

Bureau de dépôt :
8400 Oostende Mail
P209156

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 40 – Numéro 9 – Octobre 2013

REUNION DE CONSENSUS

29 novembre 2012

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

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

Promoteur

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

et

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

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : P. CHEVALIER

Secrétaire : H. BEYERS

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

Comité d'organisation

Président : G. VERPOOTEN

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : J. RUIGE, M. VANHAEVERBEEK

Représentants du Groupe bibliographique : G. GOESAERT

Représentants du Comité de lecture : A. VAN MEERHAEGHE

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

Groupe bibliographique

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

Experts (orateurs)

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

Préparation pratique

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

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

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE
EFFICIENTE DU DIABÈTE DE TYPE 2
EN PREMIÈRE LIGNE DE SOINS**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, 29 novembre 2012

I. PRÉFACE

Le jeudi 29 novembre 2012, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur la prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins

Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la 28^e.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

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

Le diabète de type 2 n'est pas seulement une affection caractérisée par des anomalies du métabolisme du glucose et des graisses mais également et surtout un facteur de risque

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

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

À l'échelle mondiale, toutes les directives s'accordent à considérer la metformine comme le médicament de première ligne pour le traitement du diabète de type 2. Aussi les discussions menées lors de la présente conférence porteront-elles surtout sur les alternatives à la metformine en cas de contre-indication ou d'intolérance, et sur la place des autres antidiabétiques et de l'insuline lorsque la metformine seule n'est pas assez efficace. De même, nous examinerons comment approcher le prédiabète dans les soins de première ligne. Enfin, la conférence s'achèvera sur un débat entre un médecin généraliste, un diabétologue et un pharmacien. Les sujets que les intervenants aborderont, chacun de leur propre point de vue, sont les facteurs qui font obstacle à un traitement optimal du diabète et la manière dont des améliorations peuvent y être apportées dans la pratique de tous les jours.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (www.inami.fgov.be : « Médicaments et autres ... » – « infos scientifiques » - « Réunions de consensus »)

II. COMPOSITION DU JURY

Représentants des médecins

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

Représentants des organismes assureurs

Carina Bonnewyn
Heidi Goethals

Représentants des pharmaciens

Nathalie Duquet
Charlotte Verrue

Représentant des paramédicaux

Anne De Vits

Représentants du public

Stijn Deceukelier
Hanelore Storms

Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

III. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AINS	Antiinflammatoires non stéroïdiens
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CBIP	Centre belge d'information pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments
dL	Décilitre
DPP	Dipeptidylpeptidase
ECR	Essais Contrôlés Randomisés (Randomized Controlled Trials)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FID	Fédération Internationale du Diabète
GLP	Glucagon-Like Peptide
FG	Glycémie à jeun (fasting (plasma) glucose)
g	Gramme
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale (voir aussi OGTT)
IFG	Anomalie de la glycémie à jeun (impaired fasting glucose)
IGH	Hémoglobine glyquée augmentée (increased glycated hemoglobin)
IGT	Intolérance au glucose (impaired glucose tolerance)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
mg	Milligramme
mL	Millilitre
OGTT	Oral Glucose-Tolerance Test (voir aussi HGPO)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RCT	Randomized Controlled Trials (Essais Contrôlés Randomisés)
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
U	Unité

IV. GRADE:

- Niveaux de preuve attribués aux conclusions
- Niveaux de recommandation

NIVEAUX DE PREUVE

A. Niveau de preuve élevé

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

B. Niveau de preuve modéré

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

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

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

NIVEAUX DE RECOMMANDATION

1. Forte recommandation

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

2. Faible recommandation

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

V. APERÇU DES SPÉCIALITÉS

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

VI. CONCLUSIONS

Pour les données de l'étude de la littérature et les données apportées par les experts, le jury renvoie le lecteur au texte long du rapport du jury (voir site web de l'INAMI).

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

1. EPIDÉMIOLOGIE ET CIBLES THÉRAPEUTIQUES

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

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

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

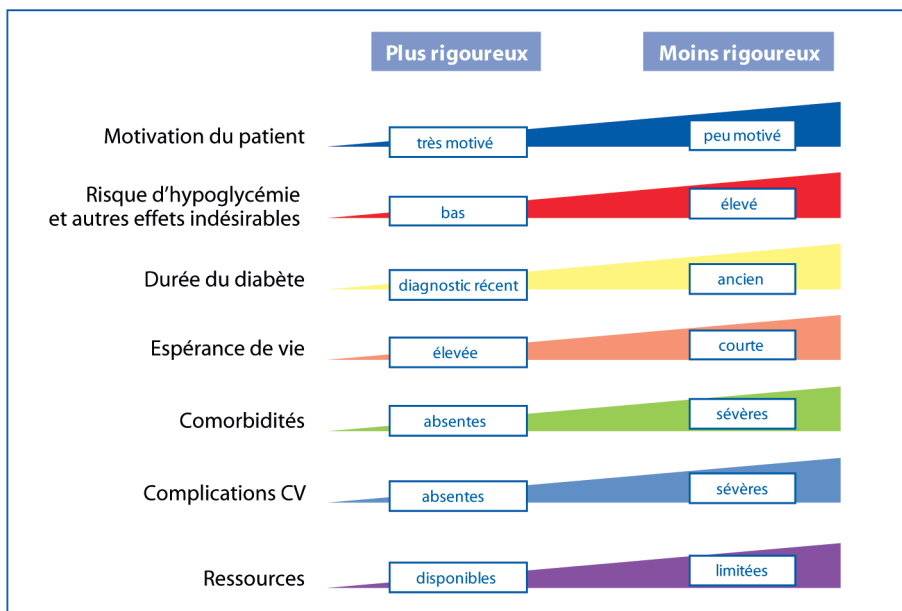
* Une durée courte signifie un diabète de diagnostic de moins de 5 à 10 ans. Une durée longue signifie un diabète de plus de 10 ans de diagnostic.

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

Le jury a attribué au tableau 1 un grade de recommandation 1B (Forte recommandation, GRADE B), mais il insiste sur le fait que la détermination d'une valeur optimale d'HbA_{1c} chez un patient constitue un exercice individuel, qui nécessite de tenir compte des spécificités du patient. Dans la littérature, on parle d'approche centrée sur le patient : une prestation de soins qui soit respectueuse du patient, qui réponde à ses préférences personnelles, à ses besoins et à ses valeurs et qui s'assure que ces valeurs guident toutes les décisions cliniques. Les éléments que le clinicien doit prendre en compte au moment de déterminer la valeur optimale d'HbA_{1c} pour chaque patient individuellement sont détaillés dans la Figure 1.

Figure 1

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



2. PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DE TYPE 2

2.1. Monothérapie

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

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

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

Contre-indications absolues

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

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

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

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

Contre-indications relatives (GRADE C, Faible recommandation)

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

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

Insuffisance cardiaque congestive (cf. supra).

Risque chronique de déshydratation ou d'hypovolémie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les médecins doivent informer tous les patients diabétiques traités par metformine qu'ils doivent arrêter leur traitement dans toutes les situations où ils risquent une déshydratation, comme en cas de vomissements ou de diarrhée. La prise de diurétiques et/ou de laxatifs peut favoriser la déshydratation, particulièrement chez les personnes âgées. Plusieurs médicaments peuvent interférer avec la fonction rénale. Les AINS et les inhibiteurs du SRAA peuvent favoriser une insuffisance rénale aiguë, spécialement chez les individus déshydratés. (GRADE C, Forte recommandation)

Les études ont montré que la metformine pouvait être utilisée sans risque et efficacement chez les patients plus âgés atteints de diabète de type 2, pour autant que les précautions de prescription usuelles soient respectées (posologie adaptée à la fonction rénale). (GRADE C, Forte recommandation)

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

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

Les sulfamides hypoglycémiantes sont considérés comme le traitement alternatif de premier choix en cas d'intolérance à la metformine. (GRADE A, Forte recommandation) Elles provoquent moins de troubles gastro-intestinaux, mais sont à l'origine d'une prise de poids et d'un risque plus élevé d'hypoglycémie.

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

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

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

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

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

2.2. Quand la metformine seule ne suffit plus

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

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

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

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

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

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

Risque d'hypoglycémie :

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

Influence sur le poids :

Beaucoup de patients diabétiques sont en surpoids. Une perte pondérale peut contribuer à maintenir la glycémie sous contrôle. Les incrétinomimétiques peuvent conduire à une perte de poids conséquente. En revanche, les autres molécules entraînent une prise de poids plus ou moins importante. C'est avec la pioglitazone que cette prise de poids est la plus prononcée. Au contraire, c'est avec les gliptines qu'elle est la moins forte.

Effets secondaires gastro-intestinaux :

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

Suspicion de cancer :

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

Insuffisance rénale :

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

Insuffisance cardiaque :

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

Âge :

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

Préférences du patient :

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

Coût :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. PRISE EN CHARGE DU PRÉDIABÈTE

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

3.1.1. Définition du prédiabète

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

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

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

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

Il semble également évident que l'abaissement de la valeur limite induise une hausse de la sensibilité tout en augmentant le nombre de personnes diagnostiquées avec un prédiabète. C'est aussi la raison pour laquelle l'OMS tient à conserver la précédente valeur limite de 110 mg/dL : baisser la valeur à 100 mg/dL multiplierait par deux ou par trois le nombre de prédiabètes.

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

Tableau 2. Avantages et désavantages des tests de dépistage du diabète

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

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

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

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

Conséquences microvasculaires

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

Rétinopathie

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

Néphropathie

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

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

Neuropathie

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

Conséquences macrovasculaires

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

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

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

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

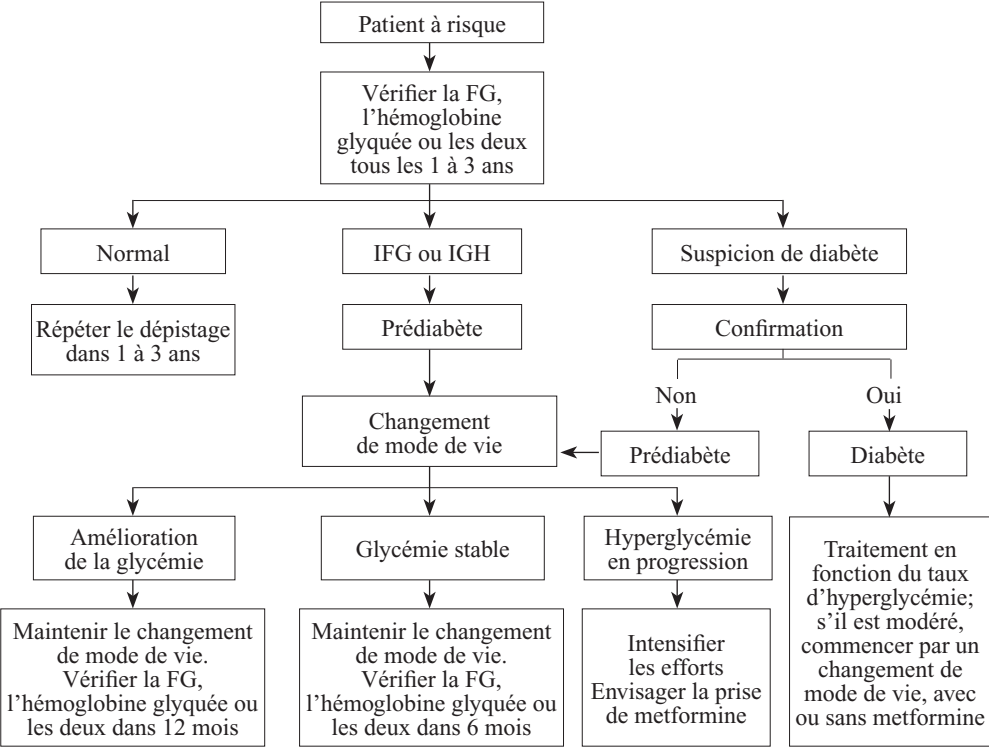
Plusieurs classes d'antidiabétiques ont été étudiées.

- La METFORMINE réduit de 40% l'évolution vers le diabète de type 2 par rapport au placebo. Les sujets obèses de moins de 60 ans sont sa meilleure cible (GRADE A, Forte recommandation). Son action se situant essentiellement sur la sensibilité à l'insuline au niveau du foie, il est possible que son efficacité résulte davantage d'un traitement précoce de l'hyperglycémie que d'une authentique prévention. Son effet disparaît progressivement après l'interruption du traitement. Elle n'influence pas le déclin des cellules β . Elle n'améliore pas la morbi-mortalité cardiovasculaire. Elle est moins efficace que les mesures hygiéno-diététiques, et si ces dernières sont bien suivies, sa prescription n'apporte rien de plus. Son faible coût, son profil acceptable de tolérance et la longue expérience accumulée dans l'utilisation de cette molécule en font néanmoins actuellement un premier choix. Plusieurs sociétés de diabétologie (2 recommandations sur 3) la recommandent chez le sujet à haut risque de diabète, obèse (BMI \geq 30 kg/m²), avec une HbA_{1c} \geq 6,42 mmol/mol.

- Les GLITAZONES (en Belgique, seulement la PIOGLITAZONE) sont jusqu'à deux fois plus efficaces que la METFORMINE. Agissant sur la sensibilité à l'insuline et probablement surtout sur la cellule β , elles réalisent une authentique prévention. Malheureusement leur profil défavorable d'effets secondaires, notamment cardiologiques, et leur coût élevé font qu'elles ne sont recommandées actuellement par aucune société de diabétologie, en dépit de leur efficacité.
- Une seule étude a démontré que l'ACARBOSE réduit de 25% le risque d'évolution vers le diabète. Cet effet disparaît progressivement à l'arrêt du traitement et ne constitue donc pas une authentique prévention. Par ailleurs, une diminution très significative (- 49%) des événements cardiovasculaires est mentionnée. Les effets secondaires (principalement digestifs) de cette molécule ont entraîné un drop-out important dans l'étude (environ 30%), ce qui en affaiblit probablement les conclusions.
- Les INCRETINOMIMETIQUES : ni les analogues (injectables) de la GLP-1, ni les gliptines n'ont fait l'objet d'études de prévention du diabète. Leur mode d'action (stimulation glucose-dépendante de l'insulinosecretion, inhibition de la sécrétion de glucagon), leur probable effet protecteur de la fonction β , la perte de poids qu'elles induisent et l'absence de risque d'hypoglycémie en font une classe thérapeutique porteuse d'espoir. A l'heure actuelle, aucune recommandation ne les mentionne dans la prévention du diabète.
- L'INSULINE GLARGINE, un analogue de l'insuline, a démontré une efficacité marginale sur l'évolution vers le diabète de type 2 (insuline 30%, standard 35%, $p < 0,05$). Cet effet disparaît à l'arrêt du traitement, suggérant qu'il ne s'agit pas d'une vraie prévention. Il y a un risque d'hypoglycémie. Aucun bénéfice cardiovasculaire n'a été observé. Aucune recommandation à prescrire.

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

Figure 2. Suggestion d’approche pour le dépistage du diabète chez les patients à risque. Une anomalie de la glycémie à jeun (IFG) est définie comme une glycémie plasmatique à jeun (FG) allant de 100 à 125 mg par décilitre (5,6 à 6,9 mmol par litre). L’hémoglobine glyquée augmentée (IGH) est définie par un niveau d’hémoglobine glyquée comprise entre 5,7 et 6,4%. Le diagnostic du diabète est confirmé par un test répété un autre jour ou par un test alternatif (par exemple : hémoglobine glyquée à la place de la FG ou vice versa) réalisé le même jour ou un jour différent. Si le résultat du test se situe dans la fourchette prédiabétique, le patient doit être conseillé ou traité comme tel. Si le résultat est entièrement normal (ce qui est improbable), il faut envisager un nouveau dépistage dans les 6 mois. Un changement de mode de vie thérapeutique est défini comme une diète hypocalorique, une perte de poids et une augmentation de la dépense physique.



4. TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : FACTEURS D'AMÉLIORATION ET OBSTACLES DANS LA PRATIQUE QUOTIDIENNE

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

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

Comment améliorer le traitement du diabète de type 2 ?

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

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

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

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

VII. CONCLUSION GÉNÉRALE

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

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

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

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

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

Une fois que le diagnostic du diabète de type 2 a été posé, le patient doit, si nécessaire, adapter son mode de vie en fonction de la maladie. En matière de médicaments, la metformine demeure le premier choix. Les effets indésirables les plus importants sont d'ordre gastro-intestinal et peuvent être évités en adoptant une posologie lente et en évitant d'absorber la metformine à jeun. L'acidose lactique constitue une complication redoutable de la metformine, mais elle est heureusement rare. Une fonction rénale

réduite, un risque d'hypoxie tissulaire et d'insuffisance hépatique constituent des contre-indications éventuelles. Il est conseillé d'arrêter la prise de metformine en cas de possibilité de déshydratation, d'usage de produits de contraste néphrotoxiques et la veille d'une opération chirurgicale programmée.

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

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

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

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

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