artérielle n'ont pas été rapportées. Les IECA ont semblé entraîner une diminution de la mortalité de signification marginale (RR= 0,84; IC à 95% de 0,70 à 1,00)⁵².

- b. Analyse de sous-groupe prédéfinie d'une RCT: 583 patients diabétiques de type 2 présentant une hypertension systolique isolée (moyenne de 170/77 mm Hg). Durée de l'étude: 5 ans. Les patients dans les deux groupes recevaient déjà les soins habituels (type d'antihypertenseur non spécifié) et ont été de plus randomisés à la chlortalidone et au placebo. L'ajout d'un diurétique diminue significativement le risque d'accidents cardio-vasculaires (RR=0,66; IC à 95% de 0,46 à 0,94)⁵⁶.

RCT portant sur 4.736 patients présentant une hypertension systolique isolée, dont 799 atteints de diabète de type 2 au début de l'étude et 427 personnes ayant développé un diabète au cours de l'étude. Age moyen de 72 ans. Durée de l'étude 14,3 ans. Intervention: soins par paliers (chlortalidone 12,5 à 25 mg) versus placebo, si nécessaire complété par de l'aténolol. Les soins par paliers (à base d'un diurétique) entraînaient dans la population totale étudiée une mortalité totale moins élevée, mais pas une mortalité cardio-vasculaire moins élevée. Par contre, chez les personnes diabétiques (diabète au début de l'étude ou développé au cours de l'étude), le traitement à base d'un diurétique entraîne une mortalité totale moins élevée (44% versus 52%; hazard ratio= 0,8; IC à 95 % de 0,7 à 0,95) ainsi qu'une mortalité cardio-vasculaire moins élevée (20% versus 29%; hazard ratio= 0,7; IC à 95% de 0,5 à 0,8)⁵⁹.

- c. RCT portant sur 590 patients diabétiques de type 2, présentant de l'hypertension et une microalbuminurie. L'irbesartan a été comparé au placebo pendant 2 ans. Le critère d'évaluation primaire de cette étude était l'apparition de néphropathie diabétique manifeste, mais des critères d'évaluation secondaires ont également été rapportés. Aucune différence n'a été trouvée entre l'irbesartan et le placebo en ce qui concerne les accidents cardio-vasculaires non fatals. Des effets indésirables graves sont survenus significativement plus fréquemment dans le groupe traité par irbesartan⁵².

Méta-analyse de 5 RCT portant sur un total de 3.409 patients diabétiques, hypertendus ou non. Les sartans ont été comparés au placebo. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité totale (RR = 0,99; IC à 95 % de 0,85 à 1,17) 58.

- d. Méta-analyse de 6 RCT portant sur un total de 3.230 patients diabétiques (type non spécifié) atteints d'une affection cardiaque congestive. Des β -bloquants ont été comparés au placebo. La durée des études n'a pas été rapportée. Le traitement par β -bloquants était associé à une diminution significative de la mortalité (RR= 0,84; IC à 95% de 0,73 à 0,96). Des critères d'évaluation cardio-vasculaires n'ont pas été rapportés.⁵².
- e. Analyse de sous-groupe d'une RCT: 761 patients atteints de diabète de type 1 ou 2, hypertendus ou non, avec antécédents d'AVC ou d'AIT. Le périmopril, associé si nécessaire à l'indapamide, a été comparé au placebo pendant 3.9 ans. L'incidence d'AVC était significativement moins élevée dans le groupe qui recevait un traitement actif (12 % vs 18%)⁵².

RCT en double aveugle portant sur 11.140 patients atteints de diabète de type 2 qui ont été randomisés, indépendamment de leurs valeurs tensionnelles initiales ou de leur traitement antihypertenseur initial, à un traitement complémentaire par une association fixe de périmopril et d'indapamide ou un placebo. En cas de traitement antérieur par IECA ou diurétiques, celui-ci devait toutefois être interrompu. La durée moyenne de l'étude était de 4.3 ans. Un tiers des patients avait des antécédents d'affections macrovasculaires majeures. Le critère d'évaluation primaire était composé d'accidents micro- et macrovasculaires. Ce critère d'évaluation a été atteint chez 15,5 % des patients dans le groupe activement traité et chez 16,8 % des patients dans le groupe placebo (hazard ratio = 0,91; IC à 95 % de 0,83 à 1,00), ce qui correspond à un NNT=66 (34-1.068) sur une durée de 5 ans. Les réductions spécifiques des affections micro- ou macrovasculaires n'étaient pas significatives. Le risque de mortalité cardio-vasculaire (3,8 vs 4,6 %) et de mortalité totale (7,3 vs 8,5 %) était à chaque fois significativement moins élevé dans le groupe traité activement. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne la détérioration de rétinopathie ou de néphropathie. Une réduction significative du développement de microalbuminurie a toutefois été constatée dans le groupe traité activement⁶⁰. L'étude présente quelques sérieux défauts de méthodologie. Ainsi, il a été constaté à la fin de l'étude que 55 % des patients du groupe placebo étaient également traités par périmopril⁶¹.

Que montrent les études comparatives entre différents antihypertenseurs?

Le rapport entre les différents antihypertenseurs (diurétiques, IECA, β -bloquants, sartans) au niveau de leur efficacité, n'est pas clair. Peu d'arguments permettent de démontrer la supériorité d'une classe particulière. Bien qu'un bénéfice de certaines classes d'antihypertenseurs ait été constaté dans un nombre d'études comparatives^a, il n'est pas clair si ce bénéfice n'est pas dû à une baisse de la tension artérielle plus importante^{52,56,58}.

Dans l'étude ALLHAT, sponsorisée par les autorités américaines, l'efficacité des diurétiques et des IECA dans la prévention d'accidents cardio-vasculaires s'avérait comparable^b. Une étude de plus petite taille, sponsorisée par les producteurs de captopril, a toutefois rapporté que les IECA avaient un plus grand bénéfice que les diurétiques^b.

Dans l'étude UKPDS, l'efficacité des β -bloquants et des IECA était comparable dans la prévention de la morbidité cardio-vasculaire et de la mortalité liée au diabète^c.

Il n'existe aucun argument en faveur d'un sartan par rapport à un IECA dans la prévention de la mortalité cardio-vasculaire^d.

Les antagonistes du calcium d'une part, et les β -bloquants et/ou diurétiques d'autre part, ont une efficacité comparable dans la prévention d'accidents cardio-vasculaires^e.

Les sartans ne semblent pas supérieurs aux antagonistes du calcium dans la prévention de la morbidité cardio-vasculaire^f.

Un risque moins élevé d'accidents cardio-vasculaires a été constaté avec le losartan dans une population spécifique de patients diabétiques présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (confirmée par un ECG), par rapport à l'aténolol^g.

Un traitement par l' α -bloquant doxazosine semble moins efficace que la chlorthalidone dans la prévention d'accidents cardio-vasculaires^h.

En résumé, on peut dire qu'il existe peu d'arguments pour préférer une certaine classe d'antihypertenseurs, à l'exception des alpha-bloquants dont l'efficacité s'est avérée insuffisante dans les études limitées menées à ce sujet. En choisissant un antihypertenseur, on tiendra bien évidemment compte des effets indésirables propres aux différentes classes.

- a. RCT portant sur 380 patients atteints de diabète de type 2. Le fosinopril a été comparé à l'amlodipine pendant 2.5 ans. Les accidents cardio-vasculaires étaient significativement moins fréquents dans le groupe traité par fosinopril (hazard ratio 0,49; IC à 95% de 0,26 à 0,95)⁵⁶.

RCT portant sur 470 patients atteints de diabète de type 2. L'énalapril a été comparé à la nisoldipine pendant 5 ans. Le risque d'IMA était significativement moins élevé dans le groupe traité par énalapril (2 % vs 11 %). Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne les AVC, l'insuffisance cardiaque ou la mortalité cardio-vasculaire.⁵⁶

- b. Analyse de sous-groupe préspecifiée d'une RCT portant sur 12.063 patients atteints de diabète de type 2. Le lisinopril a été comparé à la chlortalidone pendant 4.9 ans. L'incidence d'accidents cardio-vasculaires (décès coronarien, IMA non fatal, AVC, angor, insuffisance cardiaque et artériopathie périphérique) était moins élevée dans le groupe traité par lisinopril, mais la signification en était marginale (RR= 0,92; IC à 95% de 0,85 à 1,00)⁵⁶.

RCT portant sur 572 patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension, avec ou sans antécédents d'affections coronariennes. Le captopril a été comparé à un diurétique et/ou β -bloquant (produits non spécifiés). Le critère d'évaluation primaire, composé d'infarctus du myocarde, d'AVC et de mortalité, était significativement moins élevé dans le groupe traité par captopril: 11,3% vs 17,5%; RR= 0,65 (IC à 95% de 0,43 à 0,97)⁵².

- c. RCT portant sur 1.148 patients atteints de diabète de type 2. Le captopril a été comparé à l'aténolol pendant 8.4 ans. Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne les critères d'évaluation liés au diabète (microvasculaires, cardio-vasculaires ou mortalité liée au diabète). Une augmentation du poids un peu plus élevée et une légère augmentation de l'HbA1 ont été constatées avec l'aténolol pendant les 4 premières années du traitement, mais ceci n'avait aucune influence sur la réduction des complications vasculaires^{49,56}.

- d. Méta-analyse de 3 RCT portant sur un total de 307 patients atteints de diabète et de néphropathie. Les IECA ont été comparés aux sartans. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité totale et cardio-vasculaire⁵⁸.

- e. Analyse de sous-groupe préspecifiée portant sur 5.145 patients atteints de diabète de type 2 et présentant au moins 2 facteurs de risque cardio-vasculaires supplémentaires. Durée de l'étude: 5.5 ans. L'objectif était d'atteindre une tension artérielle < 130/80 mm Hg. L'aténolol (auquel un diurétique avait été ajouté si nécessaire) a été comparé à l'antagoniste du calcium amlodipine (auquel l'IECA péridopril avait été ajouté si nécessaire). L'aténolol s'est avéré moins efficace que l'amlodipine dans la prévention d'accidents ou d'interventions cardio-vasculaires (19 % avec l'aténolol vs 17 % avec l'amlodipine; hazard ratio= 1,18; IC à 95% de 1,01 à 1,32)⁵⁶.

Analyse de sous-groupe préspecifiée d'une RCT portant sur 1.302 patients atteints de diabète (type non spécifié). Durée de l'étude non mentionnée. Le diurétique co-amilozide a été comparé à la nifédipine. Aucune différence n'a été retrouvée en ce qui concerne l'incidence d'accidents cardio-vasculaires entre les deux groupes⁵⁶.

Analyse de sous-groupe préspecifiée d'une RCT portant sur 12.063 patients atteints de diabète de type 2. La chlortalidone a été comparée à l'amlodipine pendant 4.9 ans. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne les accidents cardio-vasculaires (décès coronarien, IMA non fatal, AVC, angor, insuffisance cardiaque et artériopathie périphérique). L'insuffisance cardiaque est toutefois survenue significativement plus rarement dans le groupe traité par le diurétique⁵⁶.

Analyse de sous-groupe d'une RCT portant sur 6.400 patients diabétiques hypertendus. Un traitement par l'antagoniste du calcium vérapamil a été comparé à un traitement par aténolol complété si nécessaire par de l'hydrochlorothiazide et/ou du trandolapril pour obtenir un contrôle suffisant de la tension artérielle pendant 24 mois. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes quant au critère d'évaluation primaire composé de mortalité totale, d'IMA non fatal et d'AVC non fatal⁵².

Méta-analyse de 4 RCT portant sur 11.973 patients atteints de diabète (type non spécifié) présentant une hypertension. Des antagonistes du calcium ont été comparés à des β -bloquants ou des diurétiques. Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les AVC et les accidents coronariens. Les antagonistes du calcium étaient toutefois associés à un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque (OR= 1,33; IC à 95% de 1,17 à 1,50)⁵².

RCT portant sur 727 patients atteints de diabète et ayant une tension artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg. Durée moyenne de l'étude: 4,5 ans. Le diltiazem a été comparé à un traitement "conventionnel" par diurétiques, β -bloquants ou une association des deux. Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne l'incidence d'AVC, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardio-vasculaire⁵⁶.

RCT portant sur 3.239 patients diabétiques (type non spécifié) hypertendus, avec ou sans diagnostic d'affection cardio-vasculaire. Le vérapamil a été comparé à un traitement "conventionnel" par un β -bloquant ou un diurétique pendant 3 ans. Aucune différence significative n'a été retrouvée en ce qui concerne l'incidence d'AVC, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardio-vasculaire⁵².

- f. RCT portant sur 1.715 patients atteints de diabète de type 2 et présentant de l'hypertension ou une insuffisance rénale manifeste, sans antécédents d'affections cardio-vasculaires. L'irbésartan a été comparé à l'amlodipine. Aucune différence n'a été retrouvée quant à la mortalité totale, l'infarctus du myocarde ou l'AVC. L'insuffisance cardiaque survenait significativement moins fréquemment avec l'irbésartan (10 % vs 16%; hazard ratio=0,65 (IC à 95% de 0,48 à 0,97))⁵².
- g. Analyse de sous-groupe préspecifiée d'une RCT incluant 1.195 patients diabétiques (type non spécifié) atteints d'hypertrophie ventriculaire gauche. Le β -bloquant aténolol a été comparé au losartan pendant 4.7 ans. Les accidents cardio-vasculaires survenaient moins fréquemment dans le groupe traité par le sartan (accidents par 100 années-patient: 39,2 vs 53,6; RR= 0,76; IC à 95% de 0,58 à 0,98)⁵⁶.
- h. Analyse de sous-groupe préspecifiée d'une RCT incluant 8.664 patients atteints de diabète de type 2. L' α -bloquant doxazosine a été comparé à la chlortalidone pendant une durée médiane de 3.3 ans. Les accidents cardio-vasculaires survenaient significativement plus fréquemment avec l' α -bloquant (RR= 1,24; IC à 95% de 1,12 à 1,38)⁵⁶.

Contrôle strict versus contrôle moins strict de la tension artérielle

Il ressort des études UKPDS qu'un contrôle strict de la tension artérielle (<150/85 mm Hg) est associé à une incidence moins élevée d'accidents cardio-vasculaires et à une mortalité moins élevée, qu'un contrôle moins strict de la tension artérielle (< 180/105 mm Hg)^{a,c}. Les valeurs optimales à atteindre chez les patients diabétiques ne sont pas claires; aucune étude n'a été retrouvée visant une tension artérielle inférieure à 150/75 mm Hg. La recommandation qui est faite de viser une valeur inférieure à 130/80 mm Hg (et < 125/75 Hg en cas de néphropathie) n'est donc pas basée sur les résultats d'études randomisées⁶².

- a. Analyse de sous-groupe préspecifiée d'une RCT comparant les valeurs spécifiques de la tension artérielle à atteindre. Des valeurs diastoliques cibles de 90, 85 ou 80 mm Hg ont été comparées chez 1.501 patients diabétiques (type non mentionné) et hypertendus. Durée moyenne de l'étude: 3,8 ans. Il a été constaté qu'en comparaison de la valeur cible de 90 mm Hg, une diminution de la tension diastolique jusqu'à 80 mm Hg entraînait une diminution significative du nombre d'accidents cardio-vasculaires majeurs (RR= 0,49; IC à 95% de 0,29 à 0,81). La mortalité cardio-vasculaire était également significativement diminuée (RR= 0,33; IC à 95% de 0,14 à 0,78)⁵⁶.
- b. Etude UKPDS-38. RCT portant sur 1.148 patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension. L'objectif intensif d'atteindre moins de 150/85 mm Hg a été comparé au contrôle moins strict de moins de 180/105 mm Hg. Après 8.4 années de traitement, le risque d'accidents cardio-vasculaires s'est avéré significativement moins élevé dans le groupe traité de manière intensive (RR= 0,66; IC à 95% non rapporté). La fréquence de mortalité liée au diabète et les critères d'évaluation micro vasculaires (principalement la nécessité de photo coagulation rétinienne) étaient significativement moins élevés dans le groupe traité de manière intensive^{56,68}.
- c. RCT portant sur 470 patients atteints de diabète de type 2 et hypertendus. Une valeur diastolique à atteindre de 75 mm Hg a été comparée à une valeur à atteindre de 80-89 mm Hg. Aucune différence significative n'a été constatée quant à la progression de l'insuffisance rénale. Il n'y avait pas non plus de différence quant au nombre de critères d'évaluation cardio-vasculaires. Une diminution significative de la mortalité a pourtant été constatée dans le groupe traité de manière intensive, mais ceci ne pouvait pas s'expliquer en raison des différences dans les critères d'évaluation macro- ou microvasculaires⁵⁶.

8.2.2. QUELLE EST L'EFFICACITE D'UN TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR DANS LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES?

Le traitement a pour but de prévenir la mortalité et la nécessité de soins chroniques tels que la dialyse ou la transplantation, et ce avec un minimum d'effets indésirables⁶³.

Les études sur l'efficacité des antihypertenseurs étudient des populations diverses. Nombre d'études incluent aussi bien des patients atteints de diabète de type 1 que de type 2; de plus, des patients présentant une hypertension et des patients n'en présentant pas, sont souvent inclus.

Quelle est l'efficacité des antihypertenseurs, par rapport au placebo, dans la prévention de l'insuffisance rénale chez les patients présentant une fonction rénale normale?

En ce qui concerne la prévention de la micro albuminurie chez des patients diabétiques présentant une fonction rénale normale, il a été prouvé dans des études contrôlées par placebo que les IECA, en association ou non avec un diurétique, sont efficaces^{a,b}. Le vérapamil ne semble pas plus efficace qu'un placebo^c. D'autres antihypertenseurs n'ont pas fait l'objet d'études versus placebo dans cette indication⁵⁶.

- a. *Méta-analyse de patients diabétiques (de type 2 principalement) normo- et hypertendus sans insuffisance rénale. Des IECA ont été comparés au groupe témoin (placebo ou absence de traitement) dans 6 RCT portant sur un total de 3.840 patients. L'étude la plus grande et la plus longue (HOPE) avait une durée de 4.5 ans. Les IECA diminuaient le risque de développer une micro albuminurie (RR= 0,60; IC à 95% de 0,43 à 0,84). Cet effet a été constaté indépendamment du type de diabète, aussi bien chez les patients normotendus qu'hypertendus. La baisse de la tension artérielle était plus importante dans le groupe traité activement. Le doublement de la créatinine sérique, la mortalité totale et la fréquence des effets indésirables ne différaient pas de manière significative dans les différents groupes⁶⁴.*
- b. *RCT en double aveugle portant sur 11.140 patients atteints de diabète de type 2 qui ont été randomisés à un traitement complémentaire par l'association fixe de l'IECA périndopril et du diurétique indapamide, ou au placebo, et ce indépendamment de leur valeur tensionnelle initiale ou d'un traitement initial antihypertenseur. Un traitement antérieur par IECA ou diurétiques devait toutefois être interrompu. La durée moyenne de l'étude était de 4.3 ans. Un tiers des patients avait des antécédents d'affections macro vasculaires majeures. Le critère d'évaluation primaire était composé d'accidents micro- et macro vasculaires majeurs. Ce critère d'évaluation a été atteint chez 15,5 % des patients dans le groupe traité activement et chez 16,8 % des patients dans le groupe placebo (hazard ratio= 0,91; IC à 95% de 0,83 à 1,00), ce qui correspond à un NNT=66 (34-1.068) sur une durée de 5 ans. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes quant à la détérioration de la rétinopathie ou de la néphropathie. Une réduction significative dans le développement de micro albuminurie a toutefois été constatée dans le groupe activement traité. L'étude présente quelques erreurs méthodologiques graves. Ainsi, il a été constaté à la fin de l'étude que 55 % des patients du groupe placebo étaient également traités par périndopril^{60,61}.*
- c. *RCT incluant 1.209 patients hypertendus atteints de diabète de type 2, répartis sur quatre branches de traitement. Le vérapamil 240 mg/j pendant 3 ans a été comparé au placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quant à l'apparition de microalbuminurie^{56,65}.*

Quelle est l'efficacité des différents antihypertenseurs entre eux dans la prévention d'une insuffisance rénale chez les patients présentant une fonction rénale normale?

Pour ce qui est de la prévention de l'insuffisance rénale, aucune différence pertinente n'a été retrouvée dans les grandes études comparatives, entre les IECA, les sartans, les antagonistes du calcium, les diurétiques et les β -bloquants^{a,c,d,e}. Dans quelques études de plus petite taille, les IECA s'avéraient plus efficaces que les antagonistes du calcium, mais il n'est pas clair si cet effet était indépendant de la mesure à laquelle la tension artérielle baissait⁹. Il n'a pas été prouvé sur base de RCT qu'un contrôle strict de la tension artérielle (< 150/85 mm Hg) soit meilleur qu'un contrôle moins strict (< 180/105 mm Hg) dans la prévention de l'insuffisance rénale chez des patients diabétiques présentant une fonction rénale normale^{f,g}. L'ajout d'un antagoniste du calcium à un traitement existant par IECA ne semble pas donner un effet néphroprotecteur^h. L'ajout d'un IECA à un traitement existant par antagoniste du calcium semble toutefois présenter un avantageⁱ.

- a. Analyse a posteriori de l'étude ALLHAT, à trois branches de traitement, incluant 12.063 patients hypertendus atteints de diabète de type 2 avec filtration glomérulaire diminuée. Durée d'étude: 4,9 ans. Intervention: amlodipine versus lisinopril. Il ne semblait pas y avoir de différence entre les traitements dans la prévention du développement d'affections rénales terminales ou d'une diminution de 50 % ou plus de la filtration glomérulaire⁶⁶.
- b. Méta-analyse de 4 RCT portant sur un total de 1.210 patients. Les IECA sont plus efficaces que les antagonistes du calcium dans la prévention de micro- et macroalbuminurie (RR= 0,58; IC à 95% de 0,40 à 0,84). Aucune différence entre les deux groupes n'a été constatée quant à l'effet hypotenseur et la mortalité totale⁶⁴.
- c. Analyse a posteriori de l'étude ALLHAT, comprenant 3 branches de traitement, incluant 12.063 patients hypertendus atteints de diabète de type 2 avec filtration glomérulaire diminuée. Durée d'étude: 4,9 ans. Intervention: amlodipine versus chlortalidone. Aucune différence ne semblait exister entre les traitements quant à la prévention du développement d'une affection rénale terminale ou d'une diminution de 50 % ou plus de la filtration glomérulaire⁶⁶.
- d. Analyse a posteriori de l'étude ALLHAT, comprenant 3 branches de traitement, incluant 12.063 patients hypertendus atteints de diabète de type 2 avec filtration glomérulaire diminuée. Durée de l'étude: 4,9 ans. Intervention: lisinopril versus chlortalidone. Aucune différence ne semblait exister entre les traitements quant à la prévention du développement d'une affection rénale terminale ou d'une diminution de 50 % ou plus de la filtration glomérulaire⁶⁶.
- e. Dans l'étude UKPDS parue en 1998, portant sur 758 patients hypertendus atteints de diabète de type 2, un contrôle strict de la tension artérielle par atémolol s'est avéré aussi efficace qu'un contrôle strict par captopril quant à la diminution de l'incidence de micro- et macroalbuminurie. Depuis, cette comparaison n'a plus fait l'objet d'études^{64,68}.
- f. RCT portant sur 1.148 patients hypertendus atteints de diabète de type 2. L'objectif intensif d'atteindre moins de 150/85 mm Hg a été comparé à un contrôle moins strict de moins de 180/105 mm Hg. Après 8,4 années de traitement, le risque d'accidents cardio-vasculaires semblait significativement moins élevé dans le groupe traité de manière intensive (RR= 0,66; IC à 95% non rapporté). Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne la détérioration de la fonction rénale^{56,68}.
- g. RCT portant sur 470 patients hypertendus atteints de diabète de type 2. Une valeur diastolique à atteindre de 75 mm Hg a été comparée à une valeur à atteindre de 80-89 mm Hg. Aucune différence significative n'a été constatée dans la progression de l'affection rénale. Aucune différence non plus dans le nombre de critères d'évaluation cardio-vasculaires. Une diminution significative de la mortalité a toutefois été constatée dans le groupe traité de manière intensive, mais ceci n'a pas pu être expliqué en raison de différences dans les critères d'évaluation macro- ou microvasculaires⁵⁶.
- h. RCT incluant 1.209 patients hypertendus atteints de diabète de type 2, répartis sur quatre branches de traitement. Le trandolapril administré pendant 3 ans a été comparé à l'association de trandolapril et de vérapamil. Aucune différence entre les groupes n'a été constatée quant à l'apparition de microalbuminurie (6,0 % vs 5,7 %, pas de test statistique)^{56,65}.
- i. RCT incluant 1.209 patients hypertendus atteints de diabète de type 2, répartis sur quatre branches de traitement. Le vérapamil administré pendant 3 ans a été comparé à l'association de trandolapril et de vérapamil. La microalbuminurie survenait significativement plus fréquemment dans le groupe traité par vérapamil seul (11,9% vs 5,7%)^{56,65}.

Quelle est l'efficacité des différents antihypertenseurs dans la lutte contre la détérioration de la fonction rénale chez les patients diabétiques avec insuffisance rénale débutante?

Les IECA, lorsqu'ils sont suffisamment hautement dosés^{a,b}, et les sartans^c peuvent prévenir l'évolution de la microalbuminurie, comparé au placebo. Dans les études comparatives, aucune de ces deux classes d'antihypertenseurs ne s'est avérée supérieure^{d,e}. Un contrôle strict de la tension artérielle peut prévenir l'évolution vers une macroalbuminurie^f.

- a. Méta-analyse de 17 RCT portant sur un total de 2.036 patients diabétiques. La plus grande étude était l'étude HOPE (2000) incluant plus de mille patients pour la plupart diabétiques de type 2. Il ressort de la méta-analyse que les IECA diminuent significativement le risque de progression de la microalbuminurie vers une macroalbuminurie, comparé au placebo (RR= 0,45; IC à 95% de 0,29 à 0,69)⁵⁸.
- b. RCT portant sur 4.192 patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie précoce. Le ramipril à très faibles doses (1.25 mg/j) a été comparé au placebo pendant 4 ans. Le ramipril à très faibles doses ne s'avérait pas efficace dans la prévention d'affections rénales terminales, de mortalité, d'AVC, d'insuffisance cardiaque ou d'IMA^{57,63}.
- c. Méta-analyse de 3 RCT portant sur un total de 761 patients. Les patients traités par sartans présentaient un risque significativement moins élevé de progression de la microalbuminurie vers une macroalbuminurie, comparé au placebo (RR= 0,49; IC à 95% 0,32 à 0,75)⁵⁸.

- d. Méta-analyse de patients diabétiques atteints d'une affection rénale débutante. Dans 4 RCT portant sur un total de 14.437 patients, les IECA et les sartans ne s'avèrent pas supérieurs à d'autres médicaments actifs dans la lutte contre l'insuffisance rénale terminale: $RR=0,89$ (IC à 95% de 0,74 à 1,07). Aucun effet n'est en outre constaté dans la lutte contre le doublement du taux de créatinine sérique dans 6 RCT portant sur un total de 3.044 patients: $RR=1,09$ (IC à 95% de 0,55 à 2,15)⁶⁹.
- e. RCT incluant 250 patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension légère à modérée et de microalbuminurie. Le telmisartan 80 mg/j a été comparé à l'énalapril 20 mg/j pendant 5 ans. Aucune différence n'a été retrouvée dans l'évolution de la fonction rénale (taux de filtration glomérulaire, albuminurie et créatinine sérique). Dans cette étude, la dose du telmisartan était maximale, contrairement à l'énalapril^{63,70}.
- f. RCT portant sur 480 patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie précoce, dont la tension artérielle correspond aux valeurs normales. Les traitements étudiés étaient les suivants: une diminution stricte de la tension artérielle diastolique (10 mm Hg moins élevée qu'au départ) versus un chiffre à atteindre modéré de tension artérielle diastolique (80-89 mm Hg). La progression vers une macroalbuminurie survenait moins fréquemment dans le groupe traité de manière intensive (représentation graphique; $p=0.02$)⁶³.

Quelle est l'efficacité des différents antihypertenseurs dans la lutte contre l'insuffisance rénale terminale chez les patients diabétiques avec néphropathie avancée?

Les sartans peuvent freiner l'évolution vers une insuffisance rénale terminale chez les patients atteints de diabète et de néphropathie avancée, comparé au placebo^a. Les autres antihypertenseurs n'ont pas été comparés au placebo pour cette indication⁶³. Il ressort d'études comparatives que les sartans et les IECA ont un effet comparable sur la mortalité dans une population atteinte d'insuffisance rénale avancée^b.

- a. Méta-analyse de 5 RCT portant sur un total de 3.409 patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie avancée. Aucune différence n'a été trouvée entre les sartans et le placebo en ce qui concerne la mortalité totale. Les sartans se sont toutefois avérés efficaces dans la lutte contre la progression vers une affection rénale terminale (ESRD) (13% vs 12.7%; $RR=0,78$; IC à 95% de 0,67 à 0,91)⁵⁸.
- b. Méta-analyse de 3 RCT portant sur un total de 307 diabétiques atteints de néphropathie avancée. Aucune différence n'a été retrouvée entre les sartans et les IECA en ce qui concerne la mortalité totale (3.8 % vs 4.0%; $RR = 0,92$; IC à 95 % de 0,31 à 2,78). Etant donné ce large intervalle de confiance, cette méta-analyse n'a pas pu exclure des différences éventuelles entre les groupes. Il n'existe aucune donnée concernant l'évolution vers une affection rénale terminale⁶³.

8.3. Traitement de la dyslipidémie

La décision de traiter la dyslipidémie chez des patients atteints de diabète de type 2 se fait sur base des taux lipidiques et du risque cardio-vasculaire global du patient. La classification du risque cardio-vasculaire et le seuil lipidique diffèrent selon les directives américaines, britanniques et européennes. Les directives américaines et britanniques ont tenté de mettre au point une stratification des risques afin de déterminer pour quel patient diabétique le traitement serait le plus bénéfique. C'est également le point de vue d'une directive belge récemment publiée, dans laquelle des patients atteints de diabète de type 2 sont considérés comme patients à risque cardiovasculaire élevé si, en plus du diabète, ils présentent au moins un facteur de risque supplémentaire⁷¹. En revanche, dans la directive européenne, tous les patients atteints de diabète de type 2 sont considérés comme appartenant à la population à haut risque⁷². Il reste toutefois prudent de déterminer pour chaque personne individuellement le rapport risques (effets indésirables) / bénéfices (prévention d'accidents cardio-vasculaires)⁷³.

Statines

Les statines semblent efficaces dans la prévention cardio-vasculaire, tant primaire^{a-d} que secondaire^{e,f}, chez des patients atteints de diabète de type 2 et au *risque cardio-vasculaire accru*. La plupart des données proviennent d'analyses de sous-groupe d'études générales concernant la prévention cardio-vasculaire⁷². Une seule RCT a été réalisée auprès d'une population exclusivement diabétique (CARDS)^c. Les patients inclus dans ces études présentaient tous, en plus d'un diabète de type 2, un risque cardio-vasculaire accru. Une seule RCT a étudié l'efficacité d'une statine chez les patients diabétiques présentant un *faible risque cardio-vasculaire*, et n'a pas pu démontrer l'efficacité de l'atorvastatine⁹. La décision de débiter avec une statine chez un patient atteint de diabète se prend de préférence sur base du risque vasculaire global du patient, et non sur la seule base du taux de cholestérol⁷⁷.

- a. Méta-analyse de 6 RCT en prévention primaire. Des statines (pravastatine, simvastatine, atorvastatine et lovastatine) ont été comparées au placebo pour le critère d'évaluation composé de mortalité cardio-vasculaire, AMI, AVC, revascularisation et angor instable. Aucune étude n'a été réalisée dans une population exclusivement diabétique. Les résultats sont issus d'une analyse de sous-groupe. Concernant la prévention primaire, un RR = 0,78 (95% IC 0,67 à 0,89) a été calculé, ce qui correspond à un NNT=35 pour 4.3 années de traitement⁷².
- b. RCT en prévention primaire incluant 2.535 patients atteints de diabète de type 2, et présentant une hypertension et au moins 2 autres facteurs de risque cardio-vasculaires (analyse de sous-groupe de l'étude ASCOT-LAA). Comparé au placebo, le traitement par atorvastatine 10 mg/lj pendant 3 ans semblait entraîner une diminution significative du nombre d'accidents et d'interventions cardio-vasculaires: Hazard ratio=0,77 (95% IC 0,61 à 0,98)⁷².
- c. RCT contrôlée par placebo incluant 2.838 patients atteints de diabète de type 2, sans antécédents d'affections cardio-vasculaires, sans cholestérol LDL élevé (160 mg% ou moins) et présentant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire supplémentaire; atorvastatine 10 mg/lj pendant 4 ans. Un traitement par atorvastatine entraîne une diminution significative du nombre d'accidents coronariens graves (5,8% vs 9%; NNT=122/an), de revascularisations ou d'AVC (1,5% vs 2,8%; NNT=300/an). Aucune différence n'a été retrouvée concernant la mortalité totale. Des effets indésirables ne sont pas survenus plus souvent dans le groupe traité par la statine^{74,75}.
- d. Analyse de sous-groupe d'une RCT en prévention primaire incluant 5.963 patients atteints de diabète de type 2 sans antécédents d'affections cardio-vasculaires. Comparée au placebo, la simvastatine à raison de 40 mg/lj a entraîné une diminution significative du nombre d'accidents cardio-vasculaires majeurs (NNT=20 pour 4.8 années de traitement)⁷².
- e. Méta-analyse de 8 RCT en prévention secondaire. Des statines (pravastatine, simvastatine, lovastatine et fluvastatine) ont été comparées au placebo pour le critère d'évaluation composé de mortalité cardio-vasculaire, AMI, AVC, revascularisation et angor instable. Aucune étude n'a été réalisée dans une population exclusivement diabétique. Les résultats sont issus d'une analyse de sous-groupe. En ce qui concerne la prévention secondaire, un RR=0,76 (95% IC 0,59 à 0,93) a été calculé, ce qui correspond à un NNT=14 pour 4.9 années de traitement⁷².
- f. Analyse de sous-groupe incluant 1.077 patients atteints de diabète de type 2. La pravastatine à raison de 40 mg/lj pendant 6 ans a été comparée au placebo. Le nombre d'accidents cardio-vasculaires était de 45 % dans le groupe traité par pravastatine, par rapport à 53 % dans le groupe placebo ($p < 0.008$; NNT=13). Pour le nombre d'AVC, le NNT était de 53⁷².
- g. RCT en double aveugle incluant 2.140 patients atteints de diabète de type 2, présentant un faible risque cardio-vasculaire et chez lesquels le cholestérol LDL était peu élevé. L'atorvastatine à raison de 10 mg/lj a été comparée au placebo quant à la prévention secondaire (20%) et primaire (80%) d'accidents cardio-vasculaires. Le paramètre primaire était un critère d'évaluation composé: mortalité vasculaire, IMA, AVC non fatal, recanalisation, pontage aorto-coronarien (CABG), réanimation après arrêt cardiaque, détérioration de l'angor instable. Après 4 ans, le critère d'évaluation primaire était atteint chez 14 % des patients traités par atorvastatine et chez 15 % dans le groupe placebo, une différence non significative (RRR=10%; IC à 95% de -12 à 27). Il n'y avait pas non plus de différence significative quant à un IMA fatal ou non fatal ou les différents critères d'évaluation secondaires⁷⁶.

Fibrates

L'efficacité des fibrates dans la prise en charge de la dyslipidémie chez des patients atteints de diabète de type 2 avec un risque cardio-vasculaire accru est moins bien établie. Un traitement par fénofibrate chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'hyperlipidémie, n'entraîne pas une fréquence moins élevée d'accidents coronaires^a. Il n'existe aucune donnée concernant la mortalité. Le bésafibrate n'a fait l'objet que de quelques études^b. Les études réalisées avec le gemfibrozil (plus disponible en Belgique depuis 1997) ne sont pas univoques^c.

- a. RCT en double aveugle incluant 9.795 patients atteints de diabète de type 2 et d'hyperlipidémie; durée moyenne de l'étude: 5 ans, traitement par fénofibrate versus placebo. Le critère d'évaluation primaire est un critère composé d'un premier infarctus du myocarde et décès coronarien. Aucune différence entre les deux groupes quant au critère d'évaluation primaire n'a été constatée après 5 années de traitement. La mortalité totale ne diffère pas davantage. Une légère diminution quant au critère d'évaluation secondaire a toutefois été constatée (nombre total d'accidents cardio-vasculaires: mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, AVC, revascularisation) en faveur du fénofibrate (hazard ratio= 0,89; IC à 95% de 0,80 à 0,99)⁷⁸.
- b. RCT incluant seulement 164 patients atteints de diabète de type 2. Le bésafibrate 400 mg/lj a été comparé au placebo. Dans cette étude, la morbidité cardio-vasculaire ne constituait qu'un critère d'évaluation secondaire. Les résultats doivent de plus être interprétés avec prudence. Après 3 ans, le

- c. nombre de critères d'évaluation cardio-vasculaires était de 6 % dans le groupe traité par bézafibrate versus 19% dans le groupe placebo (RR= 0,32; IC à 95% de 0,12 à 0,83; NNT=8 pour 3 ans de traitement)⁷².
- d. Deux RCT, dans lesquelles le gemfibrozil a été comparé au placebo, avaient un sous-groupe de patients atteints de diabète de type 2. Dans la première RCT incluant 769 patients, l'incidence de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires semblait significativement diminuée lors de l'emploi de gemfibrozil pendant 5.1 ans. Dans la deuxième RCT incluant 135 patients, aucun bénéfice significatif du gemfibrozil n'a été constaté lors de l'emploi de gemfibrozil pendant 5 ans⁷².

Association de plusieurs traitements

La plus-value potentielle de l'ajout d'ézétimibe ou d'un fibraté au traitement par une statine chez les patients atteints de diabète de type 2 a fait l'objet de plusieurs RCT. Ces traitements en association permettent un meilleur contrôle des valeurs lipidiques, mais rien ne prouve qu'ils entraînent une diminution du nombre d'accidents cardio-vasculaires⁷².

Contrôle strict versus contrôle moins strict des lipides

Le taux souhaitable de cholestérol LDL^{a,b} et la dose optimale de statines^c ont été peu étudiés chez des patients atteints de diabète de type 2. La recommandation de chercher à atteindre des taux de cholestérol très faibles n'est pas étayée par des RCT.

- a. RCT incluant 116 patients atteints de diabète de type 2 et d'une affection cardio-vasculaire. Une diminution agressive de cholestérol LDL (60-85 mg/dl) a été comparée à une diminution modérée (130-140 mg/dl). Le traitement hypolipémiant consistait en la prise de lovastatine, si nécessaire complété par la prise de cholestyramine pendant 4 ans. Aucune différence significative n'a été constatée entre le groupe traité de manière intensive et le groupe traité de manière moins intensive quant à la mortalité et l'infarctus du myocarde. Cette étude n'avait probablement pas suffisamment de puissance vue son étendue limitée⁵².
- b. Analyse de sous-groupe d'une RCT incluant 313 patients atteints de diabète et présentant une affection cardio-vasculaire. L'atorvastatine avec cholestérol LDL recherché < 100 mg/dl, a été comparé aux « soins habituels » pendant 3 ans. Dans le groupe qui recevait les « soins habituels » du médecin traitant, 14 % a reçu des hypolipémiants. La mortalité totale, l'infarctus du myocarde non fatal, l'angor instable, l'insuffisance cardiaque, l'AVC et la revascularisation survenaient significativement moins souvent dans le groupe traité de manière intensive⁵².
- c. Analyse de sous-groupe d'une RCT incluant 199 personnes âgées (> 60 ans) atteintes de diabète. Une faible dose de pravastatine (5 mg/lj) a été comparée à une dose standard de pravastatine (10-20 mg/lj) pendant 4 ans. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes quant aux accidents cardio-vasculaires⁵².

Divers

Un traitement par *huile de poisson* semblait associé à une diminution des triglycérides, mais également à une augmentation du cholestérol LDL chez des patients atteints de diabète de type 2. Les *acides gras oméga-3* n'ont pas fait l'objet d'études avec critères d'évaluation majeurs⁷².

Dans une RCT incluant 146 patients atteints de diabète de type 2, l'*acide nicotinique* a entraîné un meilleur profil lipidique, mais l'étude n'a pas rapporté de critères d'évaluation majeurs⁷².

Ni les *résines échangeuses d'anions* (colestyramine, colestipol), ni l'*ézétimibe* en monothérapie n'ont fait l'objet d'études chez des patients atteints de diabète de type 2⁷².

8.4. Rôle des antiagrégants plaquettaires

Sur base de données provenant d'études épidémiologiques et en raison du risque cardio-vasculaire élevé chez les patients diabétiques, des directives recommandent l'emploi d'*acide acétylsalicylique* à des doses antiagrégantes. Le peu de données provenant d'études contrôlées réalisées spécifiquement chez des patients diabétiques, ne montrent toutefois pas de bénéfice cardio-vasculaire chez ces patients^{a-d}. Des études complémentaires plus approfondies sont nécessaires à ce sujet.

- a. Revue systématique de 9 RCT (extraite d'une plus grande méta-analyse sur la prévention cardio-vasculaire) portant sur un total de 4.961 patients diabétiques (type de diabète non spécifié) aux affections cardio-vasculaires connues. Un traitement par des antiagrégants plaquettaires (en grande partie de l'*acide acétylsalicylique* 75-1500 mg/lj) a été comparé au placebo. Le critère d'évaluation

primaire combinait l'infarctus du myocarde non fatal, l'AVC non fatal, le décès d'origine vasculaire ou le décès d'origine inconnue. Un traitement par antiagrégants ne semblait pas mener à une diminution significative du nombre de critères d'évaluation cardio-vasculaires (15,7 vs 16,7 %; RR = 0,94; IC à 95 % de 0,83 à 1,07). Il ressort de l'analyse complète qu'un traitement par l'acide acétylsalicylique augmente significativement le risque de saignements extracrâniens majeurs et d'AVC hémorragique⁵².

- b. La plus grande RCT de cette méta-analyse a comparé l'aspirine 650 mg/j au placebo pendant 5 ans. Il s'agissait ici de patients atteints de diabète de type 1 ou 2. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes quant à un infarctus du myocarde fatal ou non fatal, ou un AVC⁵².
- c. RCT non reprise dans la méta-analyse ci-dessus. Sous-groupe de 533 médecins diabétiques masculins, mais sans diagnostic d'affections cardio-vasculaires. Bien que dans l'étude complète, l'acide acétylsalicylique semblait efficace dans la prévention de l'infarctus du myocarde, ceci n'a pas pu être retrouvé dans le sous-groupe de patients diabétiques⁷⁹.
- d. RCT qui a paru après la clôture de l'analyse précitée. L'aspirine a été comparée au placebo chez 1.031 patients atteints de diabète de type 2 sans antécédents d'accidents cardio-vasculaires majeurs. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été retrouvée quant à la mortalité cardio-vasculaire, l'AVC ou l'infarctus du myocarde. Des hémorragies sont survenues significativement plus souvent dans le groupe traité par l'acide acétylsalicylique (1,9 % vs 0,2 %; $p = 0,007$)⁵².

Le *clopidogrel* n'a pas fait l'objet de RCT contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2. Aucune étude comparative avec le clopidogrel n'a non plus été retrouvée chez des patients atteints du diabète de type 2, sauf dans un protocole aigu: juste après un AVC ou IMA, ou chez des patients présentant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans onde Q⁵². La place du clopidogrel chez les patients diabétiques n'est donc pas claire.

Aucune RCT n'a été retrouvée avec d'autres antiagrégants tels le *dipyridamole* et la *ticlopidine*, en monothérapie ou en association, dans la prévention d'accidents cardio-vasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2.

8.5. Quelle est l'efficacité d'une intervention très intensive, ciblée et multifactorielle sur la survenue de complications cardiovasculaires chez des patients présentant un diabète de type 2 avec microalbuminurie?

Une prise en charge très intensive et multifactorielle des différents facteurs de risque d'affections cardio-vasculaires chez des patients diabétiques avec microalbuminurie peut diminuer de moitié le risque d'affections cardio-vasculaires, comparé à un traitement plus conventionnel. Des études supplémentaires sont nécessaires pour voir comment ceci pourrait être implémenté dans la pratique^a.

- a. RCT incluant 80 patients atteints de diabète de type 2 avec microalbuminurie. Un traitement conventionnel a été comparé à un traitement intensif consistant en une adaptation du style de vie associée à un contrôle strict de la glycémie, de la tension artérielle, du taux lipidique et de la fonction rénale. Tous les patients du groupe interventionnel ont reçu un supplément d'acide acétylsalicylique en prévention secondaire. Après un suivi moyen de 7,8 ans, le groupe interventionnel a montré une diminution significative des valeurs HbA_{1c}, de la tension artérielle et de l'albuminurie, avec amélioration du profil lipidique. Le risque des critères d'évaluation cardio-vasculaires et microvasculaires avait diminué d'environ 50 %^{80,81}.

11. Le protocole des études UKPDS^{6,21,34,47,49,67,68}

- Vers les années quatre-vingt, l'étude UKPDS fut lancée au Royaume-Uni. Elle avait pour objectif de vérifier si un contrôle rigoureux de la glycémie (sous 108 mg/dl) pouvait influencer favorablement la morbidité et la mortalité du diabète de type 2 et quelles substances étaient à préférer (insuline ou hypoglycémiant oraux).
- L'étude a débuté en 1977 par un projet-pilote dans 5 centres et s'est ensuite étendue jusqu'à 15 centres (1982). En 1987, 8 nouveaux centres ont été inclus dans l'étude. Dans l'ensemble, 5.102 patients (de 25 à 65 ans) furent admis entre 1977 et 1991, et ceux-ci recevaient des conseils diététiques pendant les 3 premiers mois. Après ces 3 mois, 4.209 patients ont maintenu une glycémie élevée (notamment entre 108 et 270 mg/dl).
- Les 2.505 patients non obèses furent randomisés en 3 groupes: un groupe sous contrôle strict de la glycémie par l'insuline (30%), un groupe sous contrôle strict de la glycémie par un sulfamidé hypoglycémiant (40%) et un groupe sous contrôle moins strict, initialement uniquement au moyen de mesures diététiques (30%).
- Les 1.704 patients obèses furent randomisés en 4 groupes: un groupe sous contrôle strict par l'insuline (24%), un groupe sous contrôle strict par un sulfamidé hypoglycémiant (32%), un groupe sous contrôle strict par la metformine (20%) et un groupe sous contrôle moins strict, initialement uniquement au moyen de mesures diététiques (24%).
- Dans les groupes sous contrôle strict de la glycémie, on a essayé de maintenir la glycémie à jeun sous 108 mg/dl et pour les patients sous insuline, une glycémie préprandiale entre 72 et 126mg/dl. Dans les groupes sous contrôle moins strict de la glycémie, un traitement médicamenteux a été ajouté en cas de glycémie à jeun supérieure à 270 mg/dl et la dose fut adaptée de façon à éviter l'hyperglycémie et à maintenir la glycémie à jeun sous 270 mg/dl.
- Les *critères d'évaluation primaires* étaient une première complication liée directement au diabète (complications fatales, cardio-vasculaires, rénales ou oculaires), mortalité liée au diabète et mortalité totale.
- Les *critères d'évaluation secondaires* étaient une micro-angiopathie (insuffisance rénale, rétinopathie, hémorragie intravitréenne), infarctus du myocarde, AVC, amputation d'au moins 1 orteil, décès lié à l'artériopathie périphérique.
- La durée médiane du suivi était de 10 ans. A la fin de l'étude, 2% des patients n'étaient plus suivis et les données concernant 2,4% des patients n'ont pu être analysées en ce qui concerne la morbidité liée au diabète (les analyses furent effectuées selon le principe 'intention to treat').
- Outre les effets d'un contrôle strict de la glycémie, l'UKPDS a aussi recherché la relation entre un contrôle strict de la tension artérielle par β -bloquants ou IECA, et le risque de complications micro- et macrovasculaires^{67,68}.

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions¹
sulfamidés hypoglycémiant	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Prise de poids - Troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité - Rarement : ictère cholestatique, troubles hématologiques 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles rénaux graves et troubles graves de la fonction hépatique - Grossesse et allaitement 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'effet hypoglycémiant lors de l'emploi d'alcool, dérivés coumariniques, fibrates, inhibiteurs des mono-amine oxydases, salicylates à doses élevées, stéroïdes anaboliques, sulfonamides - Diminution de l'effet hypoglycémiant lors de l'emploi de contraceptifs hormonaux, corticostéroïdes, thiazides, rifampicine - Ralentissement du métabolisme des dérivés coumariniques, d'où augmentation du risque d'hémorragie
metformine	<p>Très souvent (> 10%): troubles gastro-intestinaux (nausées et diarrhée)</p> <p>Souvent (chez 3%): goût métallique</p> <p>Rarement (0,03 cas/1000 année-patients), en particulier en cas de diminution de la fonction rénale : acidose lactique mettant la vie en danger</p>	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Affections rénales et hépatiques, - Insuffisance cardiaque, infarctus myocardique récent - Insuffisance respiratoire - Déshydratation - Alcoolisme - Grossesse et lactation <p>Précautions Interrompre le traitement 48 heures avant et après une anesthésie générale.</p>	<p>Risque accru d'acidose lactique au début d'un traitement par AINS, antihypertenseurs ou diurétiques</p>
acarbose	<p>Très souvent (> 10%): flatulence.</p> <p>Souvent (1-10%): diarrhée et maux de ventre</p> <p>Parfois (0,1-1%): nausées.</p> <p>Rarement (0,01-0,1%): anomalies de la fonction hépatique</p> <p>Très rarement (<0,01%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau - Oedème, (sub)jélus, hépatite, jaunisse (une hépatite fulminante à issue fatale a été rapportée) 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles de la fonction rénale graves - Troubles hépatiques - Grossesse et allaitement - Affections intestinales chroniques 	<p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'effet hypoglycémiant lors de l'emploi de colestyramine, d'adsorbants ou d'enzymes digestifs
répaglinide	<p>Rarement (0,01-0,1%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Maux de ventre et nausées - Réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau - Troubles visuels transitoires <p>Très rarement (< 0,01%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux - Vasculite et autres réactions d'hypersensibilité généralisées - augmentation modérée des enzymes hépatiques 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles graves de la fonction hépatique - Grossesse et allaitement <p>Précautions La répaglinide n'a pas fait l'objet d'études chez des personnes de plus de 75 ans.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'effet hypoglycémiant lors de l'emploi d'AINS, alcool, anaboliques, -bloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteurs des monoamine oxydases, salicylates, stéroïdes, inhibiteurs du CYP2C8 et du CYP3A4 - Diminution de l'effet hypoglycémiant lors de l'emploi de contraceptifs hormonaux oraux, corticostéroïdes, hormones thyroïdiennes, sympathicomimétiques et thiazides

glitazones	<p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oedème périphérique, prise de poids - Anémie légère - Ischémie coronarienne (rosiglitazone) - Hypoglycémie (en association à un sulfamidé hypoglycémiant) <p>Rarement (0,01-0,1%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque, oedème pulmonaire, oedème maculaire - Dysfonction hépatocellulaire et augmentation des enzymes hépatiques - Incidence accrue de fractures <p>Très rarement (< 0,01%): réaction anaphylactique, angio-oedème, urticaire, rétention hydrique avec prise de poids</p>	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamnèse d'insuffisance cardiaque (classe NYHA I à IV) - Insuffisance hépatique - Grossesse et allaitement - Ne pas utiliser en association à l'insuline en raison du risque accru d'insuffisance cardiaque <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un contrôle des enzymes hépatiques est recommandé. 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'effet hypoglycémiant lors de l'emploi d'inhibiteurs du CYP2C8 - Diminution de l'effet hypoglycémiant lors de l'emploi d'inducteurs du CYP2C8
insuline	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie - Prise de poids - Formation d'anticorps circulants - Lipodystrophie à l'endroit de l'injection 	<p>Contre-indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'effet hypoglycémiant lors de l'emploi d'acide acétylsalicylique, alcool, amitriptyline, -bloquants, disopyramide, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteurs des monoamine oxydases, mébendazole, stéroïdes anaboliques, certaines tétracyclines - Diminution de l'effet hypoglycémiant lors de l'emploi de chlorpromazine, corticostéroïdes, diltiazem, hormones thyroïdiennes, lithium, nifédipine, thiazides
exénatide	<p>Très souvent (≥ 1/10):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie (en association avec un sulfamidé hypoglycémiant) - Nausées, vomissements, diarrhée <p>Souvent (≥ 1/100 et < 1/10):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de l'appétit - Céphalées, vertiges - Dyspepsie, maux de ventre - Asthénie - Hyperhidrose 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale grave - Affection gastro-intestinale grave - Grossesse et allaitement <p>Précautions</p> <p>L'emploi concomitant d'insuline, de répaglinide ou d'acarbose n'est pas recommandé.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ralentissement de la vidange gastrique par l'exénatide, avec influence possible sur la vitesse de résorption d'autres médicaments
sitagliptine	<p>Souvent (≥ 1/100 et < 1/10):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nausées, diarrhée - Hypoglycémie (en association avec une glitazone) - Oedème périphérique (en association avec une glitazone) <p>Parfois (≥ 1/1.000 en < 1/100):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Somnolence - Maux de ventre, diarrhée 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale modérée à sévère - Grossesse et allaitement <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptine n'a fait l'objet que de quelques études chez les personnes âgées de plus de 75 ans. - L'emploi en association à des sulfamidés hypoglycémiant ou de l'insuline n'a pas fait l'objet d'études. 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation possible des concentrations plasmatiques de la digoxine

1. Interactions en général: risque accru d'hypoglycémie par antidiabétiques lors de l'emploi de β-bloquants et probablement aussi d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; les β-bloquants diminuent en outre les symptômes subjectifs de l'hypoglycémie.

Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions fréquents et sévères. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées. Sources: les notices des médicaments, Répertoire Commenté des Médicaments, Farmacotherapeutisch Kompas, Martindale.

10. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2

Produit / dose maximale ¹	Nom déposé / conditionnement ² / dosage ²	Prix public pour 1 jour de traitement ³ Ticket modérateur pour 1 jour de traitement pour les assurés ordinaires
SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS		
glibenclamide 15 mg	Bevoren 100 compr. à 5 mg	0,7
	Daonil 100 compr. à 5 mg	0,6
	Euglucon 100 compr. à 5 mg	0,7
gliclazide 320 mg	Diamicron 60 compr. à 80 mg	0,9
	Merck-Gliclazide 60 compr. à 80 mg	0,6
120 mg	Uni Diamicron 56 compr. (lib. prolongée) à 30 mg	0,9
glimépiride 6 mg	Amarylle 30 compr. à 3 mg	0,8
	Glimepiride-Ratiopharm 60 compr. à 2 mg	0,5
	Glimepiride Sandoz 60 compr. à 3 mg	0,6
	Merck-Glimepiride 30 compr. à 3 mg	0,7
glipizide 15 mg	Glibenese 100 compr. à 5 mg	0,6
	Minidiab 90 compr. à 5 mg	0,6
gliquidone 90 mg	Glurenorm 100 compr. à 30 mg	0,5
GLINIDES		
répaglinide 16 mg	Novonorm 120 compr. à 2 mg	1,9

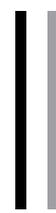
BIGUANIDES

metformine	2550 mg – 3000 mg	Glucophage	100 compr. à 850 mg	
		Merck-Metformine	100 compr. à 850 mg	
		Metformax	120 compr. à 850 mg	
		Metformine Sandoz	100 compr. à 850 mg 120 compr. à 1000 mg	
		Metformine Teva	100 compr. à 850 mg	

GLITAZONES⁴

pioglitazone	30 mg	Actos	28 caps. à 30 mg	
rosiglitazone	8mg	Avandia	28 compr. à 8 mg	

INHIBITEURS DES α -GLUCOSIDASES

acarbose	300 mg	Glucobay	60 compr. à 100 mg	
----------	--------	----------	--------------------	---

INCRETINOMIMETIQUES⁴

exénatide	20 μ g	Byetta	60 doses s.c. à 10 μ g	
-----------	------------	--------	----------------------------	---

INHIBITEURS DE LA DPP-4⁴

sitagliptine	100 mg	Januvia	98 compr. à 100 mg	
--------------	--------	---------	--------------------	---



1. Dose maximale telle que recommandée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2008.

2. Uniquement le plus grand conditionnement et le dosage maximal.

3. Source des prix: site Web CBIP (www.cbip.be: prix décembre 2007).

4. Les spécialités Actos[®] (pioglitazone), Avandia[®] (rosiglitazone), Byetta[®] (exénatide) et Januvia[®] (sitagliptine) sont remboursées en catégorie A, seulement pour l'emploi en association à des antidiabétiques oraux, et ceci en cas de contrôle insuffisant de la glycémie malgré des doses maximales de metformine et/ou d'un sulfamide hypoglycémiant. La définition de « contrôle optimal de la glycémie » n'est pas la même pour les différents produits. Pour les détails à propos des conditions de remboursement : voir www.inami.be ou www.cbip.be.

Références

1. Campbell A. Glycaemic control in type 2 diabetes. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
2. Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Van Crombrugge P, Bastiaens H, Van Royen P. Recommandations de Bonne Pratique. Diabète sucré de type 2. 2007. www.ssmg.be
3. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, Heine RJ, Van Ballegoie E, Verduijn MM, Bouma M. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2006;49:137-52. nhg.artsennet.nl
4. Smits P. Orale bloedglucoseverlagende middelen. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:103-10.
5. Wens J, Van Casteren V, Vermeire E, Van Royen P, Pas L, Denekens J. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in three Belgian regions. Registration via a network of sentinel general practices. *Eur J Epidemiol* 2001;17:743-50.
6. Anonymous. A quoi servent les antidiabétiques oraux? *La Revue Prescrire* 1996;164:541-7.
7. Rosen CJ. The rosiglitazone story-Lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Engl J Med* 2007;357:844-6.
8. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 (suppl 1):S5-20.
9. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299-307.
10. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
11. Montori V, Isley W, Guyatt G. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. *BMJ* 2007;334:882-4.
12. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
13. Kenealy T, Arroll B. Review: Mixed signals from trials concerning pharmacologic prevention of type 2 diabetes mellitus. *ACP Journal Club* 2005;143:44. Comment on: Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:736-44.
14. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Un IEC ou un sartan en prévention du diabète? *Minerva* 2007;6:2-3. Comment on: Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-6.
15. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-62.
16. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2000;342:1392-8.
17. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968. DOI: 10.1002/14651858.CD002968.pub2.
18. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control of type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2007;147:357-69.
19. Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, Wilson R, Cheng D, Wiley C, Selvin E, Malaka D, Akpala C, Brancati F, Bass E. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. *Comparative Effectiveness Review No. 8*. (Prepared by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2007. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/reviews.cfm.
20. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002966. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3.
21. 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.
22. Kruse JA. Review: metformin does not increase risk of lactic acidosis or increase lactate levels in type 2 diabetes. *EBM* 2004;9:111. Comment on: Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-602.
23. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ 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.
24. Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005;331:836-8.
25. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-8.
26. Hollander P, Yu D, Chou HS. Low-dose rosiglitazone in patients with insulin-requiring type 2 diabetes. *Arch Int Med* 2007;167:1284-90.

27. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
28. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
29. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Int Med* 2007;147:578-81.
30. Home PD, Phil D, Pocock SJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes, an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
31. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189-95.
32. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004654. DOI: 10.1002/14651858.CD004654.pub2.
33. Van de Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GEHM, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003639. DOI: 10.1002/14651858.CD003639.pub2.
34. 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.
35. Anonymous. Zimt (Diabetruw®) gegen Zucker? *Arznei-Telegramm* 2004;35:115
36. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. for the 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30
37. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.
38. Banerjee S, Tran K, Li H et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. *Technology Report no 87*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. www.cadth.ca
39. Bijl D. Nieuwe geneesmiddelen: insuline detemir. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:86-7.
40. Anonymous. Neu auf dem Markt. Basalinsulin-analog detemir (Levemir®). *Arzneitelegramm* 2004;35:92.
41. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.
42. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea-treated type 2 diabetes: UKPDS 28. *Diabetes Care* 1998;21:87-92.
43. Vermeire E. Rajouter de la rosiglitazone ou majorer la dose de glipizide chez des patients âgés présentant un diabète mal contrôlé? *Minerva* 2007;6:30-2. Comment on: Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'Neill MC, Porter LE, Heise MA, Kravitz B, Dirani RG, Freed MI; RESULT Study Group. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs. SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:49-57.
44. Anonymous. L'insuline dans le diabète de type 2. Première partie. L'insuline, une alternative parfois utile à proposer pour le diabète de type 2. *La revue Prescrire* 2005;25:355-62.
45. Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003418. DOI: 10.1002/14651858.CD003418.pub2.
46. Nobels F. Ajout d'insuline glargine ou de rosiglitazone à une association de médicaments en cas de diabète de type 2? *Minerva* 2007;6:36-8. Comment on: Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulphonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29:554-9.
47. Anonymous. Traitement des diabétiques de type 2 (non insulino-dépendants). Enfin des résultats cliniques en faveur du contrôle de la glycémie. *La Revue Prescrire* 1999;196:448-56.
48. Anonymous. Intensive blood glucose control reduced type 2 diabetes mellitus-related end points. *ACP Journal Club* 1999;130:2. Comment on: 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.
49. Anonymous. Traitement intensif du diabète de type 2. *Folia Pharmacotherapeutica* 1999;26:9-12. www.cbip.be
50. Ganda OP. Improved glycaemic control reduces microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Evid Based Med* 1998;3:147. Comment on: Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycaemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Int Med* 1998;158:134-40.
51. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Pacold I, Lee HS, and the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes (VACSDM)

- Group. Cardiovascular events and correlates in the veterans affairs diabetes feasibility trial. *Arch Intern Med* 1997;157:181-8.
52. Sigal R, Malcolm J, Arnaout A. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
 53. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid C, Kim C, Lau J. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164:1395-404.
 54. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.
 55. Anonymous. Fiche de transparence. Traitement de l'obésité. Juillet 2007. www.cbip.be
 56. Vijan S. Hypertension in diabetes. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
 57. Marre M, Lievre M, Chatellier G et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328:495-9.
 58. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006257. DOI: 10.1002/14651858.CD006257.
 59. Alkhenizan A. Diuretic-based therapy reduced cardiovascular mortality in older patients with isolated systolic hypertension and diabetes. *ACP Journal Club* 2005;142:64. Comment on: Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS et al. Long-term effect of diuretic- based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35.
 60. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
 61. Kaplan NM. Vascular outcomes in type 2 diabetes: an ADVANCE? *Lancet* 2007;370:804-5.
 62. National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes. Management of blood pressure and blood lipids. October 2002. www.nice.org.uk
 63. Shlipak M. Diabetic nephropathy. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
 64. Strippoli GFM, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub2.
 65. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
 66. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker versus a diuretic. *Arch Int Med* 2005;165:936-46.
 67. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
 68. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
 69. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 2026-33.
 70. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting- enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
 71. Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69. www.wvvh.be
 72. Patel J. Dyslipidaemia in diabetes. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
 73. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2004;140:650-8.
 74. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman G, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
 75. Anonymous. CARD-Studie: atorvastatin (Sortis) bei Diabetes. *Arznei-Telegramm* 2004;35:93-4.
 76. Montori VM. Atorvastatin did not prevent cardiovascular events in type 2 diabetes. *ACP Journal Club* 2006;145:62. Comment on: Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the atorvastatin study for prevention of coronary heart disease end points in non-insulin dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
 77. Anonymous. Cholesterol and statins. *Bandolier Extra*. April 2004. www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier

78. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
79. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J* 2007;28:1925-7.
80. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
81. Sunaert P.; Feyen L. L'étude Steno-2: prise en charge multifactorielle du diabète de type 2. *Minerva* 2004;3:29-32. Comment on: Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
82. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
83. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagons-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
84. Anonymous. Flash: L'exénatide. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:80. www.cbip.be
85. Anonymous. Inkretinmimetica und DPP-IV-Antagonisten in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneimittelbrief* 2007;41:50.
86. Anonymous. Exénatide (Byetta®) Diabète de type 2: pour quelques patients en surpoids. *La Revue Prescrire* 2007;27:485-9.
87. Regional Drug and Therapeutics Centre. New drug evaluation: exenatide. August 2007. www.nyrdtc.nhs.uk
88. Zinman B, Hoogwerf B, Duran S et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Int Med* 2007;146:477-85.
89. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2005;143:559-69.
90. Pugh JA. Sitagliptin improved glycemic control and β -cell function in type 2 diabetes. *ACP Journal Club* 2007;146:39. Comment on: Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
91. Regional Drug and Therapeutics Centre. New drug evaluation: sitagliptin. August 2007. www.nyrdtc.nhs.uk
92. Anonymous. Neues orales Antidiabetikum: DPP-IV-Hemmer Sitagliptin (Januvia®). *Arznei-Telegramm* 2007;38:56-7.
93. Montori VM. Vildagliptin was noninferior tot rosiglitazone for glycemic control in type 2 diabetes but caused less weight gain. *ACP Journal Club* 2007;146:74. Comment on: Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007;30:217-23.