

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. Dans un avenir proche, l'ensemble des mises à jour sera intégré dans la Fiche de transparence.

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. Coppell 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 hypoglycémiant, 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 élevé^a.

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 hypoglycémiants. 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, Abaira 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 Pharmacotheapeutica 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 cardio-vasculaire 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 avéré 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-vasculaires³.

- 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 mortalité⁹. 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-Arrillaga 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 en 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 en 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 macroVascular 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 recevaient 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 incrélines, 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 incréline 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.*

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 de 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 établie²⁹.
- 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 g/lj 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 de 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 insulinotropic 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 hypoglycémiante 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 périndopril, 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 périndopril 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 périndopril⁶¹.

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 aténelol 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/lj) 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/lj a été comparé à l'énalapril 20 mg/lj 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 débuter 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	<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, β-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, β-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 (\geq 1/10):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémie (en association avec un sulfamidé hypoglycémiant) - Nausées, vomissements, diarrhée <p>Souvent (\geq 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 (\geq 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 (\geq 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

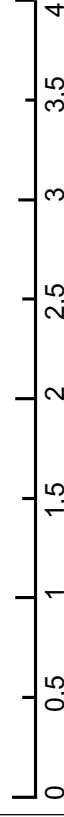
acarbose	300 mg	Glucobay	60 compr. à 100 mg	
----------	--------	----------	--------------------	------

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 sulfamidé 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 Ballegooie 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.