

Bureau de dépôt :  
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

*Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"*  
*Volume 31 – Numéro 7 – Juillet 2004*

**RÉUNION  
DE  
CONSENSUS**

**13 novembre 2003**

**L'usage adéquat  
des antidiabétiques oraux**

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

## ***Promoteur***

Monsieur R. DEMOTTE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

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

*Président:* M. VERMEYLEN

*Vice-président:* G. VERPOOTEN

*Secrétaire:* H. BEYERS

*Membres:* P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, L. VAN BORTEL, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

## ***Comité d'organisation***

*Président:* G. VERPOOTEN

*Secrétaire:* H. BEYERS (INAMI)

*Experts:* C. MATHIEU, F. NOBELS

*Membres:* P. CHEVALIER, E. COUTURIER, D. DESIR, C. GILLET, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT

*INAMI:* M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

## ***Groupe bibliographique***

Projekt Farmaka - Gand

Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain - Bruxelles

## ***Préparation pratique***

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion de Pharmanet, Service des Soins de Santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

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

RÉUNION DE CONSENSUS

# **L'usage adéquat des antidiabétiques oraux**

**RAPPORT DU JURY**

Bruxelles, le 13 novembre 2003

## 1. INTRODUCTION

Le jeudi 13 novembre 2003, 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 "L'usage adéquat des antidiabétiques oraux". Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM) a choisi de se pencher sur ce sujet tant en raison de l'accroissement de l'incidence et des frais qui en découlent qu'en raison de la commercialisation de deux nouvelles classes de médicaments dont il y a lieu de déterminer la place dans le traitement.

Le diabète est une affection caractérisée par un taux de glucose sanguin élevé. Si deux prélèvements sanguins sur plasma veineux révèlent une glycémie à jeun supérieure à 126mg/dL (7 mmol/L) ou une glycémie postprandiale supérieure à 200mg/dL (11,1 mmol/L), on peut diagnostiquer un diabète sucré. Lorsque la glycémie à jeun se situe entre 110 et 126mg/dL (6,1 et 7 mmol/L), il est question de glycémie à jeun perturbée et lorsque les valeurs relevées 2 heures après charge en glucose oscillent entre 140 et 200 mg/dL (7,78 et 11,1 mmol/L), le diagnostic est une intolérance au glucose. Chez ces personnes, le risque de développer un diabète ainsi que le risque cardiovasculaire sont importants.

Le diabète de type 2 est caractérisé par une sécrétion d'insuline insuffisante, d'une part, et une insulino-résistance dans les tissus hépatiques, musculaires et adipeux, d'autre part. Un excès pondéral, une activité physique insuffisante et la prise de certains médicaments jouent un rôle dans la pathogenèse.

Le risque de développer la maladie augmente avec l'âge. Il s'agit en outre d'une maladie dont la gravité augmente tout au long de son évolution en raison d'une réduction progressive de la fonction des cellules  $\beta$ . Le traitement du diabète de type

2 ne peut dès lors être envisagé de manière statique mais doit être adapté en fonction de l'évolution de l'affection.

L'insulinorésistance qui caractérise le diabète de type 2 est souvent associée à une hypertension, une dyslipidémie, une hyperuricémie et une hypercoagulabilité. Diverses études épidémiologiques ont révélé que ce syndrome d'insulinorésistance entraîne une morbidité et mortalité cardiovasculaire très élevée. La présence d'obésité abdominale, d'hypertension, d'hypertriglycéridémie et de tolérance au glucose perturbée - toutes associées à une insulinorésistance – est appelée 'syndrome métabolique'. 85 – 90 % des patients atteints de diabète de type 2 présentent ce phénotype.

L'on peut en résumé conclure que le diabète de type 2 constitue une menace sérieuse pour la santé mondiale non seulement en raison de l'apparition du diabète proprement dit mais aussi compte tenu des affections qui y sont associées et des complications chroniques qu'il entraîne. Ce diabète est l'une des principales causes des troubles cardiaques et vasculaires, de la cécité, de l'insuffisance rénale et des amputations.

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 dixième.

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, celle-ci était suivie d'un débat démocratique dans lequel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

Le texte de consensus traite des aspects suivants des maladies thrombo-emboliques veineuses:

- Epidémiologie du diabète de type 2 en Belgique ; impact sur les soins de santé.
- Pathogenèse, prévention et traitement du diabète de type 2 : quel est le rôle de la prévention et du traitement non médicamenteux du diabète de type 2?
- Usage adéquat des 5 classes d'antidiabétiques oraux.
- Y a-t-il des interventions susceptibles d'améliorer la compliance thérapeutique?
- Utilisation de l'insuline dans le traitement du diabète de type 2.

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 et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail [herman.beyers@INAMI.fgov.be](mailto:herman.beyers@INAMI.fgov.be)). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Dispensateurs de soins – médecins – données Pharmanet – réunions de consensus").



## 2. COMPOSITION DU JURY

Le jury était composé comme suit:

### *Représentants des médecins*

André Bourgeois (médecin généraliste)  
Geert De Loof (médecin généraliste)  
Claire Gazzotti (spécialiste)  
Manu Henckes (spécialiste) Président  
Dominique Pestiaux (médecin généraliste) Vice-Président  
Jos Tits (spécialiste)

### *Représentants des organismes d'assurance*

Carl Clinckers  
Heidi Goethals

### *Représentants des pharmaciens*

Jean Barbé  
Paul Perdieus

### *Représentant des infirmiers*

Michèle Transon

### *Représentant des diététiciens*

Jacqueline Absolonne

### *Représentant du public*

Stijn Deceukelier

### *Secrétaires pendant les réunions du jury*

Johan De Haes et André De Swaef

Pour élaborer ses directives, le jury a utilisé les niveaux de preuves scientifiques suivants:

**Niveau de preuve I a** : 1 ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante, plusieurs ECR (Essais Cliniques Randomisés) de qualité suffisante

**Niveau de preuve I b** : 1 ECR de qualité suffisante

**Niveau de preuve II** : des méta-analyses ou ECR de qualité insuffisante ou avec des résultats contradictoires, études autres que ECR (cohortes, cas-témoins, séries de cas) sur la base de l'évaluation de la qualité des données par le jury ou les experts.

**Niveau de preuve III** : opinions d'experts fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.



### 3. CONCLUSIONS

Après l'analyse des données de la littérature, l'écoute des exposés des experts à la réunion de consensus du 13 novembre 2003 et après délibération, le jury arrive aux conclusions reprises ci-après.

#### 3.1. L'épidémiologie du diabète de type 2 en Belgique ; impact sur les soins de santé

##### a) Epidémiologie

Au cours des dix dernières années, l'on a enregistré partout dans le monde une augmentation considérable du nombre de cas de diabète. En 2003, le diabète a affecté 194 millions de personnes, soit 5.1 % de la population mondiale. Selon la International Diabetes Federation, ce nombre passera à 333 millions d'ici à 2025. Cette évolution concerne surtout le diabète de type 2.

La **surcharge pondérale** et le **vieillessement** de la population jouent un rôle important.

A l'heure actuelle, en Belgique la prévalence (pourcentage de la population souffrant de diabète) oscille entre 2 et 5 %, selon les études, et l'incidence (nombre de nouveaux cas par an) est de 231/100.000 patients/années. La prévalence moyenne en Europe était de 7,8 % en 2003. L'on prévoit que d'ici à 2025, ce chiffre passera à 9,1 %.

Tous les cas de diabète de type 2 sont loin d'être connus. Certaines études ont démontré qu'il y a environ autant de diabétiques non traités que de patients traités. Si un dépistage précoce du diabète implique une augmentation considérable du nombre de diabétiques connus, il peut par ailleurs avoir des conséquences importantes sur l'apparition (le traitement) de complications.

L'Institut Scientifique de la Santé Publique a constitué un groupe d'experts qui a rédigé un consensus belge sur le dépistage du diabète de type 2.

<http://www.iph.fgov.be/epidemi/epien/index000.htm>

##### b) Complications et coûts du diabète de type 2

Les complications liées au diabète de type 2 sont à la fois microvasculaires et macrovasculaires. Parmi les complications microvasculaires, citons la rétinopathie diabétique, la neuropathie et la néphropathie. Les complications macrovasculaires sont les AVC, les affections vasculaires périphériques et l'infarctus du myocarde.

Une personne atteinte de diabète coûte au système de santé 2 à 3 fois plus qu'une personne non-diabétique. En ce qui concerne la Belgique, les données révèlent que les patients souffrant de diabète avec complications micro- et macrovasculaires

coûtent environ 3,5 fois plus que les diabétiques ne présentant aucune complication. L'accroissement prévu du nombre de cas de diabète entraînera, au cours des années à venir, une augmentation de la pression sur le budget de la santé. Ce coût supplémentaire est principalement dû aux complications.

### **3.2. Pathogenèse, prévention et traitement du diabète de type 2 : quel est le rôle de la prévention et du traitement non médicamenteux du diabète de type 2?**

#### **a) Prévention**

Un examen de dépistage doit être pratiqué chez les patients présentant des risques quant à l'apparition du diabète. (tableau 1).

Outre ce dépistage, il importe également de faire de la prévention primaire visant, notamment, à éviter que ne se développe le diabète de type 2.

Ces mesures préventives s'inscrivent dans le cadre de mesures générales à perspective plus large qui visent à prévenir les affections cardiovasculaires. A côté des mesures citées ci-dessus, citons surtout les démarches visant à déconseiller aux patients de fumer et à les accompagner dans leur décision d'arrêter de fumer, l'approche des troubles lipidiques et le dépistage et le traitement de l'hypertension.

Tableau 1 : facteurs de risque pour l'apparition du diabète de type 2

<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Age <math>\geq</math> 45 ans</li><li>▪ Excès pondéral (BMI <math>\geq</math> 25 kg/m<sup>2*</sup>)</li><li>▪ Graisse viscérale (tour de taille <math>&gt;102</math> cm (hommes) <math>&gt;88</math>cm (femmes) – mesuré au niveau du nombril)</li><li>▪ Existence d'un parent au premier degré atteint de diabète</li><li>▪ Activité physique insuffisante</li><li>▪ Membre d'un groupe ethnique à haut risque (p. ex. Personnes originaires des pays du Maghreb et du Pakistan)</li><li>▪ Pré-diabète déjà constaté (IGT)</li><li>▪ Antécédents de diabète de la grossesse ou mise au monde d'un bébé dont le poids excède 4,05 kg</li><li>▪ Hypertension (<math>\geq</math> 140/90 mm Hg systolique)</li><li>▪ Niveau HDL-cholestérol <math>\leq</math> 35 mg/dL (0.90 mmol/L) et/ou niveau des triglycérides <math>\geq</math> 250 mg/dL (2,82 mmol/L)</li><li>▪ Syndrome des ovaires polykystiques</li><li>▪ Antécédents d'affections vasculaires</li></ul>
*Pas nécessairement valable pour tous les groupes ethniques

Les mesures diététiques complétées par une activité physique réduisent de manière significative le risque de développer un diabète de type 2 chez les patients à risque (surtout chez les patients présentant une tolérance au glucose perturbée (IGT)).  
(niveau I b)

## **b) Traitement**

Il a aussi été constaté que, chez des patients diabétiques diagnostiqués, l'exercice d'une activité physique (associée ou non à des mesures diététiques) avait un effet positif sur l'HbA<sub>1c</sub> (un critère intermédiaire) (niveau I a).

## **c) Recommandations**

Vu l'importance des mesures non médicamenteuses (activité physique et changement des habitudes alimentaires) en matière de prévention et de traitement, le jury fait part des recommandations suivantes :

- Vu l'efficacité de la prévention non médicamenteuse, celle-ci doit l'emporter sur la prévention médicamenteuse. (niveau I b)
- Les mesures préventives doivent être appliquées chez tous les patients à risque avec une attention toute particulière pour les enfants. (niveau III)
- Il y a lieu de traiter les autres facteurs de risque qui favorisent l'apparition d'affections cardiovasculaires. (p. ex. tabagisme, hypertension, dyslipidémie) (niveau III)
- Les autorités doivent promouvoir la concertation multidisciplinaire axée sur les soins optimaux dont doit bénéficier le patient (diabétique). Cette équipe doit être composée tant de partenaires de première ligne (médecins généralistes, pharmaciens, diététiciens, personnel infirmier, podologues, ...) que de représentants des deuxième et troisième lignes.
- La concertation interdisciplinaire en première ligne permet de définir le rôle des différents intervenants et tous les prestataires de soins impliqués s'engagent à passer le même message. La communication réciproque de l'information, de données relatives à la compliance thérapeutique, etc. peut contribuer aux résultats. (niveau III)
- L'avis d'un diététicien lors de l'application des mesures non-médicamenteuses est indispensable. (niveau III)
- Pour les patients diabétiques de type 2, les mesures non-médicamenteuses constituent une partie essentielle du traitement et doivent être mises en œuvre à tous les stades de la maladie avec l'attention qui s'impose. Cette démarche permet d'améliorer la régulation glycémique (niveau I a, pour l'activité physique associée ou non à des mesures diététiques).

#### **d) Aperçu des différentes mesures non médicamenteuses qui jouent un rôle dans le traitement et la prévention du diabète de type 2**

- Mesures diététiques. Les programmes d'alimentation doivent être individualisés.
  - o Diminution raisonnable des apports énergétiques à long terme
  - o Importance de fractionner l'alimentation (4 repas par jour : éviter le grignotage continu)
  - o 45 % d'hydrates de carbone dont la majorité à index glycémique faible
  - o 35 % de graisses (< 10 % de graisses saturées et < 300 mg de cholestérol par jour)
  - o 20 % de protéines
  - o Importance des fibres alimentaires (min. 30 à 40 g par jour)
  - o Maximum 1 à 2 boissons alcoolisées par jour.
  
- Activité physique régulière : le programme idéal pour des 'personnes en bonne santé': 30 à 45 minutes par jour, pratiquement tous les jours de la semaine (5 jours par semaine), avec un niveau d'effort correspondant à 50 – 75 % de la capacité d'effort maximale.
  - o Les efforts doivent être intensifiés progressivement en fonction des possibilités de la personne.
  - o Priorité à la régularité plutôt qu'à l'intensité de l'activité physique (30 min/j - 5 j / 7)
  
- Activité physique et perte de poids : les premiers 10 % sont les plus importants.

### 3.3. Usage adéquat des 5 classes d'antidiabétiques oraux

#### a) Description des différentes classes médicamenteuses

Tableau 2a: aperçu de l'usage des différents produits

Produit	Posologie	Quand le prendre	Interactions
<b>SULFONYLUREA</b>			
Glibenclamide	2,5 – 10 mg	1 à 2 prise(s) par jour	effet hypoglycémiant amoindri en cas d'utilisation simultanée d'aminoglutéthimide, de phénothiazines, de rifamycine
Gliclazide	40 – 320 mg	1 à 2 prise(s) par jour	effet hypoglycémiant augmenté en cas d'utilisation simultanée d'inhibiteurs de l'ACE, d'antagonistes de l'angiotensine II, de chloramphénicol, de coumarine, de fibrates, de dérivés azolés, d'inhibiteurs de la MAO, d' AINS, de phénylbutazone
Gliclazide - libération lente	30 – 120 mg	1 prise par jour	
Glimepiride	1 – 6 mg	1 prise par jour	
Glipizide	2,5 – 10 mg	2 x par jour 15 min. avant le repas ; en une seule prise 15 min. avant le petit déjeuner	
Gliquidon	15 – 60 mg	2 x par jour 15 min. avant le repas ; en une seule prise 15 min. avant le petit déjeuner	

Tableau 2b: aperçu des spécialités disponibles et leur coût:

Produit	Marque déposée	Conditionnement	Coût/jour <sup>1</sup>
<b>SULFONYLUREA</b>			
Glibenclamide	Bevoren	100 compr. (séc.) à 5 mg	0,11 – 0,46 €
	Daonil	30 compr. (séc.) à 5 mg 100 compr. (séc.) à 5 mg	0,13 – 0,51 € 0,11 – 0,46 €
	Euglucon	100 compr. (séc.) à 5 mg	0,11 – 0,46 €
Gliclazide	Diamicron	20 compr. (séc.) à 80 mg 60 compr. (séc.) à 80 mg	0,11 – 0,97 € 0,11 – 0,89 €
	Merck-Gliclazide	60 compr. (séc.) à 80 mg	0,09 – 0,66 €
Gliclazide - libération lente	Uni Diamicron	56 compr. à 30 mg	0,23 – 0,92 €
Glimepiride	Amarylle	30 compr. (séc.) à 2 mg	0,17 – 1,02 €
Glipizide	Glibenese	100 compr. (séc.) à 5 mg	0,1 – 0,4 €
	Minidiab	30 compr. (séc.) à 5 mg 90 compr. (séc.) à 5 mg	0,11 – 0,49 € 0,1 – 0,4 €
Gliquidon	Glurenorm	40 compr. (séc.) à 30 mg	0,11 – 0,43 €
		100 compr. (séc.) à 30 mg	0,09 – 0,34 €

<sup>1</sup> Dans la colonne prix, le premier montant correspond au prix de la faible dose d'entretien et le second montant au prix de la forte dose d'entretien.

Suite du Tableau 2a: aperçu de l'usage des différents produits

Produit	Posologie	Quand le prendre	Interactions
<b>GLINIDES</b>			
Repaglinide	0,5 – 4 mg	Dose répartie, prise avant le repas ; PAS DE repas, PAS DE prise	effet hypoglycémiant amoindri en cas d'utilisation simultanée d'aminoglutéthimide, de phénothiazines, de rifamycine effet hypoglycémiant augmenté en cas d'utilisation simultanée d'inhibiteurs de l'ACE, d'antagonistes de l'angiotensine II, de chloramphénicol, de coumarine, de fibrates, de dérivés azolés, d'inhibiteurs de la MAO, d'AINS, de phénylbutazone
<b>BIGUANIDES</b>			
Metformine	1 – 1,7 g	PAS à jeun, pendant ou après le repas ; si dose > 850 mg, plusieurs prises	alcool augmente risque d'acidose lactique et d'hypoglycémie effet hypoglycémiant augmenté en cas d'utilisation simultanée d'inhibiteurs de l'ACE, d'antagonistes de l'angiotensine II, de cimétidine, d'inhibiteurs de la MAO, d'octréotide
<b>GLITAZONES</b>			
Pioglitazone	15 – 30 mg	1 ou 2 comprimés par jour en une seule prise le matin	Ne pas associer à de l'insuline vu que cela augmente le risque de défaillance cardiaque.
Rosiglitazone	4 – 8 mg		

Suite du Tableau 2b: aperçu des spécialités disponibles et leur coût:

Produit	Marque déposée	Conditionnement	Coût/jour <sup>1</sup>
<b>GLINIDES</b>			
Repaglinide	Novonorm	120 compr. à 0,5 mg 120 compr. à 1 mg 120 compr. à 2 mg	0,22 – 1,86 € 0,11 – 0,92 € 0,06 – 0,46 €
<b>BIGUANIDES</b>			
Metformine	Metformax	40 compr. (séc.) à 850 mg 120 compr. (séc.) à 850 mg	0,1 – 0,2 € 0,09 – 0,14 €
	Glucophage	60 compr. à 500 mg 100 compr. à 850 mg	0,13 – 0,23 € 0,09 – 0,14 €
	Merck-Metformine	60 compr. à 500 mg 100 compr. à 850 mg	0,11 – 0,2 € 0,09 – 0,14 €
	Metformiphar	60 compr. à 500 mg 100 compr. à 850 mg	0,11 – 0,2 € 0,09 – 0,14 €
<b>GLITAZONES</b>			
Pioglitazone	Actos	28 compr. à 15 mg 28 compr. à 30 mg	1,43 – 2,89 € 1,03 – 2,09 €
Rosiglitazone	Avandia	28 compr. à 4 mg 28 compr. à 8 mg	1,34 – 2,69 € 0,97 – 1,93 €

<sup>1</sup> Dans la colonne prix, le premier montant correspond au prix de la faible dose d'entretien et le second montant au prix de la forte dose d'entretien.



Suite du Tableau 2a: aperçu de l'usage des différents produits:

<b>Produit</b>	<b>Posologie</b>	<b>Quand le prendre</b>	<b>Interactions</b>
<b>ACARBOSE</b>			
Acarbose	75 – 300 mg	Une prise à chaque repas	effet hypoglycémiant amoindri en cas d'utilisation simultanée de laxatifs et de pancréatine effet hypoglycémiant augmenté en cas d'utilisation simultanée de néomycine
<b>PREPARATIONS COMBINEES</b>			
Glibenclamide + Metformine	2,5 – 30 mg glibenclamide et 500 à 3000 mg metformine	1 ou 2 comprimés 1 à 3 fois par jour	voir glibenclamide et metformine

Suite du Tableau 2b: aperçu des spécialités disponibles et leur coût:

Produit	Marque déposée	Conditionnement	Coût/jour <sup>1</sup>
<b>ACARBOSE</b>			
Acarbose	Glucobay	120 compr. à 50 mg 60 compr. (séc.) à 100 mg	0,66 – 1,3 € 0,49 – 0,97 €
<b>PREPARATIONS COMBINEES</b>			
Glibenclamide + Metformine	Glucovance	120 compr. de glibenclamide 2,5 mg et de metformine 500 mg 120 compr. de glibenclamide 5 mg et de metformine 500 mg	0,18 – 1,09 €

<sup>1</sup> Dans la colonne prix, le premier montant correspond au prix de la faible dose d'entretien et le second montant au prix de la forte dose d'entretien.

Tableau 3: Aperçu des différentes classes d' antidiabétiques oraux

<b>Sulfonylurées</b>	<b>Glinides</b>	<b>Biguanides</b>
<b>Mode d'action</b>		
Augmentation de la sécrétion d'insuline par la pancréas	Augmentation de la sécrétion d'insuline par la pancréas	Diminution de la production de glucose par le foie
<b>Avantages</b>		
<p>bien connus</p> <p>effet sur la régulation glycémique clairement démontré (critère intermédiaire, <b>niveau I a)</b></p> <p>diminue le risque de complications microvasculaires (<b>niveau I b)</b></p>	<p>effet sur la glycémie démontré (critère intermédiaire ; <b>niveau I a)</b></p> <p>fait davantage baisser la glycémie postprandiale</p>	<p>bien connus</p> <p>prise de poids moindre par rapport à l'insuline et aux sulfonylurées</p> <p>pas d'hypoglycémie en monothérapie</p> <p>effet démontré sur des complications macrovasculaires chez des patients présentant surcharge pondérale et obésité (<b>niveau I b)</b></p> <p>baisse prouvée de la mortalité totale, de l'infarctus du myocarde aigu et des décès liés au diabète (<b>niveau I b)</b></p> <p>Aucune différence par rapport à la baisse de l'HbA<sub>1c</sub> provoquée par les sulfonylurées (<b>niveau II)</b></p>
<b>Inconvénients</b>		
<p>hypoglycémie</p> <p>prise de poids</p>	<p>hypoglycémie</p> <p>prise de poids</p> <p>pas de données à long terme</p> <p>coût</p>	<p>acidose lactique (rare)</p> <p>problèmes gastro-intestinaux</p> <p>diverses contre-indications</p>

<b>Inhibiteurs des <math>\alpha</math>-glucosidases</b>	<b>Glitazones</b>
<b>Mode d'action</b>	
Diminution de l'absorption des hydrates de carbones dans les intestins	Augmentation de la disponibilité du glucose périphérique
<b>Avantages</b>	
<p>effet démontré sur la régulation glycémique (critère intermédiaire ; <b>niveau I a</b>)</p> <p>fait surtout baisser la glycémie postprandiale</p> <p>pas d'hypoglycémie en monothérapie</p>	<p>pas d'hypoglycémie en monothérapie</p> <p>effet démontré sur la régulation glycémique (critère intermédiaire ; <b>niveau I a</b>)</p>
<b>Inconvénients</b>	
<p>effets secondaires au niveau gastro-intestinal (45 à 80 %)</p> <p>pas de données à long terme pour monothérapie</p> <p>pas remboursés</p>	<p>slow onset of action</p> <p>action lente</p> <p>pas de données à long terme</p> <p>prise de poids</p> <p>œdème</p> <p>coût</p>

Suite du Tableau 3: Aperçu des différentes classes d' antidiabétiques oraux

<b>Sulfonylurées</b>	<b>Glinides</b>	<b>Biguanides</b>
<b>Effets non désirés</b>		
hypoglycémie troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, brûlures d'estomac, diarrhées et goût métallique)	hypoglycémie arthralgie mal de dos vertiges troubles gastro-intestinaux	troubles gastro-intestinaux (nausées et diarrhées) hypoglycémie (rare en monothérapie) acidose lactique
<b>Contre-indications</b>		
grossesse prudence chez les personnes âgées et les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques	grossesse	grossesse troubles rénaux ou hépatiques (clairance glomérulaire inférieure à 30 mL/min) (risque élevé d'acidose lactique) défaillance cardiaque ou infarctus du myocarde récent déshydratation malnutrition alcoolisme maladies respiratoires avec hypoxie diabète avec risque élevé de cétose diabète avec complications graves à long terme, surtout néphropathie âge avancé (plus de 80 ans) complications aiguës (infections graves, opérations majeures et traumatismes)

Inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases	Glitazones
<b>Effets non désirés</b>	
troubles gastro-intestinaux (flatulence, météorisme, crampes intestinales et diarrhées)	hypoglycémie maux de tête prise de poids défaillance cardiaque donnant lieu à œdème troubles gastro-intestinaux légère anémie
<b>Contre-indications</b>	
grossesse et allaitement affection intestinale inflammatoire, trouble hépatique	grossesse défaillance cardiaque prudence chez les patients présentant une fonction hépatique perturbée

## b) Recommandations prévention médicamenteuse

- Dans les groupes à risque, (surtout les patients avec prédiabète (IGT)), il faut accorder la priorité à la prévention non médicamenteuse (perte de poids et efforts physiques) (NNT = 7 sur 3 ans ; patients avec IGT). (**niveau II**)
- Dans les groupes à risque, la prévention médicamenteuse peut être envisagée comme une approche en deuxième ligne. La metformine l'emporte ici sur l'acarbose en raison des effets moins prononcés qu'elle provoque et du plus haut niveau de preuve des études avec la metformine. (**niveau II**)

## c) Traitement médicamenteux

### Monothérapie

Toutes les classes d'antidiabétiques oraux ont prouvés être supérieurs au placebo, quant-à leur effet sur le contrôle de la glycémie (effet sur l'HbA<sub>1c</sub>), ce qui est un critère intermédiaire.

Les sulfonylurées et la metformine, seuls, ont des effets prouvés sur des critères cliniques fermes : les **sulfonylurées** ont démontré avoir un effet bénéfique tant sur la combinaison de toutes les complications liées au diabète que sur les complications microvasculaires, mais sans preuves sur les complications macrovasculaires (**niveau I b**).

Comparé au régime sans prise de médicament, le traitement par **metformine** des patients diabétiques avec surcharge pondérale entraîne une réduction du risque de complications liées au diabète, du risque de mortalité liée au diabète, du risque de mortalité totale et du risque d'infarctus du myocarde. (**niveau I b**)

Le traitement par metformine des patients diabétiques avec surcharge pondérale (> 120 % du poids idéal) présente un avantage sur le régime sans prise de médicament ou l'utilisation de sulfamides ou d'insuline, en ce qui concerne la mortalité totale, les complications liées au diabète et l'incidence d'AVC. (**niveau I b**)

Il est important de se rendre compte que le traitement par metformine des patients diabétiques avec surcharge pondérale, est le seul traitement dans le domaine du diabète type 2, qui a un effet favorable sur la mortalité totale, aussi bien comparé au placebo, qu'à un traitement par sulfonylurées ou par insuline !

## Recommandations

- Le traitement médicamenteux doit avoir pour objectif d'assurer une régulation glycémique stricte afin de réduire le risque de complications liées au diabète telles que la micro-angiopathie, la rétinopathie ou la néphropathie. **(niveau I b)**  
L'HbA<sub>1c</sub> à atteindre est < 7 %. **(niveau III)**
- Chez les patients avec surcharge pondérale (>120 % du poids idéal, BMI>27 kg.m<sup>-2</sup>), il est conseillé d'entamer le traitement par la metformine. **(niveau I b)**
- Chez les patients sans surcharge pondérale, on prescrira de préférence les sulfonylurées vu leur effet bénéfique sur les critères cliniques. **(niveau I b)**
- Chez les patients sans surcharge pondérale, l'utilisation de metformine est également possible bien que l'évidence retenue pour cette substance ne soit pas la même que celle observée pour les sulfonylurées. **(niveau III)**
- Chez les patients ayant un mode de vie très variable et des habitudes alimentaires irrégulières, les glinides ou les sulfonylurées à courte durée d'action peuvent être utiles. **(niveau III)**
- La place des glitazones n'est pas encore définie. Les glitazones prescrites en monothérapie ne sont pas encore remboursées en Belgique.
- En général, le traitement des patients diabétiques débute par une monothérapie. L'effet du traitement doit être régulièrement contrôlé. Vu que le risque de complications est fortement lié au niveau de régulation glycémique, le taux d'HbA<sub>1c</sub> visé doit être inférieur à 7 %. Le traitement doit être rapidement adapté si cet objectif n'est pas atteint. **(niveau III)**

## Thérapie combinée

### Recommandations

- Si une monothérapie par antidiabétiques oraux à dose maximale ne parvient pas à ramener et à maintenir l'HbA<sub>1c</sub> à un niveau inférieur à 7 %, il y a lieu d'intensifier le traitement. **(niveau III)**
- On a alors deux possibilités : passer à une association de deux antidiabétiques oraux ou entamer un traitement par injections d'insuline combiné ou non à la substance orale déjà prescrite. **(niveau II)**
- Ces différents modes de traitement permettent d'améliorer le contrôle de la glycémie. **(niveau I b)**
- Les effets à long terme sur la glycémie et sur les complications les mieux documentés sont ceux du traitement à base d'insuline. Pour le confort du patient, l'association de substances orales constitue un mode de traitement alternatif.



- A l'exception de l'association avec l'acarbose, on peut, concrètement parlant, recourir aux associations de substances orales suivantes : sulfonylurée/glinide-metformine, sulfonylurée/glinide-glitazone et metformine-glitazone.
- Dans la pratique clinique, l'association sulfonylurée-metformine est la combinaison la plus courante et, en ce qui concerne la régulation glycémique, la plus efficace en termes de coût. L'unique étude à long terme portant sur cette association fait toutefois apparaître une augmentation du taux de mortalité liée au diabète. Cette étude a toutefois été contestée eu égard à la composition des populations étudiées. Les auteurs de cette dernière estiment qu'une étude complémentaire s'impose. L'on ne dispose pour le moment d'aucune nouvelle donnée. La décision d'opter pour une association thérapeutique dépend de l'importance que l'on accorde aux données actuellement disponibles. Par ailleurs, l'on ne dispose toujours d'aucune donnée en ce qui concerne l'association sulfonylurées/glinides ou metformine d'une part et glitazones d'autre part. Il est dès lors impossible de se prononcer sur les résultats d'un tel traitement.
- La pratique qui consiste à associer différents sulfonylurées ou une sulfonylurée avec une glinide est erronée. L'association de trois substances, à savoir sulfonylurée/glinide-metformine-glitazone en est encore au stade expérimental.
- Dans le cadre du traitement, la seconde substance est progressivement augmentée. **(niveau III)**
- L'objectif du traitement basé sur une association de substances orales reste l'obtention d'une valeur HbA<sub>1c</sub> inférieure à 7 %. Si cet objectif ne peut être atteint, il y a lieu d'entamer un traitement à base d'insuline. Attendu que le diabète de type 2 est une affection évolutive caractérisée par une réduction progressive de la sécrétion d'insuline endogène et une augmentation constante de l'insulinorésistance, le passage à l'insuline au bout d'un certain temps s'impose dans bon nombre de cas en raison de l'inefficacité de l'association de différentes substances. **(niveau III)**

### 3.4. Y a-t-il des interventions susceptibles d'améliorer la compliance thérapeutique?

Bien que la réalité soit difficile à évaluer, on estime souvent que la compliance thérapeutique est déficiente chez 30 à 50 % des patients. L'absence d'une bonne adhésion au traitement influence considérablement la mise en œuvre d'un traitement optimal surtout lorsqu'il s'agit de maladies chroniques et asymptomatiques. Elle entraîne non seulement un effet thérapeutique sub-optimal mais aussi une perte financière considérable.

Une **combinaison de différentes stratégies destinées à renforcer la compliance thérapeutique** peut, en fin de compte, aboutir à une meilleure adhésion au traitement bien que l'effet à long terme ne soit somme toute pas énorme. Ces stratégies peuvent consister en :

1. Education et stratégies visant un changement de comportement.
2. La responsabilisation du patient par rapport à son propre traitement (« empowerment »).
3. Soins structurés au sein d'une équipe multidisciplinaire.

#### Recommandations

- Le prestataire de soins doit viser trois objectifs afin d'améliorer l'adhésion des patients au traitement : il doit veiller à ce que le patient comprenne le problème, revoir le patient (vérifier que le patient ait correctement compris le message) et motiver le patient. (**niveau III**)
- L'éducation du patient diabétique au sein d'une équipe multidisciplinaire ne constitue pas uniquement un moyen de stimuler l'adhésion au traitement, mais doit être considérée comme une partie **ESSENTIELLE** du traitement et soutenue par les autorités. Le remboursement des conseils diététiques et de la podologie via le passeport du diabète est déjà un pas dans cette voie. (**niveau III**)
- La formation de tous les intervenants des soins de santé doit insister suffisamment sur les aptitudes en matière de communication. (**niveau III**)
- Les autorités doivent promouvoir les soins structurés au sein d'une équipe multidisciplinaire spécialisée dans le diabète. Cette équipe comprend les partenaires de première ligne (médecins généralistes, pharmaciens, diététiciens, personnel infirmier, podologues,...) ainsi que des représentants des deuxième et troisième lignes. (**niveau III**)
- Le **passeport du diabète** récemment instauré est un bon exemple des principes énoncés ci-dessus. Ce passeport peut être considéré comme une sorte de mini-dossier médical que le patient présente au prestataire de soins lors de chaque visite. Cette procédure contribue à la communication entre prestataires de soins. Le passeport du diabète peut, par ailleurs, être considéré comme une sorte de contrat entre le médecin et le patient : il peut mentionner des objectifs de traitement personnalisés et est en ce sens un pas vers une approche de type « empowerment ». (**niveau III**)

## 3.5. Utilisation de l'insuline dans le traitement du diabète de type 2

### a) Généralités

L'utilisation d'insuline chez les patients diabétiques de type 2 n'implique pas que le traitement initial ait échoué. Vu le caractère évolutif de l'affection, le traitement n'est simplement plus en mesure d'assurer une régulation glycémique suffisante.

Un des problèmes actuels réside dans le fait que la décision d'adapter le traitement nous est dicté par l'échec de la thérapie précédente'. En effet, nous ne recourons à un autre traitement que lorsque l'HbA<sub>1c</sub> est élevée pendant plusieurs mois. De ce fait, les valeurs idéales ne sont souvent pas atteintes et la plupart du temps, le patient suit un traitement inadéquat. De même, la décision d'entamer un traitement à base d'insuline chez les patients diabétiques de type 2 est souvent prise très tard.

### b) Insulinothérapie

Il résulte de l'étude UKPDS qu'un traitement intensif à base d'insuline améliore les complications microvasculaires. (**niveau I b**)

#### 1. Quant entamer le traitement?

Si la régulation glycémique obtenue au moyen d'antidiabétiques oraux (ou d'une association) pris aux doses optimales est insuffisante (HbA<sub>1c</sub> > 7 % ; déterminée au moyen de deux prises de sang effectuées à trois mois d'intervalle), il vaut mieux entamer une insulinothérapie (**niveau III**). Certaines situations exigent, par ailleurs, un traitement temporaire à base d'insuline. Tel est le cas pendant la grossesse (absolument nécessaire), pendant des infections, des interventions chirurgicales et lors d'un traitement à base de glucocorticoïdes.

#### 2. Faut-il poursuivre la prise d'un antidiabétique oral?

Certaines données disponibles révèlent qu'à court terme, les valeurs HbA<sub>1c</sub> obtenues au moyen d'une thérapie combinée sont inférieures à celles atteintes dans le cadre d'une monothérapie à base d'insuline. Tel est le cas des résultats constatés lors d'associations avec des sulfonylurées (**niveau I a**), de l'acarbose (**niveau I a**) et des glitazones (**niveau I a**). En raison de la prise de poids et de l'augmentation possible de l'insuffisance cardiaque liées au traitement associant glitazones et insuline, il n'existe en Belgique aucune indication reconnue pour ce traitement. En ce qui concerne l'association insuline-metformine, aucune étude n'a été retenue dans la littérature.

### 3. Schéma possible lors de l'instauration d'une insulinothérapie

- Maintenir la dose du (des) antidiabétique(s) oral (aux)
- Administrer une dose unique d'insuline lente (10 U) le soir (Insuline NPH, Insuline Monotard ou Insulatard ou Insuline Glargine (au coucher ou au repas du soir) - surtout indiquée en prévention d'hypoglycémies nocturnes.
- Titrer chaque semaine la dose sur la base de la glycémie à jeun contrôlée le matin
  - Augmenter la dose de 8 U si FPG > 180 mg/dL
  - Augmenter de 6 U si FPG 140-180
  - Augmenter de 4 U si FPG 120-140
- Schéma alternatif en cas de soins à domicile : administrer une dose unique d'insuline (4 U) le soir et augmenter de 2 U tous les 2 jours en fonction de la réponse.
- Veiller à ce que le traitement permette d'obtenir le résultat escompté (objectif FPG <120mg/dL)
- Diminuer la dose de l'antidiabétique oral pris le matin s'il se produit un hypoglycémie pendant la journée.

### c) Recommandations

- Si la régulation glycémique obtenue sous (une association d') antidiabétiques oraux est insuffisante ( $HbA_{1c} > 7\%$  ; déterminée au moyen de deux prises de sang effectuées à trois mois d'intervalle), il y a lieu d'entamer une insulinothérapie. **(niveau III)**
- L'insulinothérapie est également temporairement indiquée en cas de grossesse (absolument nécessaire), et peut aussi l'être pendant des infections, des interventions chirurgicales et lors d'un traitement à base de glucocorticoïdes. **(niveau III)**
- On prescrira un traitement associant l'insuline avec un antidiabétique oral de préférence à une insulinothérapie seule. **(niveau III)**
- La combinaison de l'insuline avec la metformine est très logique et est conseillée par certains experts comme combinaison optimale. **(niveau III)**
- Une association insuline-sulfonylurée ou insuline-glinides est également utile aussi longtemps qu'il existe une sécrétion d'insuline basale. **(niveau III)**
- L'effet bénéfique des associations d'insuline avec sulfonylurées, acarbose ou glitazones sur l' $HbA_{1c}$  a été prouvé. **(niveau Ia)**

## CONCLUSIONS GENERALES

Depuis quelques décennies, notre pays et le monde occidental assistent à une épidémie de diabète de type 2 dont les causes sont un excès pondéral croissant, une réduction de l'activité physique et un vieillissement de la population. Le diabète est une affection caractérisée par une morbidité considérable à long terme et une augmentation importante du risque de troubles cardiovasculaires. Aussi l'épidémie de diabète a-t-elle des conséquences importantes pour la santé publique. L'augmentation du nombre de diabétiques a non seulement des conséquences humaines dramatiques mais aussi des conséquences économiques très importantes pour notre société.

C'est dans ce contexte que la conférence de consensus s'est penchée sur la prévention et le traitement du diabète de type 2.

Les conclusions suivantes sont retenues:

- Tout d'abord, et ceci était déjà bien documenté, les preuves apportées par des études sérieuses de l'efficacité du régime et de l'activité physique dans la prévention et le traitement de cette affection évolutive.
- La disponibilité de nouvelles molécules (les glinides et les glitazones) qui ont un intérêt réel mais dont les preuves de l'efficacité sur des "endpoints" forts manquent. Le jury a considéré que les bases physiopathologiques de l'activité de ces molécules constituaient des critères insuffisants pour une utilisation à large échelle. Et même si celles-ci montrent un effet sur des résultats intermédiaires, il a été décidé de ne recommander que des traitements qui, dans des essais cliniques randomisés, ont prouvé une réelle efficacité.
- L'absence d'études randomisées de qualité mettant en évidence l'effet bénéfique des associations d'antidiabétiques oraux sur les critères cliniques forts est un problème réel. L'étude UKPDS a fait apparaître un taux de mortalité élevé en ce qui concerne l'association sulfonylurée-metformine. Cette constatation est cependant fortement contestée dans la littérature scientifique. En conséquence, l'évidence disponible ne nous permet pas pour le moment de formuler des recommandations claires. On devra donc examiner l'aspect 'coût' sur la base des avantages théoriques des produits les plus récents.
- Le caractère évolutif de l'affection qui d'année en année verra se dégrader la fonction pancréatique, quelle que soit l'approche thérapeutique utilisée. L'histoire naturelle de cette affection joue donc un rôle essentiel dans le suivi et l'accompagnement du patient. Les patients dont l'équilibre du diabète est insuffisant ( $HbA_{1c} > 7\%$ ) avec un traitement par voie orale justifient sans doute plus rapidement qu'auparavant l'utilisation d'insuline.

- Les patients diabétiques sont définis dans les recommandations de bonne pratique comme étant à haut risque cardio-vasculaire. Ils devraient donc bénéficier de toutes les mesures de prévention dont l'efficacité a été confirmée : Statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aspirine devront-ils être ajoutés au traitement déjà lourd de ces patients ? La question de la polymédication et en corollaire de la compliance au traitement est, plus que jamais, posée au praticien qui devra faire les meilleurs choix adaptés au profil du patient, à ses attentes et aux données de la littérature en pleine évolution.
- L'importance d'un suivi pluridisciplinaire des patients diabétiques comprenant des infirmiers, diététiciens, médecins généralistes et spécialistes a été abondamment soulignée. Il faut noter à ce sujet que le passeport du diabète, initiative récente, va dans la bonne direction.
- Et sans doute l'élément le plus important est de se rappeler que le diabète n'est pas seulement la maladie du sucre mais surtout une maladie métabolique pour laquelle le risque cardio-vasculaire est le facteur déterminant et qu'elle est donc bien plus qu'un trouble de glycémie ou de l'hémoglobine glycosylée. Si ces deux paramètres sont essentiels pour le suivi, il ne faut jamais omettre de considérer le patient dans sa globalité en le gardant au centre du processus ce qui suppose que l'on tienne compte de la qualité de vie....
- Sur le plan de la prévention primaire, il reste encore beaucoup à faire.