

Réunion de consensus

13 novembre 2003

Rapport du jury
Texte complet (long)

L'usage adéquat des antidiabétiques oraux

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 (RIZIV-INAMI)

Expert : 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

Projet Farmaka - Gand

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

Préparation pratique

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

Editeur responsable : J. DE COCK, INAMI, Avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

13 novembre 2003

L'usage adéquat des antidiabétiques oraux

Rapport du jury Texte complet (long)

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

L'étude systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Projet Farmaka – Gand et le Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain - Bruxelles), les textes des experts et d'éventuels exemplaires complémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, Avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le website de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Dispensateurs de soins – Médecins – Données Pharmanet – Réunions de consensus").

Composition du jury

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 assureurs

Carl Clinckers
Heidi Goethals

Représentants des pharmaciens

Jean Barbé
Paul Perdieu

Représentant des infirmiers

Michèle Transon

Représentant des diététiciens

Jacqueline Absolonne

Représentant du public

Stijn Deceukelier

Secrétariat pendant les réunions du jury

Johan De Haes
André De Swaef

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.

On fait une distinction entre le diabète de type 1 et le diabète de type 2. 90 % des diabétiques souffrent du diabète de type 2.

Le diabète de type 1 apparaît surtout chez de jeunes personnes. Dans ce cas, les cellules β sécrétrices d'insuline d'origine pancréatique (les îlots de Langerhans) sont détruites à la suite d'une réponse auto-immunitaire et il en résulte une insulino-déficience absolue et la nécessité d'un traitement par injections d'insuline.

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. La prédisposition héréditaire est importante. Un excès pondéral, une activité physique insuffisante et la prise de certains médicaments jouent également un rôle dans la pathogenèse.

Le risque de développer la maladie augmente avec l'âge. Elle apparaît généralement chez les personnes d'âge moyen ou avancé. 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 β . 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'insulino-résistance 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'insulino-résistance entraîne une morbidité et une mortalité cardiovasculaire très élevée. L'espérance de vie des patients âgés de 40 à 50 ans souffrant d'un diabète de type 2 est de 10 ans inférieure à celle des patients non diabétiques.(1) La présence d'obésité abdominale, d'hypertension, d'hypertriglycéridémie et de tolérance au glucose perturbée - toutes associées à une insulino-résistance – est appelée '**syndrome métabolique**'. 85 à 90 % des patients atteints de diabète de type 2 présentent ce phénotype.

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.

Si l'on veut éviter ce type de complications ainsi que le coût sans cesse croissant qu'elles impliquent pour le secteur des soins de santé, il importe de veiller à un diagnostic précoce et d'assurer un traitement adéquat.

L'un des objectifs principaux du traitement du diabète de type 2 consiste à assurer un contrôle glycémique strict. Par ailleurs, il est pour le moins tout aussi important de traiter énergiquement les autres éléments du syndrome d'insulino-résistance (syndrome métabolique): excès pondéral,

hypertension et dyslipidémie. Des mesures d'hygiène générales consistant, entre autres, à encourager les patients à faire de l'exercice physique et à arrêter de fumer sont également essentielles dans l'approche des patients diabétiques de type 2. Il faut à cet égard bien se rendre compte que le traitement du diabète requiert une approche multidisciplinaire.

Si l'on veut aboutir à une politique de prévention optimale et à une affectation optimale des moyens disponibles, la mise en place d'une plate-forme de concertation permanente réunissant tous les intéressés (médecins, pharmaciens, diététiciens, personnel soignant, mutuelles,...) est une nécessité absolue.

1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie appliquée pour la présente conférence est conforme aux recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé^a).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence a été organisée par le "Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments", organisme qui décide du sujet à traiter et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** a été constitué par l'INAMI sur proposition du Comité cité au point 1. Il spécifie les thèmes qui doivent être abordés et désigne les membres tant du groupe bibliographique que du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a procédé à une revue de la littérature sur la base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données fournies par la littérature sont évaluées compte tenu de leur niveau de certitude, selon les principes de l'EBM (Evidence based medicine).
4. Les **experts** ont chacun préparé et présenté un exposé sur un sujet spécifique lors de la conférence du 13 novembre 2003. Une synthèse de ces exposés a pu être consultée.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite réuni en vue de rédiger les conclusions contenues dans le rapport qui suit. Lors de cette réunion, les discussions ont eu lieu dans une ambiance constructive et il s'en est dégagé un point de vue commun qui est exprimé dans le présent texte de consensus. Le jury avait pour objectif de rédiger une synthèse des données scientifiques soumises par le groupe bibliographique et les experts et de formuler une réponse aux questions préalablement posées.

2. Niveaux de preuves attribués aux conclusions

Afin d'élaborer des directives, le jury a appliqué les niveaux de preuve 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 suffisante ou avec des résultats contradictoires, des 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.

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

3. Aperçu des questions

Il a été demandé au jury de formuler, sur la base de la revue bibliographique et des exposés des experts, une réponse aux questions suivantes :

Question 1

Epidémiologie du diabète de type 2

- Quel sera, au cours des années à venir, l'impact du diabète de type 2 sur la santé publique en Belgique ?

Question 2

Pathogenèse, prévention et traitement du diabète de type 2

- Quel est le rôle de la prévention non médicamenteuse et du traitement du diabète de type 2 ?

Question 3

Usage adéquat des 5 classes d'antidiabétiques oraux/Questions soumises au jury :

- Rôle en matière de prévention
- Profil positif et négatif des patients
- Posologie
- Mode d'administration
- Contre-indications
- Effets secondaires
- Modalités de suivi
- Arrêt
- Effet par classe (excepté pour la metformine et l'acarbose)
- Combinaisons
- Baisse maximale escomptée du taux de l'HbA_{1c}
- Coût journalier moyen
- Effet sur les critères cliniques
- Mode d'action

Question 4

Compliance thérapeutique

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

Question 5

Utilisation d'insuline dans le traitement du diabète de type 2

- A quel moment faut-il entamer les injections d'insuline en cas de diabète de type 2 ?
- La prise d'antidiabétiques oraux après le début des injections d'insuline a-t-elle un sens ?

4. Liste des abréviations utilisées

AEJ	= apport énergétique journalier
BET	= bilan énergétique total,
BMI	= body mass index (IMC = indice de masse corporelle), exprimé en kg m^{-2}
CI	= confidence interval (IC = intervalle de confiance)
AVC	= accident vasculaire cérébral
DDD	= Defined Daily Dose (dose quotidienne définie)
EMA	= The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Agence européenne pour l'évaluation des médicaments)
FPG	= glycémie à jeun
GT	= tolérance au glucose
IES	= Information et Education à la santé
SSI	= Soins de Santé et Indemnités
HbA _{1c}	= hémoglobine glycosylée
IFG	= impaired fasting glycemia (glycémie à jeun perturbée)
IG	= index glycémique
IGT	= impaired glucose tolerance (intolérance au glucose après hyperglycémie provoquée)
ITT	= intention to treat (intention de traiter)
NNT	= number needed to treat (nombre de personnes à traiter)
PPAR γ	= peroxisome proliferator-activated receptor gamma
INAMI	= Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
RR	= risque relatif

Conclusions

Le jury, réuni le 13 novembre 2003 en réunion de consensus, s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts et est arrivé aux conclusions suivantes :

1. Epidémiologie du diabète de type 2 en Belgique ; impact sur les soins de santé

a) Epidémiologie

Au cours des dix dernières années, 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. 90 % des cas de diabète sont constatés dans la population occidentale. Le style de vie joue ici un rôle prépondérant.

La **surcharge pondérale** entraîne une très nette augmentation des risques. Lorsque 'le body mass index' dépasse les 35kg/m², le risque est 40 fois plus élevé que lorsque le BMI est inférieur à 23kg/m². La surcharge pondérale croissante est responsable de l'augmentation de l'incidence de la maladie avant l'âge de 40 ans et même chez les enfants.

Le **vieillessement** de la population joue également un rôle important. 3 % des personnes âgées de 50 à 54 ans souffrent de diabète tandis que chez les sujets âgés de 70 à 74 ans, ce pourcentage passe à 16 %.

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. 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. Contrairement au diabète de type 1, qui induit immédiatement des symptômes, le diabète de type 2 est une affection latente. Certaines études ont démontré qu'il y a environ autant de diabétiques non traités que de patients traités. Vu la longue évolution préclinique, nombreux sont les diabétiques de type 2 qui présentent déjà des complications au moment du diagnostic. 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. (1)

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 (cause importante de cécité), la neuropathie et la néphropathie (en Occident, le diabète est actuellement la cause principale de l'insuffisance rénale terminale). Les complications macrovasculaires sont les AVC, les affections vasculaires périphériques (le risque d'amputation est 15 fois plus élevé chez les diabétiques de moins de 65 ans que chez les non-diabétiques) et l'infarctus du myocarde (le risque d'infarctus pour les diabétiques de type 2 est aussi élevé que pour les non-diabétiques ayant déjà souffert d'un infarctus).

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. Ces calculs ne tiennent compte que des frais médicaux directs. Les

frais indirects résultant de la perte de productivité et liés à l'organisation et à l'accueil sont également substantiels. (1)

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 attendu qu'une personne atteinte de diabète coûte au système de santé 2 à 3 fois plus que les non-diabétiques. Ce coût supplémentaire est principalement dû aux complications.

Voici un aperçu des dépenses engagées pour les antidiabétiques oraux par l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités. Lors de l'interprétation de ces données, il y a lieu de tenir compte du fait que le coût du médicament ne représente qu'une infime partie du coût total de la pathologie.

Tableau 1. Evolution des dépenses nettes effectuées en Belgique pour des antidiabétiques oraux.

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Contribution SSI							
Dépenses	€ 26.400	€ 27.176	€ 29.117.	€ 30.468.	€ 30.779	€ 31.366	€ 33.042
Evolution en pourcentage		+ 2,94 %	+ 7,14 %	+ 4,64 %	+ 1,02 %	+ 1,91 %	+ 5,34 %
DDD							
Nombre	61.602	65.587	71.150	77.912	83.347	90.113	94.372
Evolution en pourcentage		+ 6,47 %	+ 8,48 %	+ 9,50 %	+ 6,98 %	+ 8,12 %	+ 4,73 %

Montants en 000 € ; DDD en 000 unités

Il résulte des chiffres (tableau 1) que les dépenses s'élevaient à 26,4 millions d'euros en 1996 et à 33 millions d'euros en 2002. On a donc enregistré une augmentation de 25,4 %.

Si l'on se réfère à l'année 2002, l'on constate que 51,71 % de la consommation étaient déjà imputés à des bénéficiaires pensionnés (tableau 2). Vu le vieillissement actuel de la population, il faut donc s'attendre, à l'avenir, à une augmentation croissante des dépenses.

Tableau 2. DDD d'antidiabétiques oraux consommées en 2002 par les différentes classes sociales en Belgique

Classe	DDD	%
Titulaires indemnisables primaires	21.869.712	25,64 %
Invalides	5.859.900	6,87 %
Pensionnés	44.095.848	51,71 %
Veufs (veuves)	11.629.974	13,64 %
Autres	1.823.601	2,14 %
TOTAL	85.279.035	100,00 %

La plus grande partie des dépenses engagées pour les antidiabétiques oraux est principalement imputée aux sulfonamides et à la metformine (tableau 3). Les deux nouvelles classes de médicaments que sont les glinides et les glitazones ne sont pas commercialisées depuis suffisamment de temps pour pouvoir prévoir, sur la base de ces données, leur contribution ultérieure. L'acarbose ne figure pas dans le présent tableau étant donné que ce médicament n'est pas remboursée par l'assurance obligatoire.

Tableau 3. Evolution des dépenses nettes par classe

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Biguanides	20.219	22.211	25.051	29.184	32.504	36.322	39.247
Sulfonamides	41.383	43.376	46.099	48.729	50.843	52.932	51.180
Glitazones	0	0	0	0	0	0	578
Glinides	0	0	0	0	0	859	3.368
TOTAL	61.602	65.587	71.150	77.913	83.347	90.113	94.372

en 000 €

c) Approche de l'épidémie de diabète

Cette menace pour la santé publique à l'échelle mondiale a contraint les instances concernées à concevoir un plan stratégique. La "St. Vincent declaration" a été formulée en 1989. Il s'agit d'une déclaration d'intention émanant des représentants des gouvernements et associations de diabétiques de tous les Etats européens. Celle-ci a donné lieu en Belgique à la constitution d'une 'task force' informelle composée de représentants des ministères communautaires, de l'INAMI, de l'Institut Scientifique de la Santé Publique et des associations de diabétiques. Cette 'task force' a élaboré un plan stratégique prévoyant des recommandations sur la sensibilisation nécessaire de la population et sur la prévention et le diagnostic précoce du diabète de type 2. Ces recommandations n'ont toutefois pas encore été transposées dans la pratique. L'attribution des compétences aux différents cabinets régionaux et fédéraux complique considérablement l'application de ce type de mesures. Il n'existe donc pour le moment aucun organe de concertation officiel pour le traitement du diabète. Or, un tel organe est indispensable à l'élaboration d'une politique optimale en matière de prévention, de diagnostic précoce et de traitement du diabète de type 2.

Une plate-forme de concertation permanente dans laquelle siègeraient tant les différents ministères compétents que l'INAMI, les organismes assureurs, les organisations de patients et une représentation des spécialistes diabétologues, des médecins généralistes, du personnel soignant spécialisé en diabétologie, des diététiciens et d'autres groupes paramédicaux concernés constitue dès lors une nécessité. Une telle plate-forme de concertation permanente est primordiale pour la mise en oeuvre d'une politique intégrée devant faire face à cette épidémie.

Si l'information de la population belge au sujet du diabète est meilleure qu'elle ne l'était il y a quelques années, des lacunes importantes subsistent néanmoins. Le risque pour le citoyen de développer ultérieurement le diabète, par exemple, est fortement sous-estimé ; des campagnes de sensibilisation destinées à améliorer l'information de la population sur le diabète sont certainement nécessaires.

La sédentarité et la surcharge pondérale qui constituent des facteurs de risque importants pour l'apparition du diabète sont également des phénomènes de plus en plus fréquents dans notre société. Il a été clairement démontré que le changement d'alimentation combiné à une activité physique régulière et modérément intense réduisent considérablement le risque de développer le diabète de type 2. (2)(3)

Les arguments en faveur de la généralisation du dépistage du diabète de type 2 chez les patients asymptomatiques sont nombreux : le diabète est une affection très fréquente caractérisée par une longue période asymptomatique, le diagnostic peut être facilement posé et l'on dispose de traitements efficaces. On constate, par ailleurs, qu'au moment du diagnostic, 2 - 39 % des patients présentent déjà une rétinopathie, 8 - 18 % une néphropathie, 5 - 13 % une neuropathie et 8 % une affection cardiovasculaire (4).

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.(5) (Annexe II)

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

Comme nous l'avons dit plus haut, un examen de dépistage doit être pratiqué chez les patients présentant des risques quant à l'apparition du diabète. Vous trouverez ci-dessous un résumé des facteurs de risque (tableau 4).

Outre ce dépistage, il importe également de faire de la prévention primaire visant, notamment, à éviter que le diabète de type 2 se développe. Les démarches consistant à donner aux patients des conseils pour adopter un mode de vie sain et à insister sur l'importance de contrôler leur poids sont essentielles.

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 de même que le dépistage et le traitement de l'hypertension.

Tableau 4. Facteurs de risque pour l'apparition du diabète de type 2

▪ Age $\geq$ 45 ans ▪ Excès pondéral (BMI $\geq$ 25 kg/m²*) ▪ Graisse viscérale (tour de taille >102 cm (hommes) >88cm (femmes) – mesuré au niveau du nombril) ▪ Existence d'un parent au premier degré atteint de diabète ▪ Activité physique insuffisante ▪ Membre d'un groupe ethnique à haut risque (p. ex. Personnes originaires des pays du Maghreb et du Pakistan) ▪ Pré-diabète déjà constaté (IGT) ▪ Antécédents de diabète de la grossesse ou mise au monde d'un bébé dont le poids excède 4,05 kg ▪ Hypertension ($\geq$ 140/90 mm Hg systolique) ▪ Niveau HDL-cholestérol $\leq$ 35 mg/dL (0.90 mmol/L) et/ou niveau des triglycérides $\geq$ 250 mg/dL (2,82 mmol/L) ▪ Syndrome des ovaires polykystiques ▪ Antécédents d'affections vasculaires
*Pas nécessairement valable pour tous les groupes ethniques

De nombreuses études ont été consacrées aux effets sur la prévention du diabète du changement de mode de vie au sein des groupes à risque. Celles-ci sont répertoriées dans le tableau qui suit.

Tableau 5. Etudes démontrant une influence du style de vie sur le développement du diabète sucré de type 2.

Etudes	Nombres	Interventions	Durée (années)	Résultats : diminution du risque de diabète
MALMO (7)	6 956 (260 IGT)	Style de vie	5	→ Diabète – 63 %
DA QING (8)	110 660 (530 IGT)	Style de vie	6	→ Diabète – 42 %
FINNISH (2)	522 IGT	Style de vie	4	→ Diabète – 58 %
DPP (9)	3 234 (IGT ; IFG)	Style de vie et Metformine	3	→ Diabète – 58 % → Diabète – 31 %

L'étude Malmö (voir tableau 5) a mis en évidence une diminution du poids corporel de 2.3 à 3.7 % chez les patients traités au moyen de mesures préventives non médicamenteuses et une prise de poids de 0.5 - 1.7 % ($p < 0.0001$) dans le groupe contrôle. L'absorption maximale d'oxygène ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) a augmenté de 10 à 14 % dans le groupe traité et baissé de 5 à 9 % dans le groupe contrôle. Une baisse de la tension artérielle, des taux de lipides et de l'insulinémie a été enregistrée dans le groupe traité. On a constaté qu'une diminution du poids corporel ($r = 0.19$, $p < 0.02$) et une amélioration de la condition physique ($r = 0.22$, $p < 0.02$) étaient associées à une amélioration de la tolérance au glucose.

Dans l'étude Da Qing, (tableau 5) l'incidence cumulative du diabète dans les différents groupes était, après 6 ans de suivi, de 67.7 % pour le groupe contrôle (95 % CI, 59.8-75.2), 43.8 % pour le groupe diététique (95 % CI, 35.5-52.3), 41.1% pour le groupe activité physique (95 % CI, 33.4-49.4) et 46.0 % pour le groupe diététique et activité physique (95 % CI, 37.3-54.7) ($p < 0.05$). Après avoir rectifié ces résultats compte tenu des différences constatées dans le BMI et les taux de glucose à jeun, la diminution du risque de développer un diabète enregistrée était de 31 % ($p < 0.03$) dans le groupe diététique, 46 % ($p < 0.0005$) dans le groupe activité physique et 42 % ($p < 0.005$) dans le groupe diététique et activité physique.

L'étude Finnish (tableau 5) a montré qu'un changement de style de vie s'avérait efficace chez des patients présentant une tolérance au glucose perturbée et une surcharge pondérale (BMI moyen de 31 kg/m^2). L'intervention avait pour objectif une perte de poids, une diminution de la consommation de graisse en général et d'acides gras saturés en particulier et une augmentation de la consommation de fibres et des activités physiques. Au bout de deux ans, la perte de poids moyenne était de 3,5 kg ($\pm 5,5$) dans le groupe traité et de 0,8 kg ($\pm 4,4$) dans le groupe placebo ($p < 0,001$). On ne dispose d'aucune donnée sur la perte de poids au bout de 4 ans. L'incidence cumulative du diabète après 4 ans était de 11 % dans le groupe traité contre 23 % dans le groupe placebo (NNT=8 sur 4 ans) (niveau II)

L'étude DPP (tableau 5) a démontré que chez les patients présentant un risque élevé de développer un diabète de type 2 et un excès pondéral ($\text{BMI} \geq 24 \text{ kg/m}^2$), le changement de style de vie influence davantage le développement du diabète (-58 % CI 48-66 % par rapport au groupe placebo) que la metformine (-31 % CI 17-43 %). Au bout de 3 ans, le NNT est de 6,9 en cas de changement de mode de vie alors qu'il s'élève à 13,9 en cas de traitement par metformine. Le changement de style de vie est associé, de manière statistiquement significative, à une diminution de l'incidence du diabète de type 2. (niveau I b)

Une étude de cohorte a en outre été réalisée, sur une période de 14 ans, auprès de 114.881 membres du personnel infirmier. Il en résulte qu'une prise de poids de 5 à 8 kg multiplie par deux le risque de développer un diabète de type 2 alors qu'une perte de 5 kg diminue ce risque de moitié (6). Il s'avère en outre qu'une activité physique suffisante réduit également de moitié le risque de développer un diabète de type 2. (niveau II)

Ces études nous permettent donc de conclure que 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)

Si l'on s'en réfère à l'étude Da Qing, l'on peut même conclure que le risque de développer un diabète de type 2 peut être réduit de manière significative lorsque les mesures diététiques ne sont pas associées à une activité physique et inversement (niveau II)

b) Traitement

Une méta-analyse (10) a permis de constater 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_{1c} (un critère intermédiaire) (HbA_{1c} 7,65 % après intervention contre 8,31 % dans le groupe contrôle ; $p < 0,001$) (**niveau I a**). Ce résultat est corroboré par des résultats fournis par l'étude UKPDS. (39)

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 oeuvre 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 (voir annexe I)
 - 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 (7)

3. Usage adéquat des 5 classes d'antidiabétiques oraux

a) Description des différentes classes médicamenteuses :

Metformine

Mode d'action :

La metformine est une biguanide, la seule substance de cette classe encore disponible actuellement. Le mode d'action précis n'est pas totalement connu. Cette substance n'agit pas sur l'insulinosécrétion mais sur l'insulinorésistance via une inhibition de la néoglucogenèse hépatique et une amélioration de l'absorption du glucose dans les tissus périphériques. En monothérapie, la metformine ne peut provoquer une hypoglycémie. Le traitement par metformine n'entraîne aucune prise de poids.

Indications^b :

Vu son mode d'action, la metformine est surtout indiquée chez les patients diabétiques de type 2 présentant une surcharge pondérale. L'effet maximum n'est atteint qu'après quelques semaines. Cette substance est également efficace dans la prévention du diabète de type 2 chez les patients à risque.

La metformine peut également être associée aux autres classes d'antidiabétiques et à l'insuline.

Pharmacocinétique :

La metformine présente une disponibilité biologique d'environ 50 %. Cette substance se répand rapidement dans l'organisme, elle n'est ni liée aux protéines plasmatiques ni métabolisée dans le foie et est excrétée par les reins. Si aucune interaction médicamenteuse importante n'a été constatée, la metformine peut toutefois renforcer l'effet hypoglycémiant des sulfamides, des glinides et de l'insuline.

Posologie :

La dose varie entre 1 x 500 mg/jour, le matin au petit déjeuner, et 3 x 850 mg/j à prendre à chaque repas. (voir ci-dessous)

Effets non désirés :

Les effets secondaires les plus fréquents 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/j. L'acidose lactique est un effet secondaire rare mais très grave qui, chaque année, touche environ 9 patients sur 100.000. Le risque de développer ce trouble augmente surtout lorsque le patient présente une insuffisance rénale ou une acidose provoquée par d'autres causes. Il est recommandé d'arrêter la prise de metformine avant un examen impliquant le recours à des substances de contraste iodées et avant une intervention chirurgicale et de ne reprendre le traitement qu'un ou deux jours plus tard, si la possibilité d'acidose ou d'insuffisance rénale est écartée avec certitude. En cas d'infections graves, il est également conseillé d'interrompre temporairement la prise de metformine. Un traitement de longue durée à base de metformine entraîne très souvent (30 %) un certain degré de carence en vitamine B12 ou en acide folique. Aussi, les taux de ces vitamines doivent-ils être contrôlés chaque année en cas de traitement par metformine.

Contre-indications :

Compte tenu du risque d'acidose lactique, il y a lieu de se référer à la liste de cas où la metformine est contre-indiquée : voir tableau 6. Une fonction rénale présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min constitue une contre-indication pour la metformine. Tel est également le cas

^b Les indications mentionnées ici sont celles que le jury propose et ne correspondent pas nécessairement aux indications figurant dans la notice explicative scientifique.

de la grossesse, d'une affection hépatique chronique grave, de l'alcoolisme, d'une insuffisance cardiovasculaire ou respiratoire sévère, d'un mauvais état général ou d'un âge avancé (plus de 80 ans).

Tableau 6. Contre-indications pour la metformine (11)

Diabète avec risque élevé de cétose Grossesse Complications aiguës (infections graves, opérations majeures et traumatismes) Diabète avec complications graves à long terme, surtout néphropathie Examens radiologiques avec substance de contraste Insuffisance rénale chronique (clairance < 30ml/min) Affection hépatique chronique grave Alcoolisme Maladies cardiovasculaires (ex. décompensation cardiaque) ou respiratoires graves avec hypoxie Mauvais état général (ex. malnutrition, déshydratation) Âge avancé (plus de 80 ans)

Glitazones (Thiazolidine-diones)

Mode d'action :

Les glitazones (thiazolidine-diones) représentent une nouvelle classe d'antidiabétiques. Ces substances se lient aux récepteurs nucléaires PPAR γ intracellulaires. Une fois activés, ces récepteurs activent la transcription de certains gènes régulateurs du métabolisme des hydrates de carbone et des lipides. Cette action entraîne une large gamme d'effets qui ne se déclenche que progressivement. Les glitazones assurent une diminution de l'insulinorésistance en favorisant, principalement, la captation des glucoses par les muscles induite par l'insuline. Elles entraînent également une diminution de la production de glucose au niveau du foie et agissent au niveau des adipocytes. Cette action a permis de décrire un effet favorable sur le profil lipidique (moins athérogène), la pression sanguine, les facteurs de coagulation, la microalbuminurie et les marqueurs inflammatoires. Certaines études semblent également démontrer une stabilisation de la fonction de la cellule β , bien que cet effet soit encore controversé. L'intérêt clinique de ces découvertes n'est pas encore évident. L'on ne dispose à ce jour d'aucune étude qui puisse, d'un point de vue clinique, confirmer ces effets favorables à long terme.

Pharmacocinétique :

Après administration orale, la disponibilité biologique est de 80 à 100 %. Les glitazones sont totalement dégradées par le foie et il se produit une importante liaison protéique.

Posologie :

Le traitement par pioglitazone est entamé moyennant une dose unique de 15 mg par jour, à prendre le matin. Cette dose unique peut être augmentée à 30 mg et sera également prise le matin. En ce qui concerne la rosiglitazone, la dose de départ est de 4 mg, à prendre en une ou deux fois. Si cette substance est prescrite en association avec la metformine, la dose peut être augmentée à 8 mg par jour au bout de 8 semaines. L'ingestion simultanée d'aliments n'influence pas l'absorption de ce produit.

Effets non désirés :

Parmi les effets non désirés, citons principalement une prise de poids légère à modérée parfois accompagnée d'une rétention d'eau. Chez les patients souffrant de défaillance cardiaque sévère ou suivant un traitement à base d'insuline, cet effet secondaire peut avoir des conséquences graves. Aussi les glitazones sont-elles contre-indiquées dans pareils cas (dans certains pays, un traitement combinant glitazones et insuline est toutefois autorisé). L'on constate parfois aussi une légère anémie. Attendu qu'un risque d'hépatotoxicité a été décrit en ce qui concerne la troglitazone, une glitazone entre temps retirée du marché, il est encore toujours conseillé de contrôler régulièrement les fonctions hépatiques chez les patients ayant entamé ce traitement.

Interactions pharmacologiques :

En ce qui concerne la rosiglitazone, une interaction pharmacologique avec des substrats de l'enzyme hépatique CYP2C8 est possible (surtout avec le paclitaxel, qui inhibe le métabolisme de la rosiglitazone).

Contre-indications :

Parmi les contre-indications, signalons une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale sévère. En Belgique, les traitements associant glitazones et insuline sont contre-indiqués en raison du peu de données dont on dispose et de la tendance accrue à faire de la rétention d'eau avec une telle combinaison.

Une insuffisance cardiaque grave constitue également une contre-indication au même titre que la grossesse et l'allaitement (vu le peu de données disponibles).

Propriétés des différents produits :

Il existe deux glitazones sur le marché belge : la pioglitazone et la rosiglitazone. Les effets de ces deux substances sont comparables. Avec la pioglitazone, l'on a constaté des effets bénéfiques sur les lipides plus prononcés. En ce qui concerne la rosiglitazone, les études ont davantage porté sur la préservation de la cellule β .

Sulfonylurées

Mode d'action :

Leur principale action antidiabétique consiste à stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. Il faut pour ce faire que l'organisme soit encore en mesure d'assurer une certaine production d'insuline endogène.

Indications :

Traitement du diabète de type 2 chez l'adulte lorsque les mesures non médicamenteuses ne suffisent pas pour maintenir l'équilibre glycémique.

Ces substances sont indiquées en première intention lorsque le patient n'est pas obèse.

Elles peuvent être utilisées en monothérapie combinée à des mesures non médicamenteuses ou associées à des biguanides, des glitazones, de l'acarbose ou de l'insuline.

Les traitements combinant différents sulfamides ou les associant à des glinides n'ont aucun sens.

Pharmacocinétique :

Les molécules présentent des différences quant à la demi-vie plasmatique, à la métabolisation hépatique, à l'excrétion rénale et à la pénétration des cellules β . Ceci peut influencer le risque d'hypoglycémie iatrogène. Il n'est pas évident d'évaluer l'importance clinique de telles différences vu que l'on ne dispose d'aucune étude comparative fiable et que la pharmacocinétique est souvent complexe. Comparée à d'autres sulfamides, la glibenclamide semble être, en raison de certaines de ses propriétés (métabolite actif, pénétration dans les cellules β), responsable d'un risque élevé d'hypoglycémie. Cette caractéristique est surtout importante pour la population vulnérable que représentent les personnes âgées polymédiquées.

Posologie :

La dose sera progressivement augmentée, la dose la plus élevée devant être prise le matin.

Ces substances doivent être prises de préférence 20 à 30 minutes avant le repas étant donné que les aliments ralentissent l'absorption de la plupart des sulfamides. Cette pratique permet un meilleur contrôle de la glycémie.

Le nombre de prises par jour varie entre 1 et 3 en fonction de la dose journalière et de la molécule utilisée.

Interactions médicamenteuses :

- effet hypoglycémiant amoindri en cas de prise simultanée de phénothiazines, de rifamycine, d'aminogluthéthimide.

- effet hypoglycémiant augmenté en cas de prise simultanée d'inhibiteurs de l'ACE, d'antagonistes de l'angiotensine II, de chloramphénicol, de cimétidine, de coumarine, de fibrates, de dérivés azolés, d'inhibiteurs de la MAO, d'AINS, de phénylbutazone.

En général, il n'est pas aisé d'évaluer la pertinence clinique de ces interactions. Mais, comme il s'agit souvent de patients polymédiqués ayant un âge avancé et présentant une co-morbidité, il est toutefois toujours recommandé d'agir avec prudence.

Effets non désirés :

Certains effets non désirés sont propres à l'action de ces substances. Parmi eux, citons le risque de prise de poids et le risque d'hypoglycémie.

La prise de poids apparaît généralement au terme de la première année de traitement et est, dans la plupart des cas, de l'ordre de quelques kilos. Cet effet non désiré subsiste pendant quelque temps.

Le risque d'hypoglycémie est plus grave et concerne principalement les substances à longue durée d'action. Il a surtout été décrit dans le cas de la glibenclamide. Ce risque s'accroît lorsque l'on augmente trop rapidement la dose du sulfamide hypoglycémiant (surtout en début de traitement), lorsque les repas sont pris à des heures irrégulières, en cas de consommation d'alcool, d'insuffisance rénale ou hépatique et enfin en cas d'interactions médicamenteuses (cf. ci-dessus). Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables à ce type d'hypoglycémie. Le traitement d'un éventuel coma dû à une hypoglycémie de cette nature exclura l'administration de glucagon. Une hospitalisation suffisamment longue avec injection intraveineuse de glucose s'impose.

D'autres effets non désirés résultent d'une hypersensibilité ou de réactions typiques pour certaines molécules.

Une réaction d'hypersensibilité est rarement observée. Erythème multiforme chez maximum 3 % des patients. Les cas de dyscrasie sanguine et de cholestase sont rares. La cardiotoxicité autrefois décrite dans le cadre de l'UGDP (University Group Diabetes Program) n'a jamais été confirmée et semble improbable.

Contre-indications :

Parmi les contre-indications observées pour les sulfamides hypoglycémiants, signalons la grossesse et l'allaitement.

De même, il est recommandé de ne pas prescrire ces substances aux patients présentant des troubles hépatiques ou rénaux.

Lors d'une intervention chirurgicale ou d'une maladie grave aiguë, il est conseillé de remplacer temporairement les sulfamides par une insulinothérapie qui permet de mieux adapter les doses et d'éviter ainsi une acido-cétose ou un coma pendant cette période métabolique instable.

Propriétés des différents produits :

Les différents sulfamidés hypoglycémiants présentent peu de différences quant à l'activité métabolique. Passer à un autre sulfamidé lorsque la première substance prescrite n'a pas d'effet n'a aucun sens.

Un des critères dont il faut tenir compte lors du choix d'un sulfamide est le risque d'hypoglycémie. Or, celui-ci est plus élevé surtout chez les patients âgés de plus de 65 ans et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, d'alcoolisme, de mauvaise alimentation ou de co-morbidité.

Un risque accru d'hypoglycémie sévère a principalement été rapporté lors de l'utilisation de substances à longue durée d'action. Tel est particulièrement le cas de la glibenclamide.

Les substances à longue durée d'action (glibenclamide et glimepiride) ne peuvent être prises qu'une fois par jour, le matin (même à des doses maximales). Une forme à libération lente de gliclazide ne peut de même être prise qu'une fois par jour le matin.

Glinides

Mode d'action :

Bien que les glinides agissent sur des récepteurs autres que ceux ciblés par les sulfamides hypoglycémiants, le mode d'action sur la sécrétion d'insuline est identique.

Indications

Traitement du diabète de type 2 chez l'adulte lorsque les mesures non médicamenteuses ne suffisent pas à maintenir l'équilibre glycémique.

Ils peuvent être utilisés en monothérapie combinée à des mesures non médicamenteuses ou associées à des biguanides. Leur association avec les glitazones fait l'objet d'études mais n'a pas été officiellement reconnue.

Les traitements combinant des glinides et des sulfamides hypoglycémiants n'a aucun sens vu que ces deux classes ont le même mode d'action et qu'une telle association ne fera qu'accroître le risque d'hypoglycémie.

Pharmacocinétique :

La répaglinide est rapidement absorbée via le tractus gastro-intestinal et présente une biodisponibilité d'environ 60 %. La concentration plasmatique augmente vite et atteint un maximum 1 heure après l'ingestion. Cette concentration diminue à nouveau rapidement en raison de la demi-vie d'environ 1 heure. Cette substance est fortement liée aux protéines plasmatiques (98 %). Elle est presque totalement dégradée via le foie dans des métabolites qui n'ont aucun effet hypoglycémiant cliniquement pertinent. L'excrétion se fait principalement par voie biliaire et, à concurrence de moins de 8 %, par voie rénale. En cas d'affection hépatique ou rénale sévère ainsi que chez les personnes âgées, l'on observe parfois des concentrations plasmatiques élevées. Pour ces groupes de patients, la dose doit être adaptée avec prudence.

Posologie :

La répaglinide est actuellement la seule substance de la classe des glinides à être commercialisée en Belgique.
Elle est disponible en différents dosages : 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. Pour les patients qui n'ont encore suivi aucun traitement à base d'antidiabétique, la dose de départ est de 0,5 mg à prendre avant chaque repas. Celle-ci est de 1 mg pour les patients qui sont déjà sous antidiabétique et qui passent à la répaglinide.
La dose est augmentée progressivement en fonction du contrôle glycémique, la dose maximale étant de 16 mg (4 x 4 mg).

Interactions médicamenteuses :

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée dans les études pharmacocinétiques. Comme pour les sulfamides hypoglycémiants, la vigilance reste toutefois de mise.

Effets non désirés :

Le principal effet non désiré est le risque d'hypoglycémie. Elle se produit principalement en cas de surdosage, d'ingestion insuffisante d'aliments, d'efforts physiques inhabituels ou de prise simultanée d'autres médicaments (bêtabloquants, inhibiteurs de l'ACE, metformine,...). Des études comparatives ont démontré que le risque d'hypoglycémie était moins important avec la répaglinide qu'avec la glibenclamide.
Parmi les autres effets non désirés, citons les gênes gastro-intestinales et, dans de rares cas, l'augmentation des enzymes hépatiques.

Contre-indications :

Comme les sulfamides hypoglycémiants, la répaglinide doit être évitée pendant la grossesse et l'allaitement.
La prudence est également recommandée chez les patients présentant des troubles hépatiques ou rénaux sévères.

Propriétés des différents produits :

La répaglinide agit plus rapidement et moins longtemps que les sulfamides hypoglycémiants. Le patient doit la prendre avant chaque repas et jamais lorsqu'il saute un repas. Ces propriétés permettent au patient d'avoir un mode de vie plus flexible.

Acarbose

Mode d'action :

L'acarbose est un inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales et bloque ainsi l'absorption intestinale de certains sucres. Les alpha-glucosidases sont des enzymes hydrolases responsables de la décomposition des oligo- et disaccharides non absorbables en monosaccharides qui sont alors rapidement puisés dans le tractus gastro-intestinal.
Administrée par voie orale avant le repas, l'acarbose ralentit la digestion des disaccharides (comme le saccharose), dextrines et amidons. Une plus grande quantité d'hydrates de carbone aboutit ainsi dans le gros intestin où ils sont fermentés et dégradés en courtes chaînes d'acides par la microflore du colon. Ces courtes chaînes d'acides sont absorbées dans le colon de sorte

qu'il ne se produit aucune perte substantielle d'énergie via les selles. Comme l'acarbose est très spécifique pour les alpha-glucosidases, les bêta-glucosidases, comme les lactases, ne sont pas bloquées. L'intolérance au lactose ne pose dès lors ici aucun problème clinique.

Le mode d'action des alpha-glucosidases est tel qu'elles ont principalement pour effet de réduire l'hyperglycémie postprandiale. Cette substance peut donc être classée, comme les biguanides, dans les antidiabétiques oraux antihyperglycémiantes et non hypoglycémiantes. Utilisée en monothérapie, elle ne provoque en effet jamais d'hypoglycémie.

Vu son mode d'action, il est compréhensible que l'acarbose provoque chez certains individus une flatulence intestinale et des diarrhées. L'acarbose n'est absorbé comme agent actif qu'à concurrence de 2 %. Le reste est exclusivement métabolisé dans le tractus gastro-intestinal, surtout par la flore intestinale et dans une moindre mesure par les enzymes digestives.

On n'a observé aucune modification significative dans les diverses fractions de graisses sanguines chez les patients traités à l'acarbose.

Indications :

Traitement du diabète de type 2 chez l'adulte lorsque les mesures non médicamenteuses ne suffisent pas à maintenir l'équilibre glycémique. On recourt surtout à ce traitement lorsqu'il est difficile d'assurer le contrôle de la glycémie postprandiale. Cette substance peut également être prescrite chez les personnes non diabétiques qui souffrent d'hypoglycémie (postprandiale) réactive.

Vu son profil sûr quant au risque d'hypoglycémie, certains diabétologues choisissent l'acarbose comme premier remède lorsqu'il s'agit de traiter le diabète de type 2 chez les personnes âgées. Le prix plus élevé, la nécessité de la prendre plusieurs fois par jour et les effets secondaires au niveau gastro-intestinal sont les principales raisons pour lesquelles la prescription de cette substance reste très limitée – du moins dans notre pays -.

Posologie :

L'acarbose est mieux supportée lorsqu'on commence par une faible dose : 25-50 mg, une fois par jour en début de repas. Au bout de 6-8 semaines, la dose est augmentée progressivement, la dose maximale étant de 100 mg trois fois par jour à prendre aux trois repas principaux. Chez les personnes dont le poids corporel est inférieur à 60 kg, il vaut mieux ne pas dépasser une dose journalière totale de 150 mg. Pour les personnes âgées, une dose de 25 mg par repas est généralement suffisante si la teneur du repas en hydrates de carbone n'est pas trop élevée. Dans certaines études cliniques, une dose maximale de 3 fois 300 mg/jour a parfois été utilisée par titration.

Interactions médicamenteuses :

- effet hypoglycémiant amoindri en cas d'utilisation simultanée de laxatifs, ou d'extraits pancréatiques.
- effet hypoglycémiant augmenté en cas d'utilisation simultanée de néomycine

Effets non désirés :

Chez environ la moitié des patients, l'acarbose provoque, à certaines doses, de la flatulence et des diarrhées. Certaines erreurs diététiques manifestes, en l'occurrence la consommation d'hydrates de carbones en trop grandes quantités, augmentent ce risque ainsi que l'intensité de ces effets secondaires.

Aux doses usuelles, aucune déficience due à une mauvaise absorption d'oligo-éléments n'a à ce jour été rapportée.

Utilisée en monothérapie, l'acarbose ne provoque pas d'hypoglycémie. Il faut toutefois tenir compte de cette possibilité, si elle est administrée en association avec des préparations pouvant entraîner une hypoglycémie (insuline, sulfonylurées). Dans pareils cas, il va de soi que l'on ne peut corriger l'hypoglycémie en administrant au patient un complément de saccharose (= disaccharide) puisque ce dernier ne peut être transformé en glucose par l'acarbose. Il faut donc toujours dans ce cas lui donner un complément de glucose (sucre de raisin par exemple).

Contre-indications :

Par précaution, l'acarbose doit être évitée pendant la grossesse et l'allaitement.

La prudence est recommandée en cas d'affections intestinales accompagnées de troubles digestifs et d'absorption.

L'acarbose a fait l'objet d'importantes études à long terme réalisées sur des animaux d'expérimentation ainsi que des études cliniques à long terme basées sur l'homme. Aucun effet

systemique toxique n'a été observé à ce jour. Cet avantage résulte certainement du fait que seule une infime partie (2 %) de cette substance est absorbée dans l'intestin.

Tableau 7. Aperçu des différents produits

Produit / posologie/ mode d'administration	Marque déposée/ présentation		Quand le prendre	Coût/jour ¹	Interactions
SULFONYLUREES					
Glibenclamide 2,5 – 10 mg	Bevoren	100 compr. (séc.) à 5 mg	1 à 2 fois par jour	0,11 – 0,46 €	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
	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 40 – 320 mg	Diamicron	20 compr. (séc.) à 80 mg 60 compr. (séc.) à 80 mg	1 à 2 fois par jour	0,11 – 0,97 € 0,11 – 0,89 €	
	Merck-Gliclazide	60 compr. (séc.) à 80 mg		0,09 – 0,66 €	
Gliclazide – 30 – 120 libération lente mg	Uni-diamicron	56 compr. à 30 mg	1 fois par jour	0.23 – 0.92 €	
Glimepiride 1 – 6 mg	Amarylle	30 compr. (séc.) à 2 mg	1 fois par jour	0,17 – 1,02 €	
Glipizide 2,5 – 10 mg	Glibenese	100 compr. (séc.) à 5 mg	2 x par jour 15 min. avant le repas ; en une seule prise 15 min. avant le petit déjeuner	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 15 – 60 mg	Glurenorm	40 compr. (séc.) à 30 mg 100 compr. (séc.) à 30 mg	2 x par jour 15 min. avant le repas ; en une seule prise 15 min. avant le petit déjeuner	0,11 – 0,43 € 0,09 – 0,34 €	
GLINIDES					
Répaglinide 0,5 – 4 mg	Novonorm	120 compr. à 0,5 mg 120 compr. à 1 mg 120 compr. à 2 mg	Dose répartie, prise avant le repas ; PAS DE repas, PAS DE prise	0,22 – 1,86 € 0,11 – 0,92 € 0,06 – 0,46 €	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

BIGUANIDES					
Metformine 1 – 1,7 g	Metformax	40 compr. (séc.) à 850 mg 120 compr. (séc.) à 850 mg	PAS à jeun, pendant ou après le repas ; si dose > 850 mg, plusieurs prises	0,1 – 0,2 € 0,09 – 0,14 €	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
	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 €	
GLITAZONES					
Pioglitazone 15 – 30 mg	Actos	28 compr. à 15 mg 28 compr. à 30 mg	1 ou 2 comprimés par jour en une seule prise le matin	1,43 – 2,89 € 1,03 – 2,09 €	Ne pas associer à de l'insuline vu que cela augmente le risque de défaillance cardiaque.
Rosiglitazone 4 – 8 mg	Avandia	28 compr. à 4 mg 28 compr. à 8 mg		1,34 – 2,69 € 0,97 – 1,93 €	
ACARBOSE					
Acarbose 75 – 300 mg	Glucobay	120 compr. à 50 mg 60 compr. (séc.) à 100 mg	Une prise à chaque repas	0,66 – 1,3 € 0,49 – 0,97 €	effet hypoglycémiant amoindri en cas d'utilisation simultanée de laxatifs et de pancréatine effet hypoglycémiant augmenté en cas d'utilisation simultanée de néomycine
PREPARATIONS COMBINEES					
Glibenclamide + Metformine 2,5 – 30 mg de glibenclamide et 500 à 3000 mg de 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	1 ou 2 comprimés 1 à 3 fois par jour	0,18 – 1,09 €	voir glibenclamide et metformine

¹ 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 8. Aperçu des différentes classes d' antidiabétiques oraux

Sulfonylurées	Glinides	Biguanides	Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Glitazones
Mode d'action				
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	Diminution de l'absorption des hydrates de carbones dans les intestins	Augmentation de la disponibilité du glucose périphérique
Avantages				
bien connus effet sur la régulation glycémique clairement démontré (critère intermédiaire, niveau I a) diminue le risque de complications microvasculaires (niveau I b)	effet sur la glycémie démontré (critère intermédiaire ; niveau I a) fait davantage baisser la glycémie postprandiale	bien connus prise de poids moindre par rapport à l'insuline et aux sulfonylurées pas d'hypoglycémie en monothérapie effet démontré sur des complications macrovasculaires chez des patients présentant surcharge pondérale et obésité (niveau I b) baisse prouvée de la mortalité totale, de l'infarctus du myocarde aigu et des décès liés au diabète (niveau I b) Aucune différence par rapport à la baisse de l'HbA _{1c} provoquée par les sulfonylurées (niveau II)	effet démontré sur la régulation glycémique (critère intermédiaire ; niveau I a) fait surtout baisser la glycémie postprandiale pas d'hypoglycémie en monothérapie	pas d'hypoglycémie en monothérapie effet démontré sur la régulation glycémique (critère intermédiaire ; niveau I a)

Sulfonylurées	Glinides	Biguanides	Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Glitazones
Inconvénients				
hypoglycémie prise de poids	hypoglycémie prise de poids pas de données à long terme coût	acidose lactique (rare) problèmes gastro-intestinaux diverses contre-indications	effets secondaires au niveau gastro-intestinal (45 à 80 %) pas de données à long terme pour monothérapie pas remboursés	slow onset of action action lente pas de données à long terme prise de poids oedème coût
Effets non désirés				
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	troubles gastro-intestinaux (flatulence, météorisme, crampes intestinales et diarrhées)	hypoglycémie maux de tête prise de poids défaillance cardiaque donnant lieu à oedème troubles gastro-intestinaux légère anémie
Contra-indications				
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)	grossesse et allaitement affection intestinale inflammatoire, trouble hépatique	grossesse défaillance cardiaque prudence chez les patients présentant une fonction hépatique perturbée

b) Prévention médicamenteuse

Le chapitre précédent était consacré à la prévention non médicamenteuse du diabète. Pour ce groupe de patients à risque, on s'est également penché sur les mesures médicamenteuses susceptibles de prévenir l'apparition du diabète.

- METFORMINE

L'étude DPP précitée (9), menée auprès de 3.234 patients présentant un risque élevé de développer un diabète de type 2, a mis en évidence dans le groupe traité par metformine (2x850 mg/j!!!) une réduction du nombre de nouveaux cas de diabète de type 2 de 31 % par rapport au groupe placebo. (sur une période de 3 ans). (NNT=14 sur 3 ans) (**niveau I b**). Au cours de cette étude, on a observé, au bout de 3 ans, dans le groupe metformine, contrairement au groupe placebo, une perte de poids de 2,0 kg. (**niveau I b**). On a toutefois enregistré plus d'effets non désirés au niveau gastro-intestinal dans le groupe metformine que dans le groupe placebo. (**niveau I b**)

Mais cette étude a également démontré que le recours à des mesures diététiques associé à la pratique d'une activité physique modérée sont plus efficaces encore que le traitement médicamenteux à base de metformine en ce qui concerne la diminution du risque.

- ACARBOSE (n'est pas remboursée en Belgique)

Dans le cadre de l'étude "STOP-NIDDM" (12) (sponsor = Bayer ; problèmes méthodologiques : étude sans ITT : tous les patients randomisés n'ont pas été inclus) (1.368 patients obèses présentant une tolérance au glucose perturbée ont pris, pendant 3,3 ans en moyenne, 100 mg d'acarbose 3 x par jour ou du placebo), on a constaté que dans le groupe traité par acarbose l'incidence du diabète était 25 % inférieure à celle observée dans le groupe placebo. Au bout de cette période de trois ans, les patients ayant retrouvé une tolérance au glucose normale étaient plus nombreux dans le groupe traité par acarbose. Au terme de l'étude, l'on a observé dans le groupe acarbose, contrairement au groupe placebo, une perte de poids de 0.5 kg.

Le taux d'abandon était plus élevé dans le groupe acarbose en raison des effets non désirés. (20 %). Après l'arrêt du traitement par la médication faisant l'objet de l'étude, on a constaté que comparée à celle observée dans le groupe placebo, l'incidence du diabète dans le groupe acarbose avait augmenté. L'acarbose permet donc de retarder le diagnostic de diabète mais l'effet disparaît après l'arrêt du traitement. Une étude de suivi réalisée à la suite de cette étude "STOP-NIDDM" a mis en évidence un effet bénéfique quant aux complications cardiovasculaires. Mais cette étude a suscité tellement de remarques méthodologiques que cette donnée ne peut certainement pas être considérée comme fiable. (**niveau II**)

Recommandations :

- Dans les groupes à risque, **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

Metformine et sulfonylurées:

L'étude UKPDS-33 permet de conclure que, comparé aux mesures diététiques appliquées sans prise de médicament, un traitement intensif aux **sulfonylurées** (ou à l'insuline) suivi par des patients **diabétiques non obèses** pendant une période de 10 ans a un effet bénéfique sur l'HbA_{1c}. On a également observé un effet tant sur la combinaison de toutes les complications liées au diabète que sur les complications microvasculaires. Tel n'est cependant pas le cas des complications macrovasculaires et de la mortalité. (**niveau I b**) D'après l'étude UKPDS, l'effet bénéfique des sulfamidés hypoglycémisants semble subsister pendant une période de 10 ans. Rien ne prouve dès lors à ce jour que la stimulation chronique provoque l'épuisement des cellules β . (13)

Chez les patients diabétiques (avec ou sans excès pondéral), contrairement à la prise d'un placebo, un traitement à base de metformine entraîne une diminution de l'HbA_{1c} et des glycémies à jeun (critères intermédiaires (**niveau I a**) ; cette thérapie n'a aucun effet sur le poids corporel (**niveau I a**). (14)

Metformine : effet sur l'HbA_{1c}:

Contrairement à la seule prise de placebo (14), le traitement de patients diabétiques pendant 1,5 à 36 mois moyennant 1500 à 3000 mg/jour de metformine a entraîné une réduction absolue de l'HbA_{1c} de 0,9 % (95%CI -1,1 à -0,7 %).

Les patients diabétiques avec excès pondéral ayant pris 1700 à 2550 mg/jour de metformine ont atteint après 10 ans une HbA_{1c} de 7,4 %, alors que celle-ci était de 8,0 % chez les patients ayant uniquement suivi un régime (15).

Sulfonylurées: effet sur l'HbA_{1c}

Au bout de 10 ans de traitement intensif à base de sulfamide associé à un régime, on a enregistré une HbA_{1c} de 7 % (réduction de 0,1 % en moyenne) contre 7,9 % (augmentation de 0,8 % en moyenne) en cas de régime sans médicament. En ce qui concerne l'HbA_{1c}, l'on constate donc que, comparé au régime sans prise de médicament, le traitement intensif associé à un régime entraîne une amélioration de 0,9 % (13).

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**) (15))

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 (12). (**niveau I b**) (15)

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 II, qui a un effet favorable sur la mortalité totale, aussi bien comparé au placebo, qu'à un traitement par sulfonylurées ou par insuline !

Chez les patients diabétiques (avec ou sans surcharge pondérale), les traitements à base de metformine et de sulfamides hypoglycémisants ne présentent aucune différence quant à leur action sur la glycémie. La metformine entraîne certes une perte de poids plus importante (perte de poids de 1,2 kg en moyenne – sur une durée d'étude de 1,5 à 36 mois) qu'une thérapie à base de sulfonylurées (prise de poids de 1,7 kg en moyenne). (**niveau I a**) (16)

Acarbose :

Comparée à la prise d'un placebo, une thérapie à base d'acarbose améliore la régulation glycémique tant en ce qui concerne l'HbA_{1c} que la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale. (**niveau I a**). A court terme, l'acarbose n'agit ni sur le profil lipidique ni sur le poids corporel. (**niveau I a**). En revanche, l'acarbose entraîne manifestement plus d'effets secondaires (flatulence et diarrhées). (**niveau I a**)

La glibenclamide agit mieux que l'acarbose sur l'HbA_{1c} et la glycémie à jeun mais pas sur la glycémie postprandiale (une heure après le repas). (**niveau I b**).

Effet sur l'HbA_{1c} :

Le traitement à base d'acarbose (jusqu'à 3 fois 300mg/jour) suivi pendant 16-24 semaines entraîne une diminution moyenne de l'HbA_{1c} de 0,06 à 0,77 %. En cas de prise de placebo, l'on a enregistré une baisse maximale de l'HbA_{1c} de 0,27 % ou une augmentation maximale de 0,53 % par rapport au taux de départ (17)(18)(19)(20)(21)(22)(23).

On a même constaté dans une étude qu'après 1 an de traitement à base d'acarbose (jusqu'à 3 fois 200mg/jour), une diminution de l'HbA_{1c} de 0,9 % par rapport à la valeur de départ (24).

Glitazones :

Comparé à la prise d'un placebo, le traitement par de rosi- et pioglitazone améliore la régulation glycémique mesurée sur la base de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun. La rosiglitazone (30 mg/jour) associée à un régime fait davantage baisser l'HbA_{1c} et la glycémie à jeun que le régime sans prise de médicament (**niveau I a**).

La pioglitazone a sur la régulation glycémique un effet comparable à celui de la metformine. (**niveau I b**)

Effet sur l'HbA_{1c} :

Rosiglitazone : Comparé à la prise d'un placebo, le traitement par rosiglitazone suivi pendant 26 semaines à raison de 4 ou 8 mg/jour fait baisser l'HbA_{1c} (une baisse de 0,3 % minimum et 1,5 % maximum par rapport à la valeur de départ pour la rosiglitazone et une augmentation de 0,9 % par rapport à celle-ci pour le placebo) (25)(26). L'importance de cette diminution varie en fonction de la dose.

En ce qui concerne l'effet à court terme, les résultats ne sont pas évidents.(27)(28)

Pioglitazone : Comparé à la prise d'un placebo, le traitement par pioglitazone suivi pendant 26 semaines à raison de 30 ou 45 mg/jour entraîne chez les patients avec une HbA_{1c} moyenne inférieure à 10 % au début de l'étude, une diminution de l'HbA_{1c} (diminution de 0,8 % à 1,8 % par rapport à la valeur de départ et un avantage de 2-3 % par rapport au placebo si aucun régime n'est suivi) (29). Combiné à un régime pour diabétiques, le traitement par pioglitazone à raison de 30 mg/jour présente, par rapport au placebo, un avantage de 0,71 % (30). Aucun effet n'a été démontré pour des doses de 7,5 ou 15 mg/jour.

Le traitement par pioglitazone suivi pendant une période de 16 semaines (30mg /jour) (31) ou de 26 semaines (15 ou 30 ou 45 mg /jour) (32) entraîne chez les patients avec une HbA_{1c} moyenne supérieure à 10 % au début de l'étude, une diminution de l'HbA_{1c} (avantage par rapport au placebo 1-1,6 %).

Glinides :

Chez les patients diabétiques, la répaglinide assure un meilleur contrôle glycémique (HbA_{1c} en glycémie à jeun) que le placebo. (**niveau I a** ; ref : 33 et 34)

La répaglinide a sur le contrôle de la glycémie un effet comparable à celui du glyburide et de la glibenclamide, et agit probablement mieux que le glizipide. (niveau imprécis)

Effet sur l'HbA_{1c} :

Répaglinide : comparé à la prise d'un placebo, le traitement à base de répaglinide suivi pendant 20 semaines à raison d'une dose titrée de 0,25 à 8 mg par jour entraîne une diminution relative de l'HbA_{1c} (-1,8 %) chez les diabétiques ayant ou non déjà été traités au moyen d'antidiabétiques oraux. (33).

Comparé à la prise d'un placebo, ce traitement suivi pendant 24 semaines à raison de 1 à 4 mg 3 fois par jour entraîne une diminution relative de l'HbA_{1c} (-2,1 % pour 1 mg de répaglinide et -1,9 % pour 4 mg) chez les diabétiques ayant ou non déjà été traités au moyen d'antidiabétiques oraux. En ce qui concerne le sous-groupe de patients ayant déjà suivi un traitement à base d'antidiabétiques oraux, la différence est de -1,87 % pour une dose journalière de répaglinide de 1 mg et de -1,85 % pour 4 mg/jour (34).

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_{1c} à atteindre est < 7 %. (**niveau III**)
- Chez les patients avec surcharge pondérale (>120 % du poids idéal, BMI>27 kg.m⁻²), 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_{1c} visé doit être inférieur à 7 %. Le traitement doit être rapidement adapté si cet objectif n'est pas atteint. (**niveau III**)

Thérapie combinée

Dès que la régulation glycémique s'avère insuffisante et qu'une adaptation de l'alimentation associée à l'exercice d'une activité physique n'entraînent aucune amélioration, il y a lieu d'intensifier le traitement médical. En ce qui concerne la régulation glycémique, l'on peut fixer comme objectif une valeur HbA_{1c} inférieure à 7 %. Il faut éviter tout laisser-aller vis-à-vis du traitement instauré dans le but d'atteindre ce résultat.

Etant donné 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 une thérapie combinée au bout d'un certain temps s'impose dans bon nombre de cas en raison de l'inefficacité progressive des antidiabétiques oraux pris en monothérapie.

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, la combinaison de substances orales constitue un mode de traitement alternatif auquel il est d'ailleurs le plus souvent recouru dans la pratique.

D'un point de vue physiopathologique, le traitement qui consiste à combiner différentes classes de substances orales ou à les associer avec de l'insuline est considéré comme sensé, exception faite de l'association de deux sulfonylurées ou d'une sulfonylurée avec une glinide vu que ces deux classes ont un mode d'action similaire. Ces dernières combinaisons sont donc déconseillées.

Toutes les autres combinaisons de deux substances orales ont été expérimentées à court terme et leur **effet bénéfique sur la régulation glycémique**, dans ces circonstances, a été prouvé (critère intermédiaire!). Vous trouverez ci-dessous un aperçu des différentes études réalisées (tableau 7). L'association d'une sulfonylurée avec de la metformine est la combinaison la plus courante et la plus efficace en termes de coût.

La pratique la plus courante et la souvent testée consiste à passer à la dose maximale ou à la dose maximale tolérée pour le médicament déjà prescrit en monothérapie avant de l'associer à une seconde substance. Cette seconde substance est alors titrée jusqu'à obtention d'une régulation glycémique suffisante. D'un point de vue physiopathologique, la prescription de doses inférieures pour les substances combinées ou l'instauration de novo d'un traitement combiné moyennant de faibles doses n'est pas une pratique erronée. Cette option est toutefois moins courante et n'a fait l'objet d'aucune étude randomisée contrôlée.

Une préparation combinée à base de glibenclamide et de metformine (Glucovance) qui permet un dosage des substances combinées inférieur au dosage maximal est actuellement disponible sur le marché belge.

La liste des produits disponibles figure dans le tableau 7.

Tout traitement basé sur l'association de trois substances orales est erroné d'un point de vue physiopathologique. L'association sulfonylurées/glinides-metformine-glitzones n'a pas fait l'objet d'études cliniques suffisantes et est dès lors encore expérimentale. C'est la raison pour laquelle elle n'est pas recommandée dans la pratique clinique habituelle. Elle n'a pas non plus été approuvée par l'EMA (Agence européenne pour l'évaluation des médicaments). L'association de trois substances incluant l'acarbose est abordée plus loin dans le chapitre (35).

En ce qui concerne les effets à long terme des associations de substances orales et plus particulièrement sur les **critères cliniques**, les données sont moins claires ou inexistantes.

Le rapport 34 de l'étude UKPDS (15) concernant l'association éventuelle d'une sulfonylurée avec de la metformine fait apparaître que cette combinaison augmente le risque de complications liées au diabète et le risque de mortalité totale. Aucune bonne explication physiopathologique n'a été avancée à ce sujet et la validité de cette étude a été mise en doute en raison du taux de mortalité exceptionnellement faible enregistré dans le groupe contrôle. Les auteurs de l'étude en concluent que

ces données doivent faire l'objet d'études supplémentaires. A ce jour, aucune autre étude n'a toutefois été publiée à ce sujet. Dans cette étude, aucune réduction des complications liées au diabète n'avait été observée, et ce, probablement, parce qu'elle ne concernait que 537 patients suivis sur une période de 4 ans, que la réduction du taux de l'HbA_{1c} chez les patients traités par cette thérapie combinée n'était que de 0,5 % par rapport au groupe contrôle et qu'au bout de trois ans, il n'y avait plus de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la valeur HbA_{1c}.

L'étude portant sur l'association d'acarbose avec des sulfonylurées et de la metformine est publiée dans le rapport 44 du UKPDS (35). Au terme d'une année, aucune réduction des complications cliniques n'avait été constatée. On a considéré que la population visée par l'étude n'était pas assez importante pour pouvoir en tirer des conclusions. Vu le taux élevé d'abandons, la baisse de la valeur HbA_{1c} observée au bout d'un an dans le groupe de patients traités à l'acarbose était de 0,5 % par rapport au groupe contrôle et de 0,2 % seulement si l'on s'en réfère à l'intention-to-treat (l'intention de traiter).

On ne dispose d'aucune donnée à long terme pour les autres associations d'antidiabétiques oraux.

En conclusion, dans les cas où une association de substances orales est indiquée, il faudra choisir entre le traitement le plus courant et le plus efficace en termes de coût pour ce qui est de la régulation glycémique (à savoir les sulfonylurées et la metformine), d'une part, et l'association du produit initialement utilisé (sulfonylurées/glinide ou metformine) avec une glitazone, d'autre part. D'après l'étude UKPDS, la première association est liée à une mortalité accrue (voir ci-dessus). En ce qui concerne la seconde combinaison, on ne dispose d'aucune donnée clinique à long terme. L'association avec une glitazone est par ailleurs beaucoup plus coûteuse. Le choix de la thérapie combinée à prescrire dépendra donc de l'importance que l'on accorde aux données actuellement disponibles.

L'association avec de l'insuline sera abordée dans un chapitre suivant. Si le traitement au moyen d'une substance orale est inefficace, il existe, outre la combinaison de différentes substances orales ou de substances orales et d'insuline, une autre option possible, à savoir un traitement basé uniquement sur l'insuline.

Tableau 9. Aperçu des différentes associations thérapeutiques

	Réduction absolue de l'HbA_{1c} ou de la glycémie	Lipides	Poids	Effets non désirés	Evidence
Sulfonylurées + metformine vs. sulfonylurées	- réduction de 0,5 % sur 4 ans - plus de différence au bout de 3 ans		aucune donnée		I b (1 étude)
Acarbose + metformine vs. metformine	- réduction HbA_{1c} de 0,65 % sur 24 semaines - réduction HbA_{1c} de 0,8 % sur 1 an - glycémie à jeun : effet imprécis - glycémie postprandiale : effet évident	aucun effet sur 24 semaines	aucun effet sur 24 semaines	plus de flatulence	I a (2 études)
Acarbose + sulfonylurées vs. sulfonylurées	- réduction HbA_{1c} de 1 % sur 12 semaines (valeur de départ 10,6 %) - réduction HbA_{1c} de 0,4 % sur 24 semaines (valeur de départ 8 %) - réduction HbA_{1c} de 0,9 % sur 1 an - glycémie à jeun : pas de réduction à court terme, mais bien à long terme - glycémie postprandiale : réduction	aucun effet	prise de poids moindre à court terme sous association	flatulence et diarrhées	I a (3 études)
Rosiglitazone + sulfamide vs. sulfamide	- réduction HbA_{1c} de 0,59 % pour 2 mg - réduction HbA_{1c} de 1,03 % pour 4 mg - glycémie à jeun : réduction	- augmentation minime chol. tot. et LDL. - aucun effet sur HDL-chol.	aucune donnée	pas d'augmentation	I b (1étude)

	Glycémie	Lipides	Poids	Effets non désirés	Evidence
Pioglitazone + sulfamide vs. sulfamide	- réduction HbA_{1c} de 0,9 % pour 15 mg - réduction HbA_{1c} de 1,3 pour 30 mg	- effet en fonction de la dose HDL-chol. (5 % pour 15 mg, 12 % pour 30 mg) - aucun effet sur chol. tot. et LDL-Chol.	augmentation en fonction de la dose (1,9 kg pour 15 mg, 2,9 kg pour 30 mg)	oedème plus fréquent avec l'association	I b (1étude)
Rosiglitazone + metformine vs. metformine	- réduction HbA_{1c} de 0,56 à 1 % pour 4 mg - réduction HbA_{1c} de 0,78 à 1,5 % pour 8 mg - glycémie à jeun : effet sur glycémie à jeun en fonction de la dose	- augmentation minime chol. tot. et HDL-Chol. - augmentation minime LDL-Chol. pour 8 mg/j	aucune donnée	aucune donnée	I a (2 études)
Pioglitazone + metformine vs. metformine	- réduction HbA_{1c} de 0,83 % pour 30 mg - glycémie à jeun : réduction	- aucun effet sur chol. tot. et LDL-Chol. - augmentation HDL-chol.	aucune donnée	aucune donnée	I b (1 étude)
Répaglinide + metformine 1,8 g/d) vs. monothérapie chez les patients naïfs de thérapie	- réduction HbA_{1c} : 1,4 % pour dose titrée de 1,5 à 12 mg chez les patients naïfs de thérapie, HbA_{1c}-réduction sous monothérapie : 0,3 % pour metformine, 0,4 % pour répaglinide - glycémie à jeun : baisse par rapport à la valeur de base et à la monothérapie	aucun effet	augmentation de 3 kg par rapport à avant le début de la prise de chaque antidiabétique oral	Hypoglycémie plus importante par rapport à une monothérapie basée sur l'une des deux substances	I b (1 étude)

	Glycémie	Lipides	Poids	Effets non désirés	Evidence
Natéglinide + metformine (3x500 mg) vs. monothérapie chez les patients naïfs de thérapie	- réduction HbA_{1c} de 1,4 % pour association. Modification HbA_{1c} placebo +0,5, monothérapie natéglinide -0,5 %, metformine : -0,8 % - glycémie à jeun : baisse par rapport à valeur de base et monothérapie	aucune donnée	aucune donnée	aucune donnée	I b (1étude)
Meglitinide + rosiglitazone (4x8mg) vs. monothérapie chez les patients naïfs de thérapie	- réduction HbA_{1c} de 0,8 % - glycémie à jeun : baisse	aucune différence	Prise de 2 kg	aucune donnée	I b (1 étude)

Recommandations

- Si une monothérapie par antidiabétiques oraux à dose maximale ne parvient pas à ramener et à maintenir l'HbA_{1c} 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, de manière concrète, recourir aux associations de substances orales suivantes : sulfonylurée/glinide-metformine, sulfonurée/glinide-glitzone et metformine-glitzone.
- 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 estiment cependant qu'une étude complémentaire s'impose. 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, 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 sulfonurée/glinide-metformine-glitzone 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_{1c} 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)**

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 oeuvre 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.

Les bonnes études sur l'adhésion au traitement sont rares en raison, entre autres, de l'absence de définition cohérente et d'instruments de mesure pertinents.

Aucune des variables quantifiables liées au médecin, au patient et aux contacts médecins-patients ayant fait l'objet d'études n'a à ce jour permis de pronostiquer correctement l'observance du traitement. La possibilité d'un rapport entre certaines variables et l'adhésion au traitement a été suggérée mais **n'est pas étayée par de nombreuses preuves** :

- la durée du traitement ;
- le nombre de médicaments prescrits ;
- le coût du traitement (+ régime du tiers payant) ;
- la fréquence d'administration (complexité de la thérapie) ;
- les inquiétudes du patient concernant le diagnostic non apaisées ;
- l'absence de symptômes ;
- le temps qui s'écoule entre le moment où un médicament est pris et celui où le patient ressent l'effet produit par ce dernier ;
- la peur d'effets secondaires ;
- toutes les idées et les attentes du patient par rapport aux médicaments et à la médecine en général ;
- une absence de communication optimale, principalement chez les patients âgés présentant des troubles de la mémoire ;
- la satisfaction du patient ;
- le délai court entre l'envoi du patient chez le médecin et le rendez-vous ;
- les listes d'attente.

Une **combinaison de différentes stratégies destinées à renforcer l'observance 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. Et ce en dépit des efforts déployés et des frais engagés. Ces stratégies peuvent consister en :

1. Education visant un changement de comportement

Il importe également que le médecin vérifie d'abord les connaissances déjà acquises par le patient afin de pouvoir ensuite lui donner des informations complémentaires qu'il considère être à sa portée, compte tenu de sa capacité de compréhension. Le médecin doit constamment répéter l'information et veiller à ce que les instructions données soient réalisables.

Stratégies possibles :

- informer le patient sur les effets secondaires, les complications potentielles, les thérapeutiques possibles, la maladie proprement dite. Les informations relatives aux médicaments prescrits peuvent être répétées lors de la délivrance ;
- utiliser une bonne communication verbale ;
- pratiquer un « counseling » individuel (les informations écrites améliorent les connaissances et réduisent le nombre d'erreurs liées à l'utilisation des médicaments mais n'ont, en fin de compte, aucun effet sur l'adhésion au traitement) ;
- envoi de rappels ;

- convoquer à nouveau le patient qui a manqué un rendez-vous ;
- suivi rigoureux ;
- « automonitorage » supervisé ;
- valoriser les succès obtenus lors du traitement ;
- impliquer le patient dans la fixation des objectifs de traitement ;
- réduire la complexité du plan de traitement. (Cette stratégie pose à vrai dire un dilemme: d'une part, les patients diabétiques de type 2 nécessitent beaucoup de médicaments différents pour atteindre les objectifs thérapeutiques et, d'autre part, cette situation augmente le risque de non-adhésion au traitement) ;
- adaptation du traitement au mode de vie du patient ;
- recours à des méthodes de mémorisation ;
- encourager le soutien familial ;
- assurer un feed-back à l'égard des patients.

2. La responsabilisation du patient par rapport à son propre traitement (« empowerment »)

La relation médecin-patient doit avant tout être axée sur les considérations et attentes du patient par rapport à la maladie et à la santé. L'attitude du médecin à l'égard de son patient et son aptitude à déceler et respecter les inquiétudes du patient, à fournir des informations compréhensibles et à faire preuve d'empathie (↔ paternalisme) jouent un rôle essentiel dans cette relation. En revanche, lorsqu'il est face à une attitude paternaliste, le patient se sent incompris et choisit de ne pas faire part de ses problèmes quant au respect de la thérapie proposée.

Si les patients participent au processus de décision relatif à leurs soins de santé, au même titre que les médecins, ces derniers doivent adapter le rôle qui leur incombe de manière à ne plus intervenir comme **“décideur”** mais comme **“conseiller expert”**. Les objectifs thérapeutiques prioritaires et adaptés au cas par cas sont déterminés dans le cadre d'un processus de décisions prises de commun accord (« shared-decision making »). Le médecin et le patient déterminent également les attentes réalistes et réalisables pouvant être retenues.

Dans une relation basée sur une responsabilisation croissante, le rôle du médecin consiste à aide le patient à faire les bons choix concernant son traitement.

Toutefois, le médecin devra ensuite évaluer, pour chaque patient, dans quelle mesure ce dernier peut lui-même développer son **“empowerment”**. La situation varie d'un patient à l'autre : certains patients n'en éprouvent manifestement pas le besoin et laissent le médecin prendre lui-même les décisions importantes.

L'objectif d'un modèle du type **“patient oriented”** (centré sur le patient) est de faire en sorte que les patients soient satisfaits d'eux-mêmes et non du médecin. Le médecin qui responsabilise le patient transfère ses compétences. Il est évident que cette attitude ne correspond pas toujours aux attentes du patient et la mise en place d'un modèle de ce type pour l'accompagnement chronique des patients n'est probablement réalisable que par l'instauration de relations solides entre médecins et patients.

3. Soins structurés au sein d'une équipe multidisciplinaire

La mauvaise collaboration entre les centres de diabète hospitaliers et les intervenants de première ligne entraîne un éclatement du processus de soins sans que les différents partenaires ne soient informés du travail effectué par leurs confrères. Il existe encore en Belgique, en ce qui concerne le remboursement de soins spécifiques pour les diabétiques, tels que les avis diététiques et l'éducation des patients diabétiques, une inégalité qui contribue à cet éparpillement des soins.

Le fait d'agir après concertation et au sein d'une équipe (multidisciplinaire) contribue à une meilleure prise de conscience de la **“prestation de soin”** chez le patient et peut stimuler l'adhésion au traitement.

Les dossiers IES standards et un dossier du diabète structuré (pouvant être consulté par les prestataires de soins concernés) pourraient également stimuler une meilleure adhésion au traitement. La concertation interdisciplinaire en première ligne permet aux différents prestataires de soins impliqués d'assurer une répartition des tâches et de faire passer le même message. La

communication réciproque de données relatives à l'observance du traitement peut contribuer aux résultats.

Il faut toutefois veiller à garantir la liberté de choix du patient. Un modèle de relations bien organisé mais où le patient a peu de liberté de choix n'aboutira peut-être pas à de meilleurs résultats.

Pour des stratégies **pratiques** complémentaires en rapport avec l'adhésion au traitement, voir **annexe III**.

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**)

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

a) Généralités

Commençons par quelques chiffres concernant l'utilisation d'insuline chez les patients diabétiques de type 2 :

- Après six ans de traitement, 53 % des patients traités par une sulfonylurée nécessitent de l'insuline.
- Après neuf ans de traitement, 80 % des patients traités par une sulfonylurée nécessitent de l'insuline.
- Au début du traitement par insuline, les patients ont en moyenne un taux d'HbA_{1c} de 10,4 %(36).

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 si la thérapie antérieure 'échoue', à savoir lorsque l'HbA_{1c} 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. Des études épidémiologiques ont en effet démontré qu'en réalité seul un faible pourcentage des patients diabétiques de type 2 atteint l'HbA_{1c} visée (tel est même le cas après la période couverte par l'étude UKPDS) alors que tout le monde est convaincu de l'importance du contrôle glycémique en cas de diabète de type 2. De même, la décision d'entamer un traitement à base d'insuline chez les patients diabétiques de type 2 est souvent prise très tard.

Dans la pratique, divers arguments font obstacle à l'instauration d'une insulinothérapie. Or, tous ces arguments peuvent être réfutés :

1. *'L'insuline augmenterait le risque cardiovasculaire'* ; l'étude UKDPS ainsi que d'autres études ont démontré que ce n'est certainement pas le cas.
2. *'La prise d'insuline impliquerait un suivi du patient qui exige que l'on y consacre beaucoup de temps'* ; l'amélioration du remboursement des soins à domicile résout en partie ce problème.
3. *'Le poids du patient augmenterait davantage avec la prise d'insuline'* ; tel est en effet le cas mais l'amélioration de la régulation glycémique est plus importante que la prise de poids. En outre, cet effet peut être contré si l'on associe l'insuline avec un autre antidiabétique oral.
4. *'La prise d'insuline provoquerait davantage d'épisodes d'hypoglycémie'* ; dans l'étude UKPDS, on constate qu'avec le glyburide, le risque d'hypoglycémie observé sur un an est de 18 % alors qu'il est de 36 % avec l'insuline. L'incidence d'épisodes d'hypoglycémie majeurs est cependant très limitée.
5. *'L'insulinorésistance augmenterait'*. Une insulinothérapie diminuera plutôt la résistance à l'insuline parce qu'elle réduit la glucotoxicité.
6. *'On pourrait se poser des questions quant à l'efficacité de l'insuline'* ; l'étude UKPDS ainsi que d'autres études démontrent clairement que l'insuline améliore la régulation glycémique.

Aussi est-il conseillé, lors du suivi des patients diabétiques de type 2, d'adapter rapidement le traitement et d'entamer au besoin une insulinothérapie si la valeur idéale visée pour l'HbA_{1c} (à savoir < 7 %) n'est pas atteinte.

b) Insulinothérapie

Il résulte de l'étude UKPDS qu'un traitement intensif à base d'insuline améliore les complications microvasculaires. (**niveau I b**) (13)

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 ($HbA_{1c} > 7\%$; 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.

Lors de l'instauration d'une insulinothérapie, le schéma suivant peut être suivi.

- 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 < 120 mg/dL)
- Diminuer la dose de l'antidiabétique oral pris le matin s'il se produit une hypoglycémie pendant la journée.

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

Certaines données disponibles révèlent qu'à court terme, les valeurs HbA_{1c} 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. De possibles effets cardiovasculaires bénéfiques peuvent être déduits de l'étude UKPDS. L'association insuline-metformine est toutefois parfaitement logique d'un point de vue physiopathologique et certains experts la considèrent comme une association optimale et conseillent de la poursuivre le plus longtemps possible. (37) L'association insuline-sulfonylurée ou insuline-glinides n'a aucun sens lorsque la sécrétion d'insuline propre est devenue négligeable (taux de C-peptide dans le sang très bas ou inexistant).

A partir du moment où ils ne peuvent assurer une meilleure régulation glycémique, l'association antidiabétiques oraux-insuline et l'insuline utilisée seule procurent manifestement un contrôle glycémique équivalent. L'association permet toutefois de prescrire des quantités d'insuline considérablement inférieures et entraîne une prise de poids moins importante. (38)

3. Résumé

En ce qui concerne l'utilisation d'insuline dans le traitement du diabète de type 2, il existe deux possibilités. La première est l'arrêt du traitement par antidiabétiques oraux et l'administration d'insuline en monothérapie.

La seconde possibilité est l'association d'insuline avec une autre substance. A cet égard, la combinaison avec une sulfonylurée semble procurer à la fois un meilleur contrôle de l' HbA_{1c} et une

plus faible variabilité de la glycémie (**niveau III**). En ce qui concerne l'association avec la metformine, l'on a observé un taux d'HbA_{1c} inférieur et une prise de poids moins importante bien que les preuves étayant ce dernier point soient insuffisantes. Pour les raisons exposées ci-dessus, les experts recommandent de poursuivre le traitement à base de metformine (**niveau III**).

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 travaux du groupe bibliographique et les avis des experts ont été de grande qualité et très utiles pour le jury qui devait proposer des recommandations concernant le traitement du diabète de type II.

Plusieurs conséquences importantes apparaissent clairement à la lecture des études scientifiques et après avoir entendu les experts :

- 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** qui ont un intérêt réel mais dont les preuves de l'efficacité sur des "endpoints" forts manquent. Peut-on aujourd'hui les recommander sur la base de leur efficacité probable? C'est à cette difficile question que le jury a tenté de répondre en considérant 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. De nouvelles études seront sans doute disponibles d'ici quelques années pour confirmer l'intérêt de ces nouvelles approches.
- 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. Une telle situation s'est déjà produite auparavant lors de la commercialisation de nouvelles classes de médicaments. Ce fut le cas des inhibiteurs de l'ACE il y a quelques années.
- **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 ($HbA1c > 7\%$) avec un traitement par voie orale justifient sans doute plus rapidement qu'auparavant l'utilisation d'insuline selon un schéma bien défini dans le document.
- 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 autorise le remboursement de deux consultations de diététique et une consultation de podologue par an. La coordination et la continuité des soins organisée sous la responsabilité du médecin généraliste dans une vision intégrée des soins où chaque partenaire intervient selon ses compétences et les nécessités du suivi sont essentielles pour assurer la qualité des soins. La dimension multifactorielle de cette affection et les nombreux aspects qui l'influencent constitue un défi pour le soignant qui doit agir à différents niveaux : préventifs, hygiéno-diététique, curatifs et d'accompagnement dans la durée.
- 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 cardiovasculaire 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....**
- Il reste encore beaucoup à faire dans le domaine de la prévention primaire. Il faudrait lutter contre la surcharge pondérale de plus en plus fréquente en commençant de préférence par les enfants. Divers canaux peuvent être utilisés : campagnes d'information, projets spécifiques auprès des parents, dans les écoles, ... Il faut également attirer l'attention de la population sur la sédentarité croissante et promouvoir l'activité physique et le sport dès le plus jeune âge. Il faudrait lancer des campagnes de sensibilisation pour améliorer l'information sur le diabète et en optimiser le dépistage. Si les autorités ont certes déjà pris certaines mesures dans ce sens, il n'existe toutefois plus pour le moment d'organe de concertation officiel pour le diabète. Le jury estime nécessaire de remettre en place un organe de concertation multidisciplinaire appelé à coordonner à long terme toutes les mesures préventives et thérapeutiques dans le domaine du diabète sucré.

Références

1. "Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica, consensusconferentie"
F. Nobels "Diabetes epidemiologie: wat staat ons te wachten?", 2003, RIZIV
2. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valee TT, Hamalainen H, Lianne-Parikka P, Keinanen-Kuikaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
3. Knowler WC, Barrett-Connor E., Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346-349.
4. Engelgau MM, Venkat Naryan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1563-1580
5. <http://www.iph.fgov.be/epidemio/epien/index000.htm>
6. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 1999; 282: 1433-1439.
7. Erikson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin dependant) diabetes mellitus by diet and physical exercise. *Diabetologica* 1991; 34: 891-898.
8. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
10. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-1227.
11. "Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica, consensusconferentie"
R. Rottiers "Metformine en inhibitoren van de Alfa-glucosidase", 2003, RIZIV.
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.
13. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853
14. Johan K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1999; 22: 33-37.
15. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865
16. "Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica, consensusconferentie"
M. Van Driel "Resultaten van het systematisch literatuur onderzoek", 2003, RIZIV.
17. Chan J, Chan K, Ho L, Fuh M, Horn L, Sheaves R, Pabelo A, Kim D, Embong M. An Asian multicenter trial to assess the efficacy and tolerability of acarbose compared with placebo in type 2 diabetic patients previously treated with diet. *Diabetes Care* 1998; 21: 1058-1061.

18. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB. Long-term efficacy and safety of acarbose in the treatment of obese subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Int Med* 1994; 154: 2442-2448.
19. Coniff RF, Shapiro J, Robbins D, Kleinfeld R, Seaton T, Beisswenger P, McGill J. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 817-824.
20. Fisher S, Hanefeld M, Spengler M, Boehme K, Temelkova-Kurktschiev T. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin dependent diabetes mellitus: efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetol* 1998; 35: 34-40.
21. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, Spengler M, Wargenau M, Schollberg K, Fucker K. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care* 1991; 14: 732-737.
22. Hoffman H, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide or placebo in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 561-566.
23. Hoffman H, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin or placebo in dietary-treated NIDDM patients: The Essen-II study. *Am J Med* 1997; 103: 483-490.
24. Chaisson J, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA, Tan MH, Wolever TM. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1994; 121: 928-935.
25. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 280-288.
26. Philips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, salzman A. Once and twice daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 308-315.
27. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: 165-172.
28. Raskin R, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and postprandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 278-284.
29. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 517-523.
30. Scherbaum WA, Göke B and the German pioglitazone study group. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Horm Metab Res* 2002; 34: 589-595.
31. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE and the Pioglitazone 026 study group. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 413-423.
32. Aronoff S, Rosenblatt S, Braitwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1605-1611.
33. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (11): 1987-1993.

34. Jovanovic, Dailey G, Huang WC et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 200; 40: 49-57.
35. Holmann R, Cull C, Turner R. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.
36. "Het doelmatig gebruik van de orale antidiabetica, consensusconferentie"
C. Mathieu "Rol van insuline in de behandeling van type 2 diabetes", 2003, RIZIV.
37. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758-767.
38. Strowig SM, Aviles-Santa M, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1691-1698.
39. Rutten GHEM, Verhoeven S, Heine RJ, de Grauw WJC, Cromme PVM, Reenders K, van Ballegooie E, Wiersma TJ. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (februari 1999).

ANNEXE I

ASPECT DIETETIQUES DU TRAITEMENT DU DIABETE :

L'index glycémique :

La notion d'index glycémique (IG) des aliments permet de comparer les aliments entre eux selon l'importance quantitative de la réponse glycémique postprandiale.

L'IG d'un aliment glucidique se calcule en faisant le rapport (en pourcentage) des surfaces sous courbes glycémiques et au-dessus des valeurs basales, observées avec un aliment test, par rapport à celles observées avec un aliment de référence (glucose) consommé en quantité isoglucidique.

Tout simplement l'IG fournit une base physiologique permettant de classer les aliments selon la glycémie postprandiale qu'ils induisent.

Plus l'IG est bas plus l'élévation de la glycémie sera modérée et plus la vitesse de diffusion du glucose dans l'organisme sera progressive et répartie dans le temps et inversement.

IG élevé plus de 70 (glucose 100) réf. K.Fostere-Powell et al.,Am.J.Clin.Nutr.2002; 76 :5-56

pain baguette
pdt farineuse bien cuites
purée de pdt
limonades
pain d'épices
corn flakes, rice krispies, blé soufflé, coco pops
carottes cuites

IG intermédiaire 55-70(sacharose 60-65)

pain blanc, gris, complet
pdt en chemise, pdt fermes cuites à l'eau
banane,kiwi, ananas,melon, raisins secs
glaces
sorbet
miel
carottes cuites

IG faible moins de 55 (lactose 43-48, fructose 23)

pain multicéréales
pâtes al dente, riz al dente, riz brun
légumineuses
carottes crues
jus de pomme, tomate, orange,
laits, yaourts
crème gacée à 15 % de lipides
chocolat
nutella
cerise, pomme, prunes,pêche

Conseils :

- un liquide consommé seul est plus hyperglycémiant qu'un solide et qu'un liquide pris en même temps qu'un solide (jus d'orange- orange ; jus d'orange + tartine)
- la texture fine comme une purée de féculents et/ou de légumes augmente l'IG
- la mixité des nutriments donc des aliments diminue l'IG du repas. Le repas glucido-lipido-protidique atténue le pic d'hyperglycémie
- les cuissons « al dente » diminuent l'IG des aliments
- les fibres atténuent l'IG (fibres solubles)
- les traitements technologiques: la réaction de Maillard (croûte du pain), la rétrogradation de l'amidon (séchage des pâtes, pré-cuisson des riz) diminuent l'IG.

Equilibre nutritionnel ou BET (bilan énergétique total) ou AEJ (apports énergétiques journaliers)

- Protéines totales 20 %
- Glucides totaux 45 %
- Lipides totaux 35 % maximum dont moins de 10 % de saturés, un minimum 15 % de mono-insaturés et maximum 10 % de poly-insaturés (série n-6 et série n-3)
- max 300mg cholestérol
- fibres totales : au moins 30g jour (céréales complètes, fruits, légumes)

- apports corrects en antioxydants directs : vitamine C et E.
- apports indirects : zinc, sélénium, cuivre manganèse (consulter les AJR de notre pays : CSH révision 2003)

- A propos de l'alcool : il est conseillé d'avoir une consommation modérée d'alcool chaque jour c'est à dire 2 verres de vin (ou équivalent de 10g d'alcool) consommés au cours du repas. L'apport calorique et l'apport glucidique doit être pris en compte. (ceci dans le cas d'absence de complications comme l'hypertension, l'hypertriglycémie)

Pour assurer de bons apports lipidiques :

- consommer des rations de viandes et poissons raisonnables (max 150g)
- pour la bonne qualité des graisses : 2X volaille, 2X du poisson (n-3) 1X de la viande blanche, 1X de la viande hachée, 1X de la viande rouge par semaine
- réduire la fréquence des fritures
- diminuer la fréquence des charcuteries grasses et les associer à des légumes en salade
- diminuer la fréquence des fromages affinés très gras. Les choisir = ou moins de 30 % de graisses sur sec.
- utiliser des matières grasses plus insaturées (à froid comme à chaud) telles que les huiles d'arachide, d'olive, d'oléisol ou tournesol mono-insaturé, l'huile de colza (n-6 ; n-3);
- à froid : huile de soya, (n-6 ; n-3), huile de noix (n-6 ; n-3), huile de chanvre (n-6 ; n-3) huiles de maïs et tournesol (n-6)
- préférer les matières grasses à tartiner moins riches en lipides (25 %, 35 %, 40 %) d'origine végétale
- attention aux viennoiseries, aux confiseries chocolatées, grills d'apéritif (graisses saturées et trans)
- augmenter les rations de légumes (3X jour) et de fruits (2X jour)

ANNEXE II

CONCERTATION SUR L'OPPORTUNITE ET LES MODALITES D'UN EXAMEN DE DEPISTAGE SYSTEMATIQUE DU DIABETE

Résultat des groupes de travail du 3 octobre 2000 ; Publié le 3 novembre 2001; Complété par les conclusions d'un groupe de travail restreint qui s'est tenu le 12 février 2002.

Le texte peut être consulté sur le site : <http://www.iph.fgov.be/epidemie/epien/index000.htm>

Les recommandations de ce groupe d'experts sont les suivantes :

Un contrôle de la glycémie est indiqué :

- Chez les personnes de moins de 45 ans :
En cas :
 - d'antécédents de diabète de grossesse
 - d'antécédents de perturbation de la glycémie (IFG, IGT ou hyperglycémie constatée à l'occasion d'une intervention ou d'une hospitalisation)ou si deux des conditions suivantes sont réunies :
 - antécédents d'accouchement d'un bébé de plus de 4 kg
 - diabète chez un parent au premier degré
 - BMI > 25 kg/m²
 - Tour de taille > 88 cm (femmes) of > 102 cm (hommes)
 - Traitement pour hypertension
- Chez les personnes de 45 à 64 ans :
Les mêmes critères que ceux énoncés ci-dessus sont d'application. Le patient ne doit toutefois répondre qu'à une seule des conditions. Une glycémie doit en outre être demandée lors de toute prise de sang à jeun réalisée pour l'une ou l'autre indication dans la mesure où un tel examen n'a pas été effectué au cours des trois dernières années.
- Chez les personnes âgées de 65 ans et plus
Un examen de dépistage est indiqué pour toute la population même en l'absence des facteurs de risque précités.

Tests à effectuer en vue du dépistage et de la confirmation du diagnostic :

Détermination de la glycémie à jeun (sur sang veineux, 8 heures au moins sans apport de calories)

Si la valeur est $\geq$ à 110 mg/dl, un nouveau contrôle doit être effectué un autre jour.

Si la glycémie est $\geq$ 126 mg/dl → diabète mellitus.

Si la glycémie se situe entre 110 et 125 mg/dl → glycémie à jeun perturbée (IFG, impaired fasting glucose)

Une prise de sang réalisée à quelque moment que ce soit de la journée n'est pas indiquée comme test de dépistage.

Les mesures sur sang capillaire sont réservées au suivi des patients et ne sont pas indiquées lors de l'examen de dépistage.

Fréquence de l'examen :

Si les valeurs de dépistage sont normales, l'examen sera répété tous les trois ans.

Si les valeurs sont anormales, (IFG ou IGT) ou s'il existe des antécédents de diabète de grossesse, le test sera répété chaque année.

ANNEXE III

COMMENT AMELIORER LA COMPLIANCE THERAPEUTIQUE (A DU POINT DE VUE DE L'INFIRMIER(E) ET DU (DE LA) DIETETICIEN(NE).

Pour améliorer la compliance thérapeutique (nouvelle dénomination = l'adhésion au traitement) il faut réaliser que :

1. Le premier élément important est un traitement centré sur le patient et non sur la maladie.
2. L'éducation a une place décisive dans la prise en charge et le suivi du diabète.
 - a) Le programme d'éducation diététique doit être donné par une diététicienne formée en diabétologie, il doit :
 - mettre en exergue les erreurs alimentaires ;
 - proposer les changements alimentaires de façon progressive (corriger 1 à 2 erreurs à la fois) ;
 - négocier les changements de "bon sens" (opter pour la variété alimentaire à la place de la monotonie alimentaire) ;
 - valoriser les victoires telles que les pertes de poids, le meilleur choix des aliments sur base de l'étiquetage etc....
 - évaluer périodiquement l'acquis.
 - b) Le programme d'éducation du patient diabétique doit être donné par un(e) infirmier(e) formé(e) en diabétologie (formation de 180 h). Ce programme doit :
 - sensibiliser le patient à sa maladie évolutive ;
 - donner des informations sur le diabète et ses complications ;
 - assurer une formation du patient à l'autogestion de la maladie et du traitement dans un but d'une réelle autonomie.
 - réévaluer régulièrement les connaissances du patient car l'usure du temps et la banalisation des gestes sont sources d'oubli ou d'imprécision.
3. Il est indispensable de négocier avec le patient pour qu'il pratique au QUOTIDIEN trente minutes d'exercices physiques (marche, natation...).
4. Il existe des méthodes proposées pour améliorer l'observance thérapeutique en vérifiant notamment la qualité de la prescription :
 - Vérification des antécédents pathologiques et thérapeutiques du patient ;
 - Vérification du nombre d'ordonnance ;
 - Vérification de l'absence d'interactions médicamenteuses ;
 - Fixer des objectifs clairs ;
 - S'assurer de la compréhension par le patient de l'ordonnance, de son autonomie...
 - Réévaluer périodiquement tous les produits pris par le patient et leur pertinence.

N.B. La grille stratégique de Rollason peut aider à orienter le choix de traitement.^c

	Oui	Non	Ne s'applique pas
Efficacité			
L'indication est-elle encore actuelle ?			
L'indication est-elle bien fondée ?			
Ce traitement est-il prioritaire ?			
La durée du traitement est-elle adaptée à l'indication ?			
Sécurité emploi			
Est-ce le médicament le plus sûr de sa classe ?			
Est-ce qu'il y a des interactions médicamenteuses ?			
Est-ce qu'il y a des contre-indications ?			
Une individualisation posologique est-elle nécessaire ?			
Est-ce qu'il y a des médicaments faisant double emploi ?			
Confort du patient			
Est-ce que ce traitement convient au patient ?			
Est-ce que la forme galénique convient ?			
La voie d'administration est-elle la plus pratique pour le patient ?			
Existe-t-il une formulation retard ?			
Existe-t-il des médicaments combinés ?			
Alternatives non médicamenteuses			
Existe-t-il des alternatives non médicamenteuses ?			
Coût			
Le médicament est-il remboursé ?			
Existe-t-il un générique ?			
Est-ce que le rapport coût/bénéfice est optimal ?			

5. Les outils d'éducation qu'ils soient écrits ou visuels complètent les informations données aux patients. Des ateliers (visite de magasins, tables rondes...) servent non seulement à compléter les informations données en première instance mais servent également de "remotivant" pour les patients diabétiques de longues dates.
6. L'outil commun de communication entre les différents intervenants est : LE PASSEPORT DU DIABETE (que tout intervenant se doit de remplir après chaque consultations).
7. Les programmes d'éducation des patients diabétiques de type 2 doivent être définis, planifiés et organisés. Ils doivent s'appuyer sur une formation spécifique des intervenants relevant des connaissances actualisées (le savoir), de procédures éducatives évaluées, d'apprentissage à l'intégration pluridisciplinaire comme à l'évaluation des actions menées (savoir faire). Les objectifs éducatifs doivent s'articuler autour des besoins des patients. Le choix des méthodes éducatives dépend des capacités des patients (savoir être). Toute éducation doit faire l'objet d'un suivi et doit, pour se concrétiser dans le temps, être reconnue par les autorités (savoir devenir). Si l'on peut compter sur l'éducation en général et sur l'éducation diététique des patients diabétiques de type 2 pratiquée par les médecins, il n'en demeure pas moins que les infirmiers (spécialisés en diabétologie) ainsi que les diététiciens sont les professionnels qualifiés pour apporter l'aide pratique aux patients. L'approche éducative bien balisée (souvent dévalorisée) améliore la compliance thérapeutique.

^c Référence : ROLLASON V, BONNABRY P, VOGT N. Réduire la plurimédication chez la personne âgée : du vœu pieux à des solutions applicables. MEDECINE ET HYGIENE 2000; 2296: 818-825

Note concernant les spécifications des infirmiers (ères) et diététiciens (nes) spécialisé(e)s en diabétologie

- Quelle est la différence entre une infirmière spécialisée en diabétologie et une infirmière relais en diabétologie?

Pour clarifier la situation voici un petit tableau explicatif :

Infirmière spécialisée en diabétologie		Infirmière relais
142 heures 40 heures	Formation comprenant : Théorie Stages	40 heures Néant
Travail de fin d'étude sanctionné par un certificat reconnu par la Communauté Française et l'Association Belge du Diabète.	Fin de formation clôturé par :	Epreuve écrite reconnue par le Ministère des Affaires Sociales
Infirmière pratiquant principalement au sein de l'équipe multidisciplinaire hospitalière de la convention, en hospitalisation, à domicile et dans l'enseignement.	Pratique :	Infirmière pratiquant à domicile.

- A propos de la formation des diététiciens(nes) :

Les diététiciens(nes) disposant de leur n° INAMI sont des personnes graduées en diététiques ou licenciées en nutrition, ayant une formation théorique^d et pratique^e de la prise en charge des patients diabétiques.

Dans le cadre du Passeport du diabète, une formation continuée de 4 journées (20 heures de 60 min.) est organisée au cours de l'année 2004. Une requête est déposée au Conseil des maladies chroniques afin de faire reconnaître la formation, de discuter les modalités et de déterminer les fréquences.

Les professionnel(le)s recyclé(e)s seront précisé(e)s sur le site de l'INAMI qui déjà a répertorié les diététiciens ayant obtenus leur n° INAMI (et continue à le faire).

^d Pathologie générale, pathologie des maladies métaboliques, alimentation thérapeutique des patients diabétiques (type1, type2, obèses)

^e Exercices de cas, travaux de technologies culinaires, travail en stages hospitaliers